

VAP VISIE Analyse

Gezamenlijke uitgave VAP NVML

APRIL 2018



Het urogenitaal stelsel

Samen zijn we sterk!

Urine, soms een waardevol product!

Orgaanvlees; gruwel of gastronomie?

Moleculaire screening gastro-enteritis

Het EntericBio systeem levert op basis van RT-PCR techniek een eenvoudige en snelle detectie van de belangrijkste gastro-enteritis verwekkers direct op faeces samples.

- ✓ Geen DNA / RNA extractie nodig
- ✓ Hoge sensitiviteit
- ✓ High through-put mogelijk
- ✓ Resultaat < 3 uur
- ✓ Interessante prijs
- ✓ Automatische aflezing en interpretatie van de curves



EntericBio

Beschikbare flexibele panels:

- Bacterieel
- Parasieten
- Viraal

Externe Elisa controles

Breed panel externe kwaliteitscontroles voor al uw Elisa's.



- ✓ Kwalitatieve controles naast de bestaande kwantitatieve controles
- ✓ Gelyofiliseerd natief serum
- ✓ Verdunning in testprocedure gelijk aan samples



virion\serion

Externe PCR controles

Controle van RNA / DNA-extractie tot amplificatie.



- ✓ Panel externe positieve PCR controles
- ✓ Te combineren met commerciële en in-house PCR testen
- ✓ Niet-infectieuze micro-organismen in buffer
- ✓ 24 extracties a 200 ul mogelijk
- ✓ Analysecertificaat beschikbaar

Vraag naar het volledige overzicht.

MIKROGEN DIAGNOSTIK

Kwaliteit en service voor in-vitro diagnostica

MEDIPHOS
MEDICAL SUPPLIES

Mediphos Medical Supplies BV
Industrieweg 12B +31(0)317 351 838
6871 KA Renkum info@mediphos.com
www.mediphos.com



Colofon VAPvisie

Redactie

Reddy Schreuder (voorzitter mediagroep)
Erik Bleuel
Anke van Bruggen
Patrick Coolen
Lislore Moenis
Thea Tadema
Anke Tiggelman
Fred Vlugt
Petra Pothuis-Adriolo

Hoofredacteur

Reddy Schreuder
rschreuder@diakhuis.nl

Webmasters www.vapweb.nl

Kevin van der Ven

Standbeheer VAPcongressen

Sjef van Gaalen
svgaalen@diakhuis.nl

Aanleveren kopij

Tekst in Word zonder illustraties
Foto's en illustraties apart in JPG
(groot formaat)

Advertentie sturen naar

Ita Verweij
advertenties@vapweb.nl

Correspondentieadres en

Adreswijziging

Ita Verweij
Postbus 387, 3830 AK Leusden
06-30795900
secretariaat-vap@vapweb.nl

IBAN nummer VAP

NL83 INGB 0004335784

Oplage

4100 ex.

Vormgeving

Studio Transparant

Druk

BDU

Lidmaatschap 2018

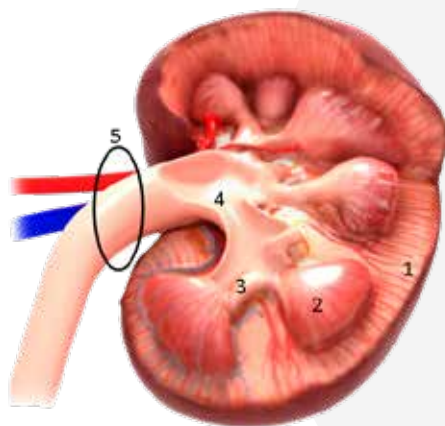
Gewoon Lidmaatschap: 33 euro
Gezinslidmaatschap: 33 euro per gezin
Lidmaatschap in Europa: 44 euro
Lidmaatschap buiten Europa: 56 euro
Lidmaatschap Studenten: gratis na insturen van kopie studentenkaart
Lidmaatschap wordt betaald per kalenderjaar.
<http://www.vapweb.nl/vereniging/lidmaatschap>

Geplande verschijningsdata 2018

VAPvisie 01 16 februari
VAPvisie 02* 14 april
VAPvisie 03 15 juni
VAPvisie 04 10 augustus
VAPvisie 05 12 oktober
VAPvisie 06 14 december

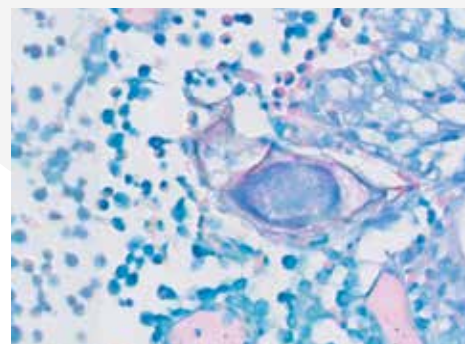
*gezamenlijk magazine VAPvisie en Analyse

Zie deadline inzendingen pag. 61



15

Functie en normale anatomie van de nier



31

Schistosomiasis



52

Liquid biopsy, DNA uit bloed

Samen	5
Samen zijn we sterk!	7
Afscheid nemen bestaat niet	9
Urinediagnostiek	11
Preanalyse: een vak apart!	13
Functie en normale anatomie van de nier	15
Urine, soms een waardevol product!	19
In de nachtspiegel	22
Orgaanvlees; gruwel of gastromomie?	26
Infecties bij dialysepatiënten	28
Schistosomiasis	31
Mannendingen	36
Kruiswoordpuzzel urogenitaal systeem	41
Time-lapse monitoring in het IVF-laboratorium van VUmc	42
Soa in Nederland	44
Bieden vaginale bacteriën bescherming tegen soa?	48
Preoperatieve herkenning van patiënten met een hoogrisico endometriumcarcinoom	52
Het verleden herhaalt zich	57
Zwanger en werken op een medisch laboratorium	59
Cursussen en opleidingen NVML	60
Agenda	62

Op de voorpagina:

Een elektronenmicroscopische foto van het nefron ingekleurd door Erik Bleuel in de kleuren van de NVML en de VAP. De oorspronkelijke foto wordt uitgebreid beschreven in het artikel van Marius van der Heuvel op bladzijde 15.

A tissue block management breakthrough

Take control of your archives with the Thermo Scientific™ Syntri™ Arcos™ Block Management System. The system is designed to increase productivity, minimize errors, and keep your laboratory's resources focused on what matters most – positive patient outcomes.

No more time-consuming manual sorting of tissue blocks. In just minutes, the Arcos scans hundreds of blocks and records their exact location – from the position in the tray to the final storage point in your archive. Need a specimen for re-cutting? The Arcos System quickly gives you the location, records where you sent it and when it is due back. When you've completed your work simply place the block in the next tray to be scanned, the system will automatically update the location in your database.

The Arcos Block Management System – take control today.

secure. simple. savings.

• www.thermoscientific.com



Thermo Scientific Syntri Arcos Block Management System



Lost blocks are a thing of the past
The Arcos system maintains a record of all blocks in storage with robust check-out and check-in controls



Samen

Het gaat spannend worden. De besturen van de NVML en de VAP zijn de laatste jaren intensief bezig geweest met het zoeken naar manieren om de beide verenigingen samen te brengen. Waarom? Dat is al vele malen uitgelegd, maar in het kort komt het er op neer dat wij denken dat het op termijn de enige weg is. Wij zien heil in samengaan omdat we samen elkaar aanvullen, omdat we samen sterker staan, omdat we samen toekomstbestendig zijn.

Nu is het aan de leden om hier wat van te vinden. Er zal hier en daar terughoudendheid zijn in de vorm van koudwater-vrees of een gezonde weerstand tegen verandering. Hoe je deze gevoelens ook noemt, ze zijn begrijpelijk en we hebben er allemaal in min of meerdere mate wel eens last van. Je weet immers wat je hebt en je weet (nog) niet wat je krijgt. Toch is het van de andere kant vreemd om je tegen verandering te verzetten. Niet als het gaat om verandering omwille van de verandering, maar wel als het gaat om ontwikkeling, innovatie en groei. Ons vak had nooit de huidige omvang en het huidige niveau bereikt als verandering van begin af aan was tegengehouden.

Mocht het merendeel van de leden het nog te vroeg vinden voor een echt samengaan en alles nog even bij het oude willen laten dan vinden wij dat zeer spijtig. Beide besturen willen echter de huidige samenwerking wel voortzetten om samen de uitdagingen en problemen het hoofd te bieden. Onze verwachting is dat de vrijwilligheid waarmee dat nu gedaan wordt op termijn overgaat in noodzaak. We staan voor dezelfde uitdagingen die in de loop van de tijd steeds groter worden. Hoe vullen we onze bladen? Hoe houden we onze websites actueel tegen redelijke kosten? Waar halen we vrijwilligers vandaan? Hoe voorkomen we dat onze achterban afhaakt en ons ledenbestand slinkt? Hoe blijven we

financieel gezond? Samen werken en samengaan, wordt steeds belangrijker en op termijn zelfs onvermijdelijk. Waarom dan niet wachten tot het zover is? Omdat we in dit stadium nog wat te kiezen hebben en daarmee de regie houden over wat komen gaat. Als verderop in de toekomst het water ons zo hoog aan de lippen staat dat we noodgedwongen moeten samenwerken is de druk en daarmee de acceptatie misschien hoger, maar de kans dat je het beste uit beide verenigingen haalt is dan geslonken. Wij wensen jullie veel wijsheid in jullie keuze en houden jullie op de hoogte van de uitkomst

*Namens de besturen,
Marianne Egbers en Sjef van Gaalen*



Marianne Egbers en Sjef van Gaalen

instru^{chemie}



www.instruchemie.nl

Science without f(r)iction since 1979

ISO-9001 / 13485 / CE

Zwet 26 9932AB Delfzijl The Netherlands

Tel. +31 596 634 831 Fax. +31 596 634 755

e-mail: info@instruchemie.nl



Save time and consolidate

Space for controls on your analyzer is at a premium.

MAS Omni Controls offer solutions for the next generation of integrated instrument systems, streamlining lab QC testing, decreasing costs and improving overall lab efficiency.



MAS
Omni•CARDIO



MAS
Omni•IMMUNE Pro



MAS
Omni•IMMUNE



MAS
Omni•CORE

Contact us at + 31 76 579 5555 or
email at info.benelux.cdd@thermofisher.com

Find out more at thermofisher.com/QC

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Samen zijn we sterk!

Wederom een gezamenlijk blad van de VAP en de NVML. Dit is de derde keer dat de redacties van de VAPvisie en de Analyse de koppen bij elkaar steken om een gezamenlijk blad te maken. Brainstormend over een thema kwamen we al gauw uit op het thema Urogenitaal stelsel. Best een ruim begrip waar vast veel over te schrijven valt. Dat valt toch een beetje tegen. We hebben er als redacties behoorlijk aan moeten trekken om jullie de artikelen te bieden die nu in het blad staan. Vandaar mijn dubbele complimenten voor degene die dit voor elkaar hebben gekregen. De oplettende lezer zal zien dat er

“Dat **valt** toch een beetje **tegen**

meer artikelen instaan die uit de NVML koker komen dan artikelen afkomstig van de redactie van de VAPvisie. De redactieleden van de VAPvisie hebben een probleem met tijd vrijmaken voor redactie werkzaamheden. Dit heeft vooral te maken met drukke banen en weinig nieuwe aanwas van de redactie. Daarom juicht deze redactie een nauwere samenwerking met de redactie van de Analyse zeker toe. Ook nu al heeft de eindredacteur van de Analyse veel werk voor ons verricht. Helemaal Top! Samen zijn we sterk.

En nu over de artikelen. Het zijn stuk voor stuk prachtige informatieve artikelen. Mijn complimenten voor de auteurs.

Reddy Schreuder



Reddy Schreuder



Simone Priester-Vink

Het gezamenlijk blad ligt weer voor u! Het is voor mij de tweede keer dat ik hier bij betrokken ben geweest en ik kan u vertellen dat het elke keer een aardige bevaling is. Niet vanwege de samenwerking tussen beide redacties, deze is juist heel prettig. Maar vanwege het zoeken van artikelen. Potentiele auteurs hebben het allemaal erg druk en (voorlopig) geen tijd om een artikel te

“Een aardige **variatie** aan **onderwerpen**

schrijven. Persoonlijk vind ik het ook altijd lastig om analisten te vinden die een artikel willen (mee) schrijven. Bij deze een oproep aan alle analisten die houden van schrijven, mail onze redacties! Ondanks, of misschien juist vanwege, de hobbels die we

als gezamenlijk redactie tegen kwamen ben ik erg trots op het blad dat we hebben gemaakt. We hebben een aardige variatie aan onderwerpen weten te vinden binnen het thema urogenitaal stelsel: iets over de prostaat, over de nieren, ontwikkelingen binnen de urinediagnostiek, maar ook over hormonen uit de urine van zwangere vrouwen, Schistosomiasis, soa, IVF en endometrium carcinomen.

Voor ieder wat wils en met veel dank aan de auteurs en onze gezamenlijke redactie en beide verenigingen.

Simone Priester-Vink



Bewezen technologie
Al meer dan 150 installaties in Europa

Tissue-Tek AutoTEC® a120

Automated Embedding System



Kwaliteit

- Gefixeerde oriëntatie van uitsnijden tot microtomie
- Verhoogde weefsel veiligheid
- Gestandaardiseerde blokkwaliteit

Efficiëntie

- Volledig geautomatiseerd inbedden
- Continue efficiënte workflow
- Capaciteit vrijmaken voor andere werkzaamheden

Snelheid

- In- en uitladen naar behoefte
- Inbedden tot 120 cassettes per uur

Neem contact op met uw Sakura vertegenwoordiger
of bel met +31 (0)88 592 00 90 voor meer informatie

Bezoek sakura.eu voor meer informatie

Afscheid nemen bestaat niet

De titel verwijst naar het liedje van Marco Borsato die als volgt begint:

Afscheid nemen bestaat niet

Ik ga wel weg maar verlaat je niet

M'n lief je moet me geloven, al doet het pijn.

Niet alleen de voorzitter Marianne Egbers neemt afscheid, maar ik ga ook de NVML als bestuurslid verlaten. Ik blijf natuurlijk wel verbonden met de NVML en zal het reilen en zeilen altijd volgen. Na 2 zittingstermijnen van 3 jaar is het mooi geweest en tijd voor nieuw bloed!

“Tijd voor **nieuw bloed**

Op 24 april aansluitend aan het congres Kwaliteit - waar begint en eindigt eigen verantwoordelijkheid? wordt de Algemene Leden Vergadering van de NVML georganiseerd. Ik zal daar deze keer niet bij aansluiten i.v.m. een vakantie in het buitenland. Helaas ben ik dus niet in de gelegenheid om op dat moment de aanwezigen te bedanken voor hun steun en vertrouwen in het bestuur en het beleid dat is gevoerd. Tijdens de ledenvergadering wordt de nieuwe voorzitter voorgedragen en ik verwacht dat dan ook een nieuw bestuurslid aangesteld wordt. Dit zijn veel veranderingen op bestuursniveau maar dat mag geen probleem zijn omdat er gezorgd wordt voor een goede overdracht. Daarnaast is de ondersteuning vanuit het NVML bureau onveranderd.



De NVML is een dynamische vereniging waar veel wordt georganiseerd voor alle geledingen van de laboratoriumwereld. Dat zie je aan de diverse congressen en symposia die worden georganiseerd. Ook de e-learning is hier een mooi voorbeeld van. Op de website www.nvml.nl kunt u een overzicht vinden van de e-learning modules die tot nu toe beschikbaar zijn. Dit breidt ieder jaar nog uit en de al wat langer bestaande modules worden tussentijds gereviseerd.

“De **NVML** is een **dynamische vereniging**

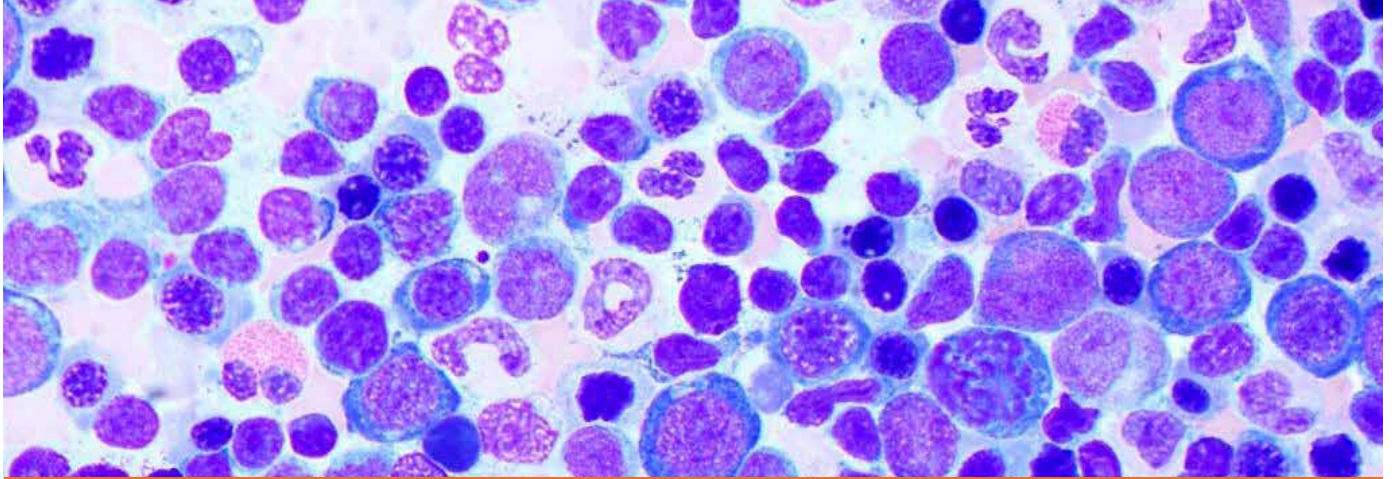
Op de website kunt u een tabel vinden met de ziekenhuizen die de e-learning modules van de

NVML afnemen. Dat worden er steeds meer. Het LKCH van het UMC Utrecht is in 2017 gestart met de e-learning van de NVML. In het kader van bekwaam en bevoegd houden van de analisten volgens ISO 15189 is dat een mooie stap. Iedere module wordt namelijk afgesloten met een toets door middel van multiple choice vragen. Bij voldoende juiste antwoorden heeft de cursist voldoende kennis van de geboden stof en ontvangt van de NVML een certificaat op naam.

Dit is de laatste keer dat ik een stukje schrijf voor het onderdeel "Van het bestuur" van de NVML. Dat hoort erbij en zoals altijd probeer ik een leuk stukje te schrijven en die te vergezellen van een foto van mijn katten. Blijf vooruitkijken, leer van je verleden en gebruik dat in de toekomst!

Eline Liesting
Secretaris/vicevoorzitter

Het Maasstad Ziekenhuis streeft als topklinisch opleidingsziekenhuis de missie na om vakkundig en zorgzaam de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren. Werkend vanuit de kernwaarden: ambitieus, betrouwbaar, deskundig, gastgericht en verbindend. Het ziekenhuis is lid van de vereniging STZ en heeft de JCI accreditatie behaald, waarbinnen kwaliteit en patiëntveiligheid voorop staan. Bovendien is het Maasstad Ziekenhuis één van de zeven Santeon ziekenhuizen.



Voor ons ziekenhuis zijn wij op zoek naar een

Analist Klinische Chemie - Beenmergmorfologie en Flowcytometrie

Het MaasstadLab is een allround klinisch laboratorium van het Maasstad Ziekenhuis en biedt een breed pakket laboratoriumdiagnostiek aan op het gebied van klinische chemie, medische microbiologie en klinische farmacologie & toxicologie. Voor het Maasstadlab zijn wij op zoek naar een Analist Beenmergmorfologie/Flowcytometrie voor 32 uur per week.

Kom jij ons team versterken?

Wij hebben een enthousiast team van 5 analisten voor een uitgebreid pakket aan bloed- en beenmergmorfologie en immunofenotypering en bieden een dienstverband aan voor 32 uur in de week, met werktijden van 8:30 uur tot 17:00 uur tussen maandag en vrijdag. Wij bieden daarnaast een uitdagende werkomgeving waar verdere opleiding en ontwikkeling in jouw vakgebied wordt gestimuleerd en stellen professionaliteit en klantgerichtheid centraal in al ons handelen.

Ben jij in het bezit van een diploma medisch analist en heb jij ervaring met bloed- en/of beenmergmorfologie? Heb jij daarnaast een passie voor het vak en ga je graag aan de slag bij een topklinisch ziekenhuis? Dan zijn wij op zoek naar jou.

Meer informatie vind je op:

www.maasstadziekenhuis.nl/vacatures/paramedisch



Urinediagnostiek

Dr. Marco Treskes

Specialist klinische chemie & laboratoriumgeneeskunde
OLVG Lab BV

Kunt u vertellen waarvoor urine-diagnostiek gedaan wordt?

Urinesediment analyse heeft eigenlijk twee indicatiegebieden. Dat zijn urineweginfecties en overige pathologie, van de nier of de lagere urinewegen. Dan hebben we het dus niet over infecties, maar een nierontsteking of blaas-maligniteit. Wat we doen is dat we kijken naar rode bloedcellen, witte bloedcellen, bacteriën, epitheelcellen, cilinders en soms kijk je naar kristallen. Ik heb het nu alleen over het urinesediment, want we doen ook allerlei chemische bepalingen in de urine. Het urinesediment is vrij bewerkelijk, aangezien je het moet centrifugeren, in een klein beetje urine moet opdwarrelen en onder de microscoop op een glaasje bekijken. Dan tel je dus de rode bloedcellen, de witte bloedcellen, je rapporteert de bacteriën en of het er veel of weinig zijn. Je rapporteert eventuele cilinders en epitheelcellen. Vanwege de bewerkelijkheid is er ook een mogelijkheid voor een stripanalyse, die je vaak als 'zeef' gebruikt.

Hoe werkt deze stripanalyse?

Met de strip meet je witte bloedcellen, rode bloedcellen, eiwit, bacteriën. Bacteriën meet je door middel van nitriet. In urine zit nitraat vanuit voeding en bacteriën zetten dat om in nitriet. De meeste, maar niet alle bacteriën kunnen dit, dus een klein deel van de bacteriën vind je niet met die nitrietstrip. Maar bij een ontsteking heb je natuurlijk vaak ook witte bloedcellen en eiwit in de urine, dus die zijn dan wel positief. Als alle parameters op de strip negatief zijn dan hoeft je niet een sediment analyse te doen. Afhankelijk van de populatie patiënten, hoeft je dan naar een derde van de urines niet verder te kijken.

Een ander voordeel van de strip is dat het snel is. Wat er steeds meer gebeurt is dat het point-of-care wordt gedaan. Bijvoorbeeld als iemand bij de huisarts komt met pijn bij plassen, eventueel koorts en soms ook ruikende en/of troebele urine, dan doet de huisarts een strip. Als die positief is op witte bloedcellen en nitriet, dan behandelt die huisarts gewoon met standaard antibiotica. In de ziekenhuissetting is dat eigenlijk wel anders. Want in deze setting heb je vaak mensen met gecompliceerde urineweginfecties of herhaalde urineweginfecties. Dat zijn dan vaak wat zeldzamere verwekkers, dus dan wordt er toch ook vaak wel een kweek gedaan. Maar een kweek duurt natuurlijk een paar dagen. Met determineren wat voor bacterie het is en voor welke antibiotica die gevoelig is ben je zo 3 of 4 dagen verder. Dus wat ze vaak wel doen is starten met de behandeling, op basis van klinische klachten en een positieve strip. Dit met een breedspectrum-antibioticum, totdat je weet welk beestje het is en waar die gevoelig voor is. Dan kan je je beleid bijstellen.

En in het ziekenhuis komen natuurlijk ook patiënten voor de uroloog en de nefroloog. Met complexere vraagstellingen, zoals: Is er een nierontsteking? Is er een maligniteit van de urinewegen, vaak de blaas. Dan vraagt de arts vaak bij ons aan om naar cilinders te kijken, gekke vormen van rode bloedcellen die uit de nier komen. En natuurlijk gaat er materiaal naar de pathologie als het gaat om tumorcellen.

Er is dus ook samenwerking met de pathologie?

Wat dat betreft is urinediagnostiek wel heel leuk geïntegreerd. We zijn nu als OLVG Lab BV verzelf-



Marco Treskes

standigd als volle dochter van het OLVG. Als klinische chemie, microbiologie en pathologie gezamenlijk. We delen ook zoveel mogelijk kennis en kunde en we proberen heel erg gezamenlijk op te trekken. Urinediagnostiek is daar een leuk voorbeeld van. Bij infecties doe je ook een urinekweek, soms direkt naast een sediment, soms pas bij een afwijkend sediment. Bij maligniteiten kijken wij of er bloedverlies is en de pathologie kijkt dan naar tumorcellen. Als het gaat om de nierontstekingen, wat wij dan doen is het aantonen van eiwit. Dat kan dus via een strip, maar dat kan ook via ons chemie apparaat. Soms wil je ook specifieke eiwitten weten, zoals korte ketens of albumine. Dat doen we allemaal met chemische methodes. We kijken met de strip en de microscoop naar rode bloedcellen. Als je rode en witte bloedcellen verliest bij een ontsteking in de nier, dan worden die verpakt in een soort cilinders. Dat is een eiwit dat uit de niertubuli komt. Dan zie je onder de microscoop langgerekte structuren van dat samengepakte eiwit met witte of rode bloedcellen erin. Dus daar kijken wij naar, want dan weet de nefroloog dat het een ontsteking op nierniveau is. Dan gaan ze vaak een biopsie doen, waarbij weer de pathologie om de hoek komt kijken.

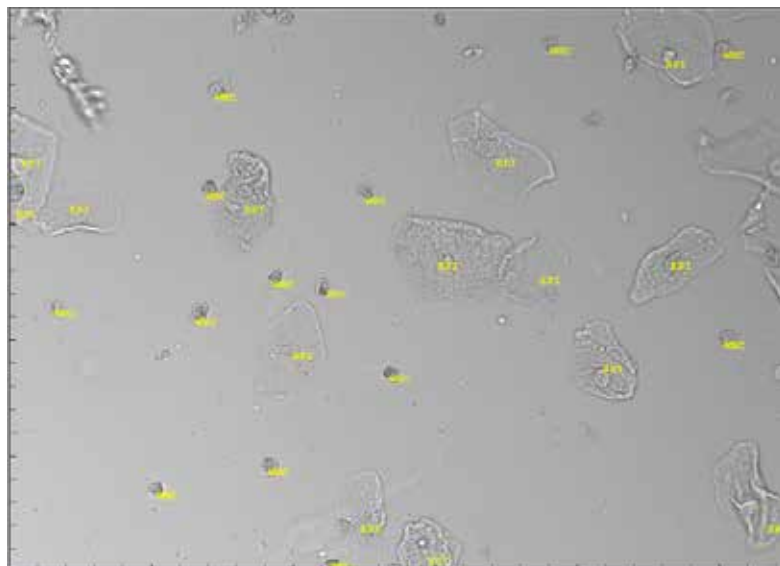
Julie willen de urinediagnostiek gaan aanpassen. Waarom?

Wat in het verleden dus heel veel gebeurde was dat microscopie het uiteindelijke was dat je deed. Je probeerde eerst monsters waar je niet naar hoefde te kijken eruit te halen met zo'n striptest. Vroeger deed je nog andere dingen op de striptest, zoals bilirubine in urine bepalen om te kijken of er ernstige leverproblemen zijn, urobilinogeen om te kijken of er verhoogde bloedaafbraak is, je kan suiker aantonen, je kan ketonzuren aantonen bij onregelde diabetes. Maar daar zijn nu allemaal specifiekere testen voor in bloed of urine, die we op de chemie apparaten doen. Dus die strip heeft langzaam aan waarde ingeboet. Je hebt nu geautomatiseerde systemen voor de sediment analyse van de urine, waardoor je je eigenlijk kunt afvragen of die strip nog wel nodig hebt. Die strip was vooral voor bepalingen die nu niet meer nodig zijn of een soort voorbepaling om te beslissen of je met de microscoop moet gaan kijken. Microscopie door mensen is deels subjectief. Je traint ze, maar er zit altijd een component in van ziet iedereen er hetzelfde in.

Waar hebben jullie naar gekeken als vervanging van de strip en microscoop?

Tegenwoordig heb je flowcytometer systemen, die zijn heel erg geschikt voor rode en witte bloedcellen, bacteriën, epitheelcellen. Heel veel huisartsenlabs doen dit vaak en dan is zo'n systeem erg geschikt. Maar in het ziekenhuis, als je dus ook overige pathologie hebt, dan is deze niet zo geschikt. Cilinders en irregulaire erythrocyten kan hij nog niet goed zien. Dus dan zou je toch zelf microscopie moeten doen.

Wat je tegenwoordig ook hebt is digitale microscopie, er zijn meerdere firma's die dit aanbieden. Dat is een geautomatiseerd systeem. Deze pipetteert een beetje urine in een cuvet, draait de cuvet 10 seconden af en maakt opnames met een digitale camera. In een minuut heeft deze een urine geanalyseerd. Dan heeft hij ook nog beeldherkenning, dus bij de



foto's staat bijvoorbeeld: white blood cell, epithelial cell, pathological cylinder, red blood cell. Ook bacteriën kan deze goed tellen en gist onderscheiden van rode bloedcellen. Gisten die lijken een beetje op rode bloedcellen, maar zijn over het algemeen veel kleiner en ze hebben ook budding. Dat wordt dus allemaal herkend.

Wat betekent dit voor de analist?

Het enige dat de analist hoeft te doen is te zeggen of hij of zij het eens is met de beeldherkenning. Je kan op een cel klikken en zeggen dit is geen rode bloedcel, maar een gist. Je zou dus kunnen zeggen: sommige dingen wil ik door de analist laten beoordelen en bij andere dingen vertrouw ik gewoon op het systeem en die geef ik automatisch door. Het mooie is dat er 15 foto's worden gemaakt, maar als je wilt kun je ook even het hele preparaat doorkijken. Als er bijvoorbeeld om cilinders is gevraagd, die zijn er soms in lage concentratie, dan kan je het hele preparaat nog even doorkijken. Het mooie is ook dat je de beelden als PDF kunt opslaan en aan het patiëntdossier kan hangen. Je kan het naar de nefroloog sturen als die er om vraagt. Je kan het gebruiken voor scholing van analisten. Het feit dat elke analist geholpen wordt met de beoordeling, door het systeem, zorgt dat het minder subjectief wordt. Dit apparaat is wat duurder dan een stripreader. Maar als je dat afzet tegen het feit dat je twee derde van je urines

in een ziekenhuispopulatie nog moet beoordelen onder een microscoop en daarvoor dus ook een sediment moet maken. Dan levert dit wel weer zijn geld op en natuurlijk een kwaliteitswinst en objectivering.

Is er verder nog iets dat u over dit traject wilt vertellen?

Wij werken dus samen als OLVG Oost en West. Wij hebben nu nog verschillende systemen en manieren. In Oost moeten ze worden vervangen dit jaar, dus moeten we kijken wat we met zijn allen willen. Maar we werken ook samen met het Flevo ziekenhuis en het BovenIJ ziekenhuis. Daarmee hebben we eigenlijk een soort inkoopcombinatie. Wij delen ook onze procedures en kennis en kunde. We hebben ook een regionale vakgroep waarin we dat soort dingen samen beslissen. We willen op alle locaties, in waarschijnlijk 2 jaar, gaan vervangen. En als de prijs dan dicht bij de flowcytometrie ligt, dan gaat mijn voorkeur uit naar de digitale microscopie. Dit zijn nu de derde generatie systemen. Ik denk dat deze systemen een jaar of 15 bestaan. De eerste generatie had matige beeldkwaliteit en matige herkenning. Die derde generatie heeft inmiddels ook fase contrast optie. Dan heb je prachtige plaatjes en hele goede beeldherkenning. Dat het iets duurder is qua investering betaalt zich terug, omdat je je analisten tijd beter kan besteden.

De rubriek voor de preanalytisch medewerker

Preanalyse: een vak apart!

Brainstormen met de mensen van de commissie preanalyse over thema's voor het congres preanalyse: wat een zegen! Een moment waarop je met elkaar constateert hoe mooi het vak van preanalytisch medewerker is, hoe breed het vak is, in hoeveel werkelden er preanalytisch medewerkers werkzaam zijn en ga zo maar door. Ook constateer je met elkaar hoe cruciaal de rol van de preanalytisch medewerker is in contact met de patiënt, de aanvrager of collega. Hoe belangrijk het is om écht contact te maken door met passie je vak uit te oefenen. Ieder van ons wordt geboren met bepaalde talenten. Of we er iets mee doen of niet is afhankelijk van bepaalde factoren. Echter in aanleg staan ons allemaal een aantal talenten ter beschikking. Vaardigheden zijn niet aangeboren, maar zijn dingen die we ontwikkelen. Door ons ergens in te oefenen

kunnen we ergens vaardig in worden en dus een vaardigheid ontwikkelen. Kundigheid ontstaat wanneer we onze talenten en vaardigheden inzetten om ergens kennis, wetenschap, expertise én praktische competentie in op te doen. Wie kundig is heeft zijn talenten en vaardigheden gebundeld en benut!

In een eerder artikel was het de vraag van de patiënt: wat heb ik en wat maakt mij beter? Dat is vaak de kern van wat de patiënt van zijn huisarts of specialist wil weten. Die vraag kunnen wij ons zelf ook stellen: hoe kundig ben ik en wat maakt mij nog beter? Jezelf blijven ontwikkelen, je kundigheid versterken, zorgt ervoor dat je niet alleen meer plezier in je werk hebt, maar dat je kundigheid een positieve uitwerking heeft op de relatie met je patiënt, aanvrager of collega. Er zijn vele manieren om je kundigheid 'te voeden' en één



daarvan is het bijwonen van het congres preanalyse. Op 22 maart hebben we kunnen luisteren en ervaren hoe diverse sprekers vol passie over diverse onderwerpen en hun vak hebben gesproken. Voor wie erbij waren hoop ik van harte dat één van de onderwerpen: 'Waar ik mij welkom voel kom ik graag terug' van toepassing is geweest. Voor wie 22 maart niet aanwezig was: wees welkom op het volgende congres pré analyse! Dit geldt ook voor niet-preanalytisch medewerkers.

Annet Nawijn
Pathologie Friesland

Cao nieuws

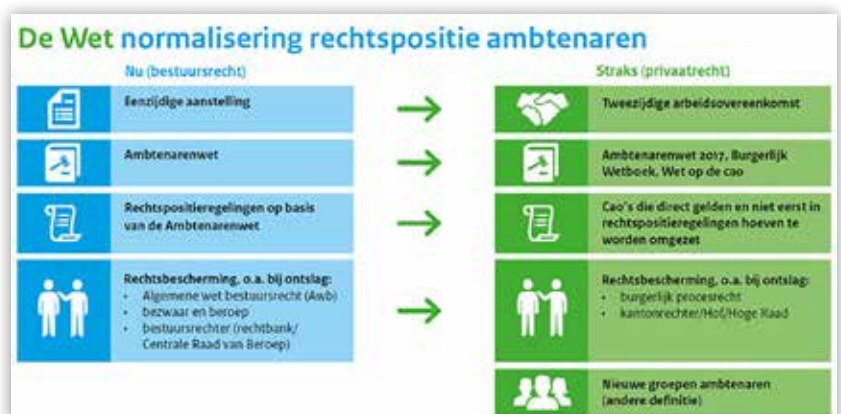
Cao umc

Privaat arbeidsrecht voor umc-ers vanaf 2020

Per 1 januari 2020 gelden niet langer meer de (gunstiger) arbeidsvoorwaarden speciaal voor ambtenaren, maar valt iedere (semi-)ambtenaar in Nederland onder het private arbeidsrecht. Dit is vastgelegd in de Wet Normalisering Rechtspositie Ambtenaren. Wilt u nu al meer weten over deze wet? Neem dan eens een kijkje op de informatieve website www.wnra.nl of kijk op de website van de FNV: www.fnv.nl/normalisering

Cao-onderhandelingen van start gegaan

Op 8 februari zijn de onderhandelingen voor een nieuwe cao umc van start gegaan, en gelijk weer opgeschort: de werkgevers hebben hun inzetbrief teruggetrokken omdat ze "de werknemersorganisaties onvoldoende hebben kunnen overtuigen van een gezamenlijk ambitieniveau. Dat heeft ertoe geleid dat zij hun huidige inzetbrief van tafel halen. Zij zullen komen met een nieuwe meer concrete



inzet waaruit meer ambitie spreekt." En daarvoor is tijd nodig: de volgende onderhandelingsronde vinden plaats op 14 maart, 22 maart, 5, 11 en 25 april. Het laatste nieuws over de onderhandelingen kunt u volgen op de nieuwspagina van de NVML-website.

Cao Ziekenhuizen

Om even op te letten op je salarisstroom: de vakantiebijslag is per 1 januari 2018 verhoogd van 8% naar 8,33%. De jaarlijkse vakantiebijslag krijg je doorgaans uitbetaald bij het salaris over mei.



Sales Application Specialist (m/v)

Heb jij ervaring in een pathologie-laboratorium en affiniteit met Sales? Dan is Roche Diagnostics Nederland op zoek naar jou!

Bij Roche zijn 96.000 medewerkers verspreid over 150 landen elke dag actief om de grenzen van de gezondheidszorg te verleggen. Door samen te werken zijn wij, wereldwijd, één van de meest toonaangevende bedrijven dat zich richt op onderzoek binnen de gezondheidszorg. Ons succes is gebaseerd op innovatie, nieuwsgierigheid en diversiteit; wij zien elkaars verschillen als een voordeel. We streven naar een uitstekende service voor onze klanten en vanuit ons kantoor in Almere zetten meer dan 160 gespecialiseerde medewerkers zich hiervoor in. Om de gezondheidszorg te innoveren, heeft Roche de ambitie te blijven leren en te blijven groeien.

Ter uitbreiding van ons Sales team zijn wij op zoek naar twee nieuwe Sales Application Specialisten. Als Sales Application Specialist binnen Roche lever je een actieve bijdrage aan het realiseren van de doelstellingen bij onze klanten en ben je de spil in de samenwerking met interne collega's. Beschik jij over werkervaring in een Pathologie Laboratorium en heb jij affiniteit met Sales? Dan zijn wij op zoek naar jou!

Kijk voor meer informatie over deze of andere vacatures bij Roche Diagnostics op <https://www.roche.com/careers/country/netherlands.htm>.

www.roche-diagnostics.nl

*Make your mark.
Improve lives.*



Functie en normale anatomie van de nier

Marius van den Heuvel, patholoog, Pathologie Friesland

Functie

Eenieder kent de nieren als de organen die het bloed filteren van afvalstoffen. De nieren hebben echter ook zeer belangrijke andere functies. De nieren zorgen voor regulatie van de homeostase: het interne milieu in het lichaam in evenwicht houden. Dit geschiedt door regulatie van de water- en zout huishouding, de zuur- base balans en de bloeddruk in het lichaam. De nieren produceren eveneens hormonen die van belang zijn voor de regulering van de homeostase. Door snelle veranderingen in de excretie en absorptie van water, zouten en zuren kunnen de nieren de homeostase verzorgen. Het water, de zouten, zuren en afvalstoffen bevinden zich in het bloed. Om goed te kunnen functioneren is het erg belangrijk dat de nieren goed doorbloed worden. Ongeveer 25 procent van het zuurstofrijke arteriële bloedvolume dat het hart uit pompt, gaat naar de nieren. Dit betekent dat dagelijks ongeveer 1700 liter bloed door de nieren stroomt om gefilterd te worden. De nieren produceren per dag bijna 200 liter voorurine. In de nieren wordt deze voorurine verder verwerkt tot een urineproductie van ongeveer 1-1,5 liter urine per dag. De hoeveelheid bloed die door de nier stroomt heeft een veel grotere zuurstofcapaciteit dan nodig is voor de nieren en is per gram orgaanweefsel zelfs hoger dan dat van zeer zuurstof behoeftige organen zoals het hart en de hersenen. Dit grote volume bloed maakt het enerzijds mogelijk voor de nieren om hun filterfunctie uit te oefenen, anderzijds wordt het door de overcapaciteit van zuurstofrijk bloed mogelijk om een serie geschakeld dubbel capillair bloedvatsysteem te hebben (waarover in onderstaande tekst meer). Hormonen die een rol spelen in de homeostase en worden geproduceerd door de nieren zijn: renine en prostaglandines. Deze stoffen zorgen direct

of indirect voor regulatie van de bloeddruk door variatie in de diameter van de bloedvaten. Daarnaast maken de nieren andere hormonen aan, zoals erythropoetine, een hormoon dat de rijping van erythrocyten in het beenmerg stimuleert. De nier moduleert ook vitamine D in een actief eiwit dat zorgt voor betere opname van calcium uit het darmstelsel. De nieren hebben een forse overcapaciteit: met 1 gezonde nier kan het menselijk lichaam goed functioneren.

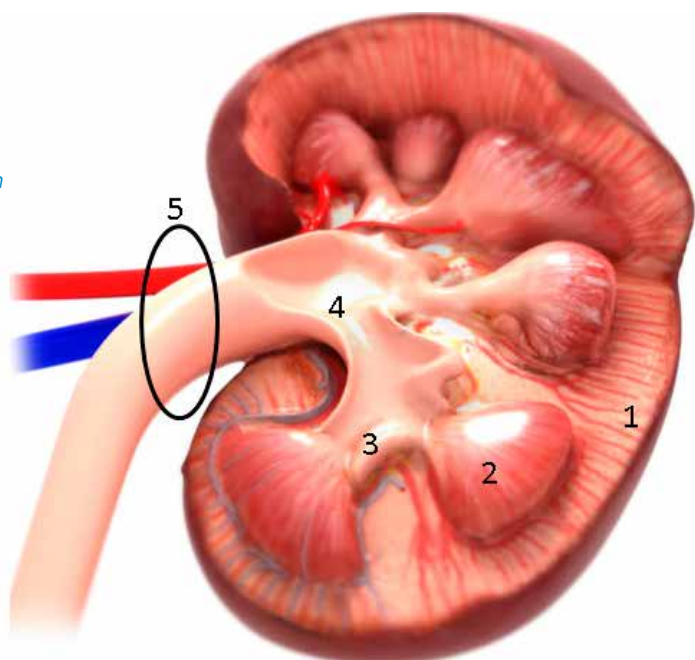
Anatomie

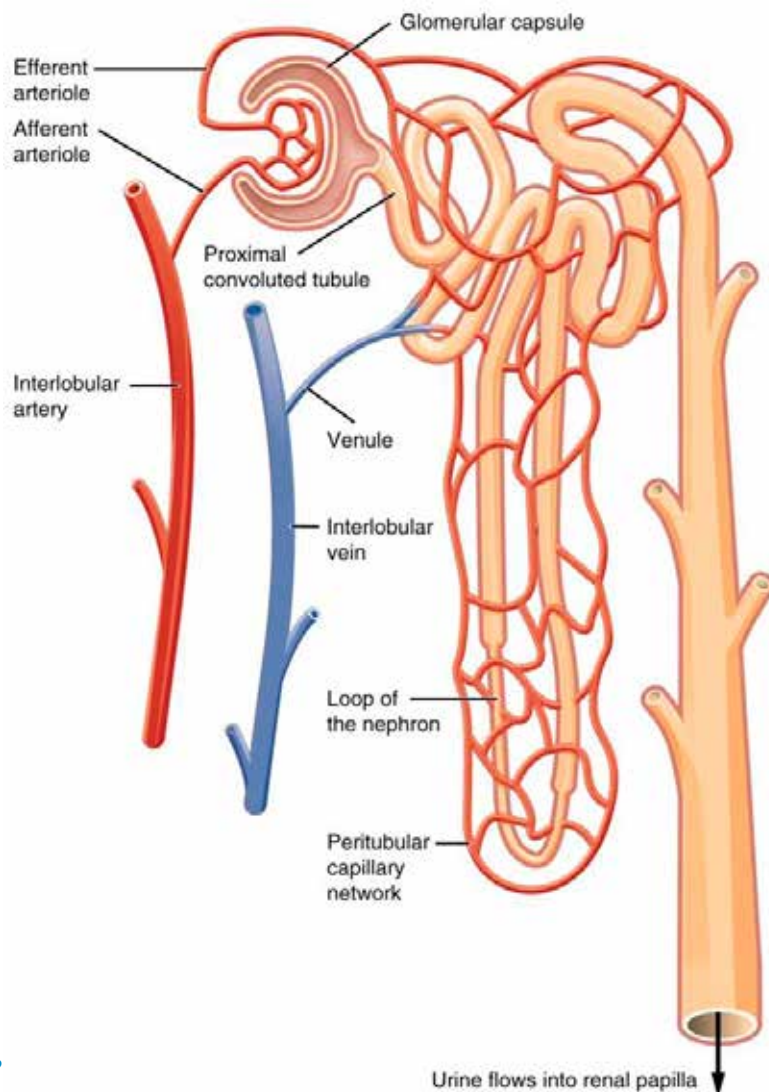
De nieren bevinden zich in het retroperitoneale vetweefsel links en rechts van de wervelkolom hoog in de buikholte, ongeveer ter hoogte van de onderste punt van de ribbenboog. Hierbij is de rechter nier vaak lagergelegen dan de linker nier omdat in de rechter bovenbuik regio ook de lever is gelegen. Een volwassen nier is boonvormig van vorm en is plusminus 12 cm lang, 6 cm breed en 3 cm dik. Het gewicht varieert tussen de 130 en 160 gram bij mannen en tussen de 120 en 150 gram bij vrouwen. De

nieren worden omgeven door een laagje vetweefsel (retroperitoneaal vet) ter bescherming. De nier heeft een nierhilus: vetweefsel waarin de nierslagader (arteria renalis) en de nier ader (vena renalis) gelegen zijn. In het hilare vetweefsel is ook de urineleider of ureter gelegen, een buisvormige structuur die de urine afvoert naar de urineblaas. Zenuwen en lymfbanen zijn ook in de hilus van de nier gelegen. De arteriële bloedtoevoer en veneuze bloedafvoer kunnen een behoorlijk anatomische variatie tonen. Wanneer de nier over de langste as wordt gekleefd, zijn macroscopisch duidelijk twee zones te onderscheiden: de schors en het merg. De schors bevindt zich aan de kapselzijde (buitenzijde) van de nier, het merg bevindt zich aan de binnenzijde (hilare zijde) van de nier. De schors heeft over het algemeen een korrelig aspect en vormt een continue laag langs de buitenzijde van de nier. Het merg is verdeeld in meerdere conusvormige gebieden (piramides) die spits toelopen richting de hilus van de nier en hier uitkomen in de nierkelken. Deze

Figuur 1

- 1 schors
- 2 merg
- 3 nierkelk
- 4 nierbekken
- 5 hilus





Figuur 2

nierkelken (calices) vormen het eerste deel van het urineafvoersysteem en komen uit in het nierbekken (pyelum) dat overgaat in de urineleider (ureter). Figuur 1 toont een schematische weergave van de nier: 1 schors, 2 merg, 3 nierkelk, 4 nierbekken, 5 hilus.

Zoals bovenvermeld is het doorbloeding systeem uniek: de nier verwerkt meer zuurstofrijk (arterieel bloed) dan dat nodig is en de nier huisvest twee in serie geschakeld capillaire bloedvatsystemen: het glomerulaire capillaire systeem en het peritubulaire capillaire systeem. Het arteriële, zuurstofrijke bloed stroomt eerst door het glomerulaire capillaire systeem (glomerulus): een kluwen van capillaire vaatstructuren die onder arteriële bloeddruk staan. Vanuit dit glomerulaire capillaire systeem vormt zich een afvoerende (efferente) kleine arterie die het bloed transporteert naar het peritubulaire capillaire systeem dat onder lage (niet arteriële) druk staat. Vervolgens zal het bloed de nier verlaten via het veneuze bloedvatsysteem. Figuur 2 geeft een schematische weergave van de vaat-

voorziening van 1 functionele eenheid van de nier (nefron).

Microscopische anatomie

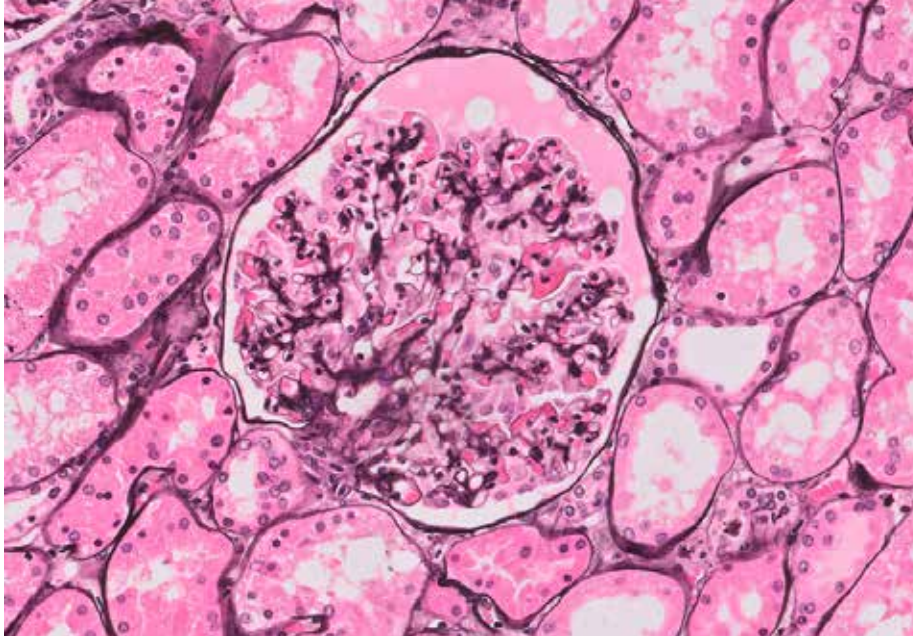
Functioneel gezien bestaat de nier uit circa 1 miljoen eenheden die nefronen worden genoemd. De nefronen worden verdeeld in twee groepen: de corticale nefronen, voornamelijk gelegen in de schors, en de juxtaglomerulaire nefronen die voor een deel ook in het merg zijn gelegen. De corticale nefronen zijn veruit in de meerderheid (85%) en spelen een belangrijke rol in de absorptie en secretie van zouten en eiwitten; de juxtaglomerulaire nefronen spelen een belangrijke rol in concentreren van de urine.

Het nefron wordt gevormd door de eerder genoemde glomerulus omgeven door een hoefijzervormige (primitieve) urineruimte (ruimte van Bowman), tezamen nierlichaampje van Malpighi genoemd. Deze mondt uit in een buisvormig urineafvoer systeem. Dit urineafvoer systeem is opgebouwd uit de proximale tubulus, lis van Henle, distale tubulus en de verzamelbuis. Deze verzamelbuis komt uit in de nierkelken, het eerste deel

van het urineafvoersysteem buiten de nier.

Het nierlichaampje van Malpighi vormt de filtereenheid van het nefron. De aanvoerende (afferente) en afvoerende (efferente) arterie van het glomerulaire capillaire netwerk zijn gelegen in de vaatpool (hilus) van de glomerulus. Het glomerulaire capillaire netwerk wordt ondersteund door het mesangium opgebouwd uit mesangiale cellen en mesangiale matrix. De epitheliale bekleding van de ruimte van Bowman is continue met het bekledende epitheel van de proximale tubulus die zijn oorsprong vindt aan tegenovergestelde zijde van de hilus van de glomerulus. De epitheelcellen die grenzen aan de glomerulaire capillairlissen zijn gespecialiseerde epitheelcellen die podocyten worden genoemd. Het filter van het nefron wordt gevormd door de bekledende endotheelcel van de glomerulaire capillairlis, de glomerulaire basaalmembraan en de podocyt. Figuur 3 toont de histologie van een normaal lichaampje van Malpighi (Jones zilver kleuring).

De bekledende endotheelcel van de glomerulaire capillairlis is een gespecialiseerde endotheelcel: de cel heeft multiple fenestrae (gaten) in het cytoplasma en is door deze fenestrae goed door-gankelijk voor water en eiwitten met een laagmoleculair gewicht. De glomerulaire basaalmembraan is opgebouwd uit 3 laagjes matrix/stroma met een sterk negatieve ionische lading, waardoor negatief geladen eiwitten als het ware worden afgestoten en dus minder makkelijk door de basaalmembraan kunnen komen. Deze negatieve lading van het filter wordt versterkt door de negatieve lading van dunne cytoplasma uitlopertjes van de podocyten aan de buitenzijde van het glomerulaire filter. Figuur 4 toont een electronmicroscopische foto van het filter van het nefron. De * geeft de podocyten voetjes aan; de pijlen delen van de fenestreeerde endotheelcel; de # de glomerulaire basaalmembraan. In het tubulaire systeem wordt de primitieve, door het nierlichaampje van Malpighi gefilterde voorurine verder gemodificeerd. Het tubulaire systeem in feitelijke een lange afvoerbuys van urine die is opgebouwd uit achtereenvolgens de proximale tubulus, de lis van Henle, de distale tubulus en de verzamelbuis. Rond deze lange tubuli draaien de capillairen van het peritubulaire capillaire systeem zodat terugwinnen van water



Figuur 3

en zouten vanuit de tubuli in het bloed optimaal mogelijk is. De proximale tubulus wordt bekleed door epitheel dat aan het oppervlak talloze microvilli heeft: uitstulpingen aan het oppervlak waardoor het absorberend oppervlak wordt vergroot. In het cytoplasma van de proximale tubulusepitheelcel bevinden zich zeer vele mitochondriën (energiecentrales van de cel) die de energie leveren om actief transport van zouten en eiwitten tegen de concentratiegradiënt in mogelijk te maken. Deze mitochondriën geven de proximale tubulusepitheelcel het kenmerkende granulaire cytoplasma.

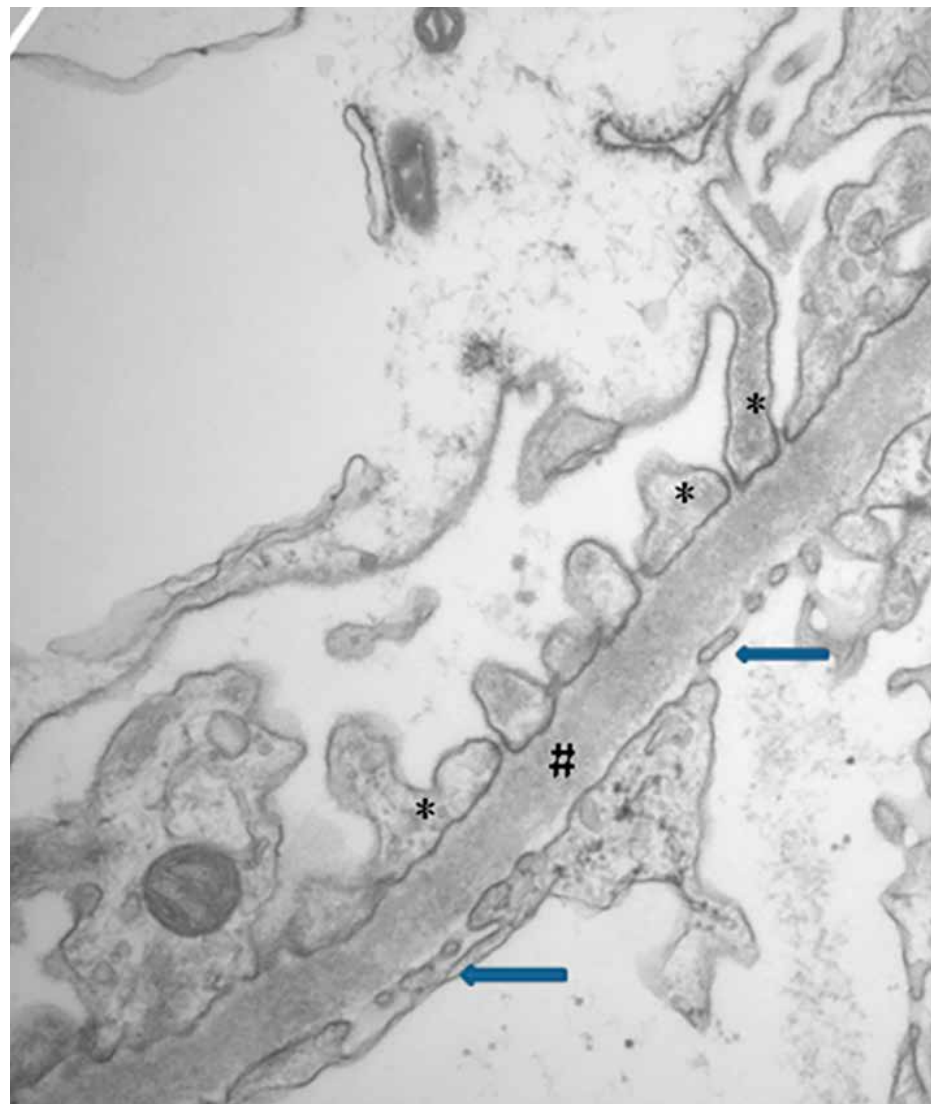
Vanuit de proximale tubulus stroomt de urine in de lis van Henle. De lis van Henle bestaat uit het terminale einde van de proximale tubulus, de dunne dalende en deels opstijgende deel en het dikke opstijgende deel van de lis. De lis van daalt vanuit de schors af in de het merg om via een lus terug te keren naar de schors van de nier. Het dunne deel van de lis van Henle wordt bekleed met afgeplat epitheel. Morfologisch is de lis van Henle lastig te onderscheiden van de omliggende kleine vaatstructuren van het peritubulaire capillaire systeem. De lis van Henle absorbeert water terug in het dunne deel waardoor de urine hypertoon wordt. In het ascenderende dikke deel van de lis van Henle worden ionen geresorbeerd waardoor de urine hypotoon wordt. De urine stroomt vervolgens in de distale tubulus die de hilus van het nierlichaampje van Malpighi schampt. Het bekledende epitheel van de distale tubulus nabij de hilus van het nierlichaampje wordt de macula densa apparaat genoemd. Samen met de hier aanwezige juxtaglomerulaire cellen in de afferente arteriole vormen deze cellen het juxtaglomeru-

laire apparaat. De cellen van de macula densa en de juxtaglomerulaire cellen zijn respectievelijk gevoelig voor concentratie van natriumchloride in de tubulus en bloeddruk en vormen een tubuloglomerulaire feedback loop om de bloeddruk in de glomerulus te reguleren. In het verzamelbuisje wordt de samenstelling van

de urine ook nog gemoduleerd door het bekledende epitheel van het verzamelbuisje dat water en ionen kan absorberen of uitstoten onder invloed van de hormonen. De urine die de verzamelbuisjes verlaat komt terecht in het urineweg systeem die zorg voor opslag en transport van urine buiten het lichaam.

Samenvattend reguleert de nier door een unieke anatomie het interne milieu in het lichaam. Door bloed onder arteriële druk een filter met specifieke eigenschappen te laten passeren ontstaat voorurine. Deze voorurine varieert voortdurend van hoeveelheid en concentratie als deze het tubulaire afvoersysteem passeert. Deze variatie wordt mogelijk gemaakt door de verschillende eigenschappen van de verschillende delen van dit tubulaire systeem. Op deze manier wordt de juiste hoeveelheid urine met de juiste concentratie geproduceerd die wenselijk is voor het in stand houden van het interne milieu in het lichaam.

Figuur 4





Deliver diagnostic confidence

*The science to shape the future of pathology
is in your hands with BenchMark solutions*

Confidence begins with knowing your IHC/ISH diagnostic solution is clinically sound, technically strong and designed to improve the future for you and your patients.

We offer you the globally trusted solution only Roche Diagnostics can deliver:

- Largest menu of 250+ ready-to-use assays
- 25 years of proven automation
- A world leader in *in-vitro* diagnostics
- 180+ companion diagnostics projects
- Partnership built on shared commitment to patients

Let's build confidence together

www.roche.com
www.ventana.com

© 2015 Ventana Medical Systems, Inc.
6098A-1 1215 RTDPCASFASA0051



Urine, soms een waardevol product!

Lauppe - van Meurs

Per dag produceert een volwassene ongeveer 1,5 l urine, een afvalproduct dat meestal door de wc wordt gespoeld. Bij vrouwen die zwanger zijn bevat de urine echter een waardevol product, genaamd humaan chorion gonadotrofine (hCG). Vooral in de eerste drie maanden van de zwangerschap is de concentratie zo hoog dat het zinvol en lonend is om hCG uit deze urine te halen en te zuiveren. Met dit product, dat de werking van luteïniserend hormoon (LH) imiteert, kan de ovulatie worden bevorderd. Bij verminderde vruchtbaarheid of fertiliteit kan dit hormoon de kans op zwangerschap vergroten. De al jaren actieve organisatie "Moeders voor Moeders" organiseert de inzameling van urine van zwangere vrouwen.

De normale cyclus van de vrouw

De menstruatiecyclus van een vrouw in de vruchtbare leeftijd staat onder invloed van hormonen, zie afbeelding 1. Daarbij spelen de hypothalamus en de hypofyse een belangrijke rol. De hypothalamus produceert gonadotrofine releasing hormoon (GnRH) dat op zijn beurt de hypofyse stimuleert om follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) te maken. FSH en LH worden ook wel de gonadotrofines genoemd. FSH zorgt voor rijping van een eikel in follikels van de ovaria. LH zet de ovulatie of eisprong in gang.

De concentratie van beide gonadotrofines vertoont een piek halverwege de

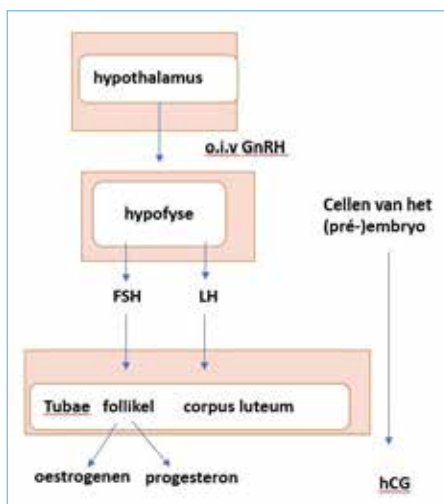
menstruatiecyclus (zie afbeelding 3). Het achtergebleven, lege follikel, ook wel corpus luteum of gele lichaam genoemd, maakt vervolgens de steroidhormonen oestradiol en progesteron. Dit laatste hormoon zorgt voor het gereed maken van het uteruslijmvlies om een bevrucht eitje te laten innestelen. Als er geen bevruchting heeft plaatsgevonden zal het baarmoederslijmvlies worden afgestoten en menstrueert de vrouw. Vindt er wel innesteling plaats, dan moet de concentratie progesteron hoog blijven. De productie ervan wordt later gestimuleerd door het zwangerschapshormoon hCG dat gemaakt wordt in de placenta. Alle laboratoriumtesten en 'doe het zelf testen' om zwangerschap aan te tonen

berusten op het meten van hCG in urine. Afbeelding 3, menstruatiecyclus zonder bevruchting.

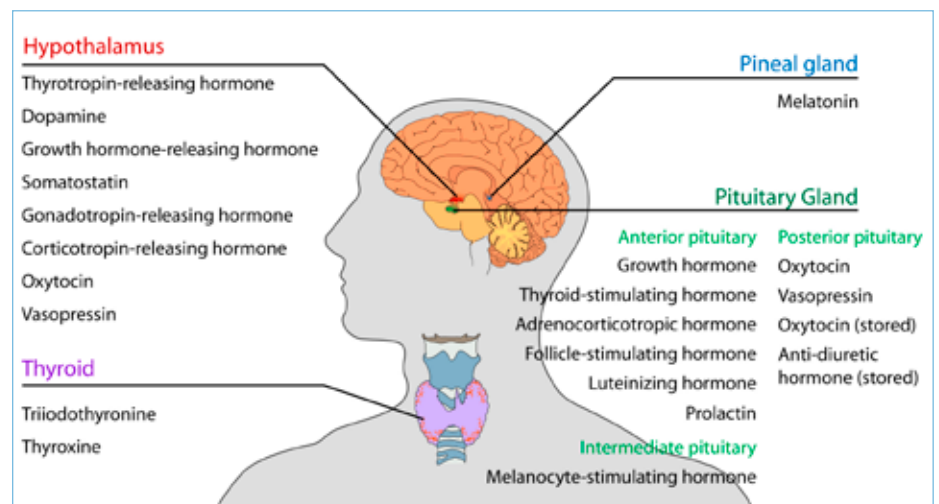
Humaan chorion gonadotrofine

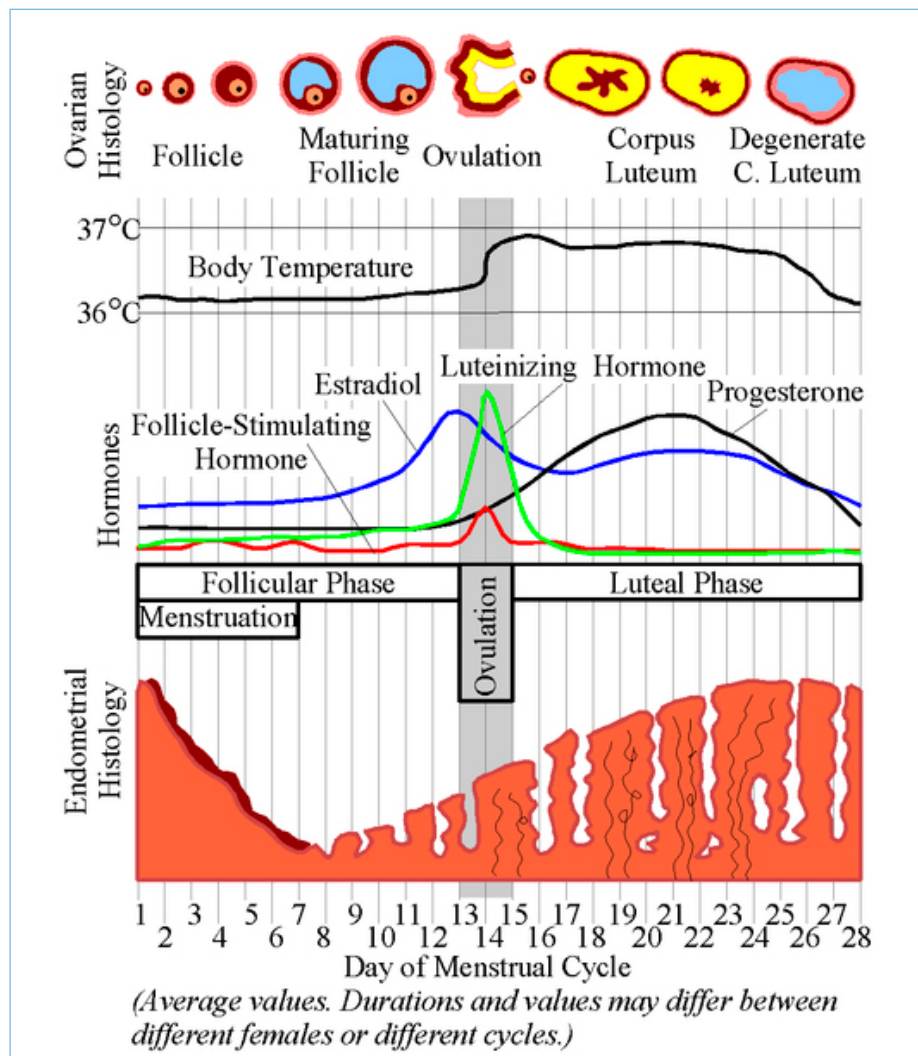
hCG is een glycoproteïne, d.w.z. dat het een suikergedeelte en een eiwitgedeelte heeft. Het bestaat uit een α en een β keten van aminozuren. De chemische structuur, dus de aminozuurvolgorde, van de α -keten is hetzelfde als die van LH, FSH en TSH (thyreoïd stimulerend hormoon). De werking van hCG wordt bepaald door de β keten. Vanaf ongeveer de 8e dag na de ovulatie en bevruchting van de eikel neemt hCG de functie van LH over voor wat betreft het stimuleren van de progesteronproductie door het

Afbeelding 1, regulering van de geslachtshormonen van de vrouw



Afbeelding 2: hypothalamus en hypofyse: alle hormonen





Afbeelding 3, menstruatiecyclus zonder bevruchting.

corpus luteum en speelt daarmee een belangrijke rol in het handhaven van de zwangerschap. De concentratie hCG stijgt hierna snel en bereikt een hoogtepunt rond de 10 e week van de zwangerschap. Daarna daalt de concentratie ervan weer totdat deze stabiliseert rond de 20e zwangerschapsweek. Inmiddels heeft vanaf week 7 de placenta de productie van HCG langzaam overgenomen van het corpus luteum.

Bij zwangerschap van een meerling is de concentratie hCG hoger dan bij zwangerschap van één kind.

Een mola-zwangerschap geeft een extreem hoge concentratie. Bij een mola-zwangerschap is sprake van een fout verlopen bevruchting, waarbij geen levensvatbare vrucht ontstaat, maar de placenta wel hard groeit en opzwelt. Daarbij ontstaan in de placenta vele blaasjes en groeit de baarmoeder. Er is bij een echo echter geen hartfunctie van een embryo te meten.

Naast zwangerschapshormoon kan hCG ook een tumormarker zijn bij o.a. kiemceltumoren van testis of ovarium. Dan

kan dus ook bij een man een hoge hCG gemeten worden.

Geschiedenis

Al in 1927 ontdekten medewerkers van de firma Organon in Oss, bekend van de latere productie van de anticonceptiepil, dat er in de urine van zwangere vrouwen hormonen aanwezig waren. In 1931 werd gestart met het verzamelen van urine van deze vrouwen onder een organisatie met de naam "urine inzameling Organon", later werd de naam "Pregnyl acquisitie". Vanaf 1966 wordt de nu nog gebruikte naam "Moeders voor Moeders" gevoerd. De inzameling van urine beperkte zich aanvankelijk tot de omgeving van Oss, om later uitgebreid te worden en uiteindelijk over het hele land uitgerold te worden.

Inmiddels is de naam van het bedrijf Organon een aantal keren door fusies veranderd. Op dit moment valt het voormalige Organon onder Aspen Oss B.V. Ook het proces om hCG te winnen en te zuiveren is in de loop der jaren veranderd en verbeterd.

Infertiliteit

Onvruchtbaarheid kan verschillende oorzaken hebben. De oorzaak kan zowel bij de vrouw als de man liggen, maar in de praktijk blijkt dat de oorzaak iets vaker bij de vrouw dan bij de man te vinden is. Er kunnen anatomische oorzaken zijn zoals verkleving van de eileider(s) b.v. ten gevolge van een infectie, problemen van de uterus etc. Bij een ongeveer een derde van de onvruchtbaarheid van vrouwen zijn er problemen met de ovulatie.

Daarnaast is ook stress een factor die meespeelt. Stress veroorzaakt een verhoogde concentratie prolactine, het hormoon verantwoordelijk voor de melkproductie aan het eind van de zwangerschap en gedurende lactatie van de baby. Dit hormoon prolactine uit de hypofyse remt de ovulatie omdat de productie van FSH en LH erdoor verminderd wordt. In het tijdperk vóór de invoering van moderne anticonceptiemiddelen voorkwam het geven van borstvoeding in zekere mate het opnieuw zwanger worden van de vrouw! Bij de man kan een oorzaak van ongewilde kinderloosheid de kwaliteit van het zaad zijn. Het aantal en de vorm van zaadcellen in sperma kan erop wijzen dat hier de oorzaak gezocht moet worden. De spermatogenese bij de man staat eveneens onder invloed van de gonadotrofines.

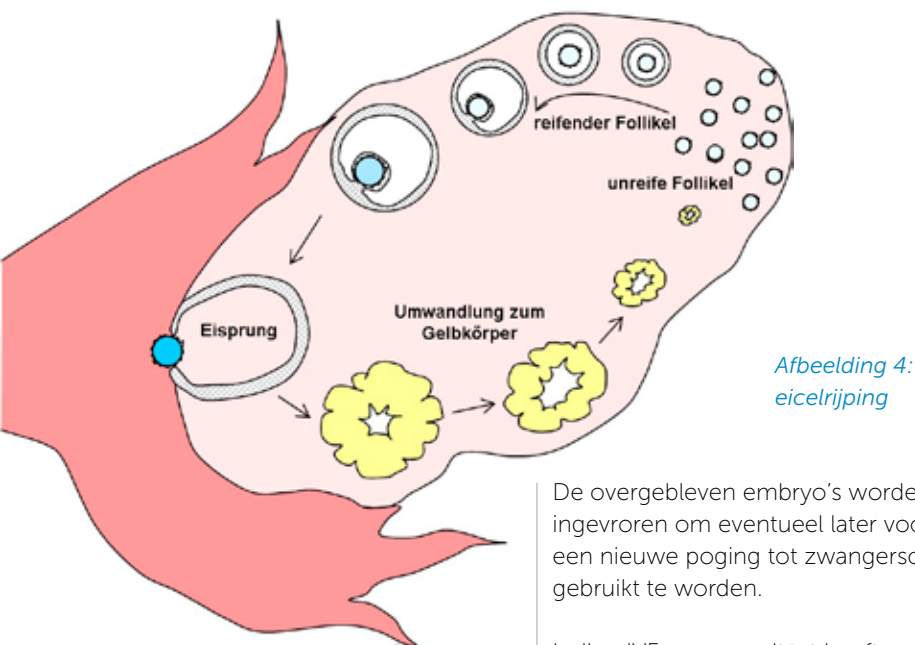
Onlangs werd bekend dat de gemiddelde leeftijd waarop in Nederland een vrouw haar eerste kind krijgt in 2017 gestegen is naar 29,8 jaar. Deze trend om steeds later kinderen te krijgen draagt ook bij aan het stijgen van het aantal vrouwen dat problemen heeft met de vruchtbaarheid.

Soms wordt echter geen duidelijke oorzaak gevonden voor ongewilde kinderloosheid.

Behandelingen bij infertiliteit

Men spreekt van fertiliteitsproblemen als een stel met kinderwens minstens een jaar lang tevergeefs probeert om de vrouw op natuurlijke wijze zwanger te laten worden. Is dit het geval, dan volgen vele onderzoeken naar de oorzaak. Vaak toegepaste procedures om zwangerschap te bewerkstelligen zijn Intra Uteriene Inseminatie (IUI) en in vitrofertilisatie (IVF).

Bij IUI wordt het zaad van de man op een geaccrediteerd laboratorium "opgewerkt". De kwaliteit en dus de kans



Afbeelding 4:
eicelrijping

op bevruchting neemt daarmee toe. Bij de vrouw wordt gemonitord of zij zelf een ovulatie kan bewerkstelligen. Is dit moeizaam, dan kan de eicelontwikkeling en ovulatie gestimuleerd worden met clomifeencitraat doordat dit een stimulerend effect heeft op de aanmaak van FSH en LH door de hypofyse. Clomifeencitraat heeft daardoor een stimulerende werking op de uitrijping van eicellen en de ovulatie. Dit middel kan in tabletvorm oraal gebruikt worden. Geeft clomifeencitraat onvoldoende resultaat, dan kunnen FSH-injecties uitkomst bieden.

IVF, beter bekend als reageerbuisbevruchting, zou bij uitblijven van zwangerschap een volgende stap kunnen zijn. De bevruchting vindt plaats buiten het lichaam van de vrouw, onder steriele omstandigheden in een laboratorium. Ook bij deze procedure wordt de rijping van eicellen bevorderd m.b.v. hormonen. Omdat meerdere eicellen nodig zijn wordt de ovulatie zelf geremd. Nadat geconstateerd is dat er voldoende eicellen zijn uitgerijpt (zie afbeelding 4) en klaar zijn voor bevruchting, worden de eicellen uit de follikels geoogst uit de tubae (eierstokken) door aanprikken en opzuigen met een holle naald. Hierna worden meerdere eicellen samengebracht met al dan niet opgewerkte zaadcellen. De eicellen en zaadcellen worden in een schaaltje met kweekmedium in een broedstoof gezet gedurende een aantal dagen in de hoop dat er meerdere eicellen bevrucht raken en zich tot een geschikt embryo ontwikkelen. Is dit het geval, dan worden meestal één of twee embryo's in de baarmoeder geplaatst.

De overgebleven embryo's worden ingevroren om eventueel later voor een nieuwe poging tot zwangerschap gebruikt te worden.

Indien IVF geen resultaat heeft opgeleverd zou nog kunnen worden besloten tot Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI). Onder de microscoop wordt dan een goede zaadcel rechtstreeks in het cytoplasma van een eicel gebracht. Geprobeerd wordt om dit met meerdere eicellen te doen. De geïnjecteerde eicellen worden net als bij IVF enkele dagen in een broedstoof opgekweekt.

Moeders voor moeders

Zoals eerder beschreven bestaat de organisatie "Moeders voor Moeders" al vele jaren. Zwangere vrouwen worden op verschillende manieren geattendeerd op het bestaan en het belang hiervan. Daarbij spelen verloskundigen een rol, maar ook internet. Als een vrouw overweegt om deel te nemen kan ze zich melden en neemt een zogenaamde "informatrice" contact met haar op. Deelname kan alleen vanaf de 6e t/m de 16e week van de zwangerschap.

In enkele gevallen is deelname niet mogelijk, b.v. als de vrouw lijdt aan hepatitis A, B of C, een hiv-infectie heeft of mogelijk besmet is en risico loopt op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Ook bij infecties van de nieren is deelname niet mogelijk evenals het eerder hebben ondergaan van een transfusie van bloedproducten. Bij deelname wordt een kratje met flessen bij de vrouw afgeleverd. De flessen bevatten een conserveermiddel. Urineconservering is noodzakelijk om bederf van urine te remmen. Voor de conservering wordt benzoëzuur gebruikt. Benzoëzuur wordt vanwege zijn antimicrobiële werking veel gebruikt als conserveermiddel in levensmiddelen (E210). Omdat benzoëzuur slechts in lage concentraties oplost in water, wordt het benzoëzuur gedoseerd als een oplossing in alcohol. Deze stoffen voorkomen door hun

werking ook dat er al te indringende luchtjes ontstaan. Regelmatig worden deze kratjes opgehaald en omgeruild voor nieuwe.

Het hormoon hCG wordt geïsoleerd uit de verzamelde urine. Na filtratie van de urine volgt hCG isolatie, gebaseerd op kolomchromatografie. In dit proces bindt het hCG aan de kolom en wordt hCG d.m.v. elueren uit de kolom gehaald. Na deze procedure volgen een aantal stappen om het geïsoleerde hCG nog verder te zuiveren. Het uit de urine verworven product wordt verwerkt tot hormoonpreparaten waarin de hCG de LH-werking kan uitoefenen en daarmee een ovulatie bewerkstelligen.

De vraag doet zich dan voor of de stof hCG nog niet te maken is m.b.v. recombinant DNA technieken. Voor FSH is dit immers ook al het geval. Dit werd een tijdlang gewonnen uit urine van vrouwen in de overgang. Het ging om humaan menopauzaal gonadotrofine (hMG) met LH en FSH-werking. Het antwoord hierop van "Moeders voor Moeders" is dat er een synthetische variant van het urinaire product bestaat, maar dat zij niet verwachten dat in de nabije toekomst overgegaan wordt op een synthetische variant van hCG.

Navraag bij "moeders voor moeders" over het gemiddelde aantal deelnemende zwangere vrouwen en hoeveel liter urine er wordt verzameld per jaar leidde tot een ontwijkend antwoord. Hierover mochten helaas geen mededelingen worden gedaan, omdat het bedrijfsgevoelige informatie betreft.

Het enthousiasme om deel te nemen is sterk afhankelijk van de wijze waarop b.v. de verloskundige hen attendeert op deze mogelijkheid. Ook de omgeving van de zwangere en de thuissituatie zullen het verschil maken. Enkele verloskundigen gaven aan dat bij hen ongeveer de helft van de vrouwen deelneemt. Zij gaven aan soms vraagtekens te hebben bij het commerciële aspect van de inzameling. Wordt er meer uitgehaald dan alleen hCG? Jammer, want meer openheid zou deelname wellicht bevorderen.

Literatuur:

1. Handboek klinisch chemische tests, dr. J.M. Pekelharing e.a., Wetenschappelijke uitgeverij Bunge.
2. Informatie van de site "Moeders voor Moeders" gecombineerd met mail-contact met de stichting.

In de nachtspiegel

Nachtspiegel, kleine ronde bak met handvat, om urine in op te vangen. Synoniemen: po, pispot, pot, (onder)steek. De nachtspiegel wordt gebruikt om met name 's nachts in te kunnen urineren. Dit is alweer de derde gezamenlijke uitgave van de Analyse en de VAPvisie. Om een commentaar te schrijven dat alle analisten en andere lezers van de analyse en de VAPvisie interesseert is best lastig. In de uitgave van 2017 heb ik allerlei woorden met betrekking tot bloed de revue laten passeren. In deze uitgave ligt de nadruk op de nieren en blaas en dat is toch iets lastiger om daar passende woorden en woordspelingen over te vinden. Je hebt natuurlijk woorden als blaaskaak (iemand die altijd opschept) en nierbroodje*, maar daar houdt het snel mee op. Over het product dat de nieren produceren en tijdelijk wordt opgevangen in de blaas zijn wel wat woordspelingen en gezegden te vinden. Voor urine en vooral de synoniemen hiervoor (zeik, pis, pies en water) is wel het een en ander mogelijk. Maar eerst even uitleggen wat urine is.

*Ter informatie, een nierbroodje is een snack uit de jaren vijftig, die indertijd net zo populair was als de kroket. Het nierbroodje was meestal een ragout, gemaakt van niertjes, op een sneetje witbrood zonder korst, hetgeen vervolgens werd gepaneerd en gefrituurd.

Hoe ontstaat urine?

Urine wordt in de nieren uit bloed gemaakt. Eigenlijk is filtreren een beter woord. In de nier stroomt bloed door de glomeruli (vaatkluwen van capillairen vaten). De glomerulus is omgeven door het kapsel van Bowman. Door de bloeddruk wordt door kleine openingen in de vaatwand (endotheel) vocht geperst. Door deze openingen kunnen er geen rode bloedcellen en ook geen grote eiwittenmoleculen de vaatwand passeren. Om het endotheel ligt een speciale epitheelcel, de podocyten (cellen met voetachtige uitstulpinkjes, podo=voet). De podocyten produceren nefrine, een

eiwit dat een belangrijk bestanddeel vormt van filtratieproces via de openingen in het endotheel. Als de podocyten niet goed werken, worden ook bloedcellen doorgelaten en zit er (veel) eiwit in de urine.

Het vocht dat uittreedt wordt voorurine genoemd. De voorurine, ongeveer 150 tot 180 liter per dag, bevat water en hierin opgeloste stoffen. In de voorurine zitten behalve afvalstoffen ook veel bruikbare stoffen die zich ook in het bloed bevonden. Via het kapsel van Bowman wordt de voorurine verder getransporteerd naar de proximale tubuli. In deze tubuli wordt een groot deel van het water geresorbeerd en er worden actief glucose, zouten en aminozuren uit de voorurine gehaald en aan het bloed teruggegeven. Na de proximale tubuli stroomt de urine door de lus van Henle waar nog meer water en zouten geresorbeerd worden. Daarna komt de urine in de distale tubuli. Ook hier worden nog meer bruikbare zouten uit de urine gehaald. De distale tubuli speelt een rol bij de K⁺ en Na⁺ huishouding. Daarna komt de urine in de verzamelbuis. In de verzamelbuis kan, onder invloed van hormonen (aldosteron), nog een deel van het water worden geresorbeerd. Daarna wordt de urine ($\pm 1,5$ L per dag) via het nierbekken (pyelum) en de ureter naar de blaas afgevoerd.

Wat is urine?

Urine bestaat voor een groot deel uit water. In dat water zijn diverse stoffen opgelost, zoals ureum en anorganische zouten. Urobiline (afbraakproduct van bilirubine wat weer een afbraakproduct is van hemoglobine) en porfyryne (voorloper van hemoglobine) zorgen voor de typische gele kleur. Wanneer iemand erg veel drinkt, wordt de urine

bij benadering waterkleurig (lichter van kleur). Bij uitdroging wordt de urine donkerder. Verder worden er via de urine ook stoffen uitgescheiden die door ziekteprocessen worden gevormd en voor het lichaam schadelijk zijn. En natuurlijk ook (schadelijke) stoffen die het lichaam binnenkomen en niet (geheel) door de lever worden afgebroken. Dat is ook de reden dat sporters voor dopingcontrole urine moeten inleveren zodat kan worden gecontroleerd of de nieren verboden middelen (of afbraakproducten hiervan) uitscheiden in de urine. Bij zwangerschap wordt ook een deel van het zwangerschapshormoon HCG (Humaan choriongonadotrofine is een hormoon dat tijdens een zwangerschap door de placenta wordt geproduceerd) via de urine afgevoerd. Als HCG in de urine wordt aangetoond, duidt dit op een zwangerschap. Echter ook sommige tumoren zijn in staat om HCG te produceren. Alcohol wordt door de lever afgebroken, maar bij een overmaat aan alcoholconsumptie zal een deel van de alcohol via de nieren in de urine worden uitgescheiden. Bij inname van methanol krijgt het slachtoffer alcoholische dranken te drinken. Methanol en ethanol binden aan hetzelfde enzym (alcohol dehydrogenase, ADH). ADH heeft een hogere affiniteit voor ethanol dan voor methanol. Door ethanol te geven, wordt het metabolisme van methanol vertraagd. Dus bij een inname van methanol en ethanol zal ethanol door de lever worden afgebroken en de methanol zal de lever grotendeels passeren en worden uitgescheiden door de nieren. Methanol wordt door de lever omgezet in methanal, ook bekend als formaldehyde, dat weer verder wordt omgezet in mierenzuur. Mierenzuur is zeer schadelijk voor mitochondriën.



Urine en de Nederlandse taal

Urine komt in diverse woorden voor vooral in de medische termen die te maken hebben met urineren, denk aan:

Urineren: normaal lozen van urine, ook wel plassen, sassen, pissen, zeiken of wateren genoemd.

Dysurie: moeilijk of niet plassen.

Nycturie: 's nachts vaak plassen.

Polyurie: overdag vaak plassen.

Pollakisurie: vaker moeten plassen, maar per keer niet meer dan normaal (afhankelijk van de vloeistoftoevoer produceert een gezond persoon in 24 uur ongeveer 1000 tot 1500 ml urine, die twee tot zesmaal per dag wordt uitgescheiden. Daarbij is de urineproductie niet op ieder moment van de dag even groot).

Strangurie: pijn tijdens het plassen.

Hemiglobinurie: aanwezigheid van bloedkleurstof in de urine, als gevolg van bloedafbraak waarbij het afvalproduct in de urine terecht komt. De urine heeft een rode kleur en er zitten geen rode bloedcellen in. Mogelijke oorzaken: infectie, vergiftiging of verbranding.

Purpurinurie: stoornis in de aanmaak van rode bloedcellen die wordt gekenmerkt door het donker kleuren van de urine onder invloed van licht.

Acidurie/amino-acidurie: toename van de zuurgraad in de urine door aminozuren. Aminozuren komen normaal niet (in zeer lage concentraties) in urine voor. De aminozuren geven een daling van de pH-waarde van de urine. Acidurie komt ook voor bij een ernstige stofwisselingsziekte (bij kinderen), waarbij er een overmatige hoeveelheid aminozuren in de urine terecht komt door genetische defecten in het aminozuurmetabolisme.

Hemiglobinurie: aanwezigheid van bloedkleurstof in de urine, als gevolg van bloedafbraak waarbij het afvalproduct in de urine terecht komt. De urine heeft een rode kleur en er zitten geen rode bloedcellen in. Mogelijke oorzaken: infectie, vergiftiging of verbranding.

Hematurie: De aanwezigheid van bloed in de urine.

Melliturie en Glucosurie: aanwezigheid van suiker in de urine.

Galactosurie: aanwezigheid van galactose (een koolhydraat, suiker) in de urine.

Urine in woorden die niet direct met urineren te maken hebben maar wel uit medisch hoek komen.

Urinesediment: Een urinesediment is een manuele microscopische beoordeling van het sediment van de urine na centrifugeren. Microscopisch worden

eventueel aanwezige cellulaire bestanddelen (onder andere erythrocyten, leukocyten of epitheelcellen) en andere elementen (bijvoorbeeld cilinders, bacteriën, kristallen of gisten) beoordeeld.

Urinestrip: op het urinestripje zijn papieren vierkantjes geplakt die geïmpregneerd zijn met bepaalde chemicaliën. Ieder van de chemicaliën reageert op een specifieke stof. De urinestrip wordt in de urine gestoken en zuigt de urine in zich op. Door de kleur van de papieren vierkantjes te vergelijken met de indicatorstrip kan de uitslag worden afgelezen. Er zijn er urinestrips verkrijgbaar voor diverse tests: zwangerschap, blaasontsteking, diabetes, ovulatie & vruchtbaarheid, menopauze, allerlei drugtests, enzovoort.

Urineweginfectie: Urineweginfecties komen zeer frequent voor in het menselijk lichaam. De urinewegen bestaan uit de ureters (urineleiders), de blaas en de urethra (urinebuis). Vanuit iedere nier loopt een ureter naar de blaas. In de blaas wordt de urine tijdelijk opgeslagen totdat je naar het toilet gaat. De blaas mondt uit in de urethra, die de urine naar buiten brengt. De urinewegen zijn aan de binnenkant bedekt met een overgangsepitheel (slijmvlies). Wanneer je een urineweginfectie hebt, is dit epitheel laagje ontstoken. Een urineweginfectie wordt veroorzaakt door bacteriën, virussen en andere ziekteverwekkers. De grootste boosdoener is de darmbacterie *Escherichia coli*.

Urineretentie: het vasthouden van urine. Dit kan een acuut of chronisch ontstaan bij zowel mannen als vrouwen. Klachten die ontstaan bij een acute urineretentie ontwikkelen zich binnen enkele uren en zijn buikpijn en een pijnlijke aandrang om te urineren zonder dat te kunnen. De symptomen van een chronische urineretentie ontwikkelen zich meestal langzaam en veroorzaken geen pijn. De klachten zijn meestal, het plassen komt moeilijk op gang, terugkerende aandrang tot plassen, een opgezette buik, een slappe urinestraal die eindigt met druppelen en kleine beetjes urine verliezen. De oorzaken zijn zeer divers. Door obstructie (bijvoorbeeld door prostaatvergroting, verzakking, blaassteen), zenuw schade (bijvoorbeeld na operatie of dwarslaesie), medicatie (bijvoorbeeld bijwerkingen van antidepressiva, antihistaminica) of psychisch.

Urinezuur: Urinezuur is een giftig afvalproduct dat wordt gevormd bij de stofwisseling van purines. Purines zijn stoffen die

vrijkomen bij de afbraak van cellen in het lichaam. Tevens komen purines vrij bij de vertering van purinehoudend voedsel. Urinezuur wordt voornamelijk gevormd in de lever en door de nieren uitgescheiden.

Purine is een groep van stoffen waarvan de moleculen één van de bouwstenen vormt voor de vorming van nucleotiden, op hun beurt de bouwstenen van het DNA in de celkernen, adenine en guanine. Andere bekende purines zijn cafeïne, hypoxanthine, xanthine, theobromine en isoguanine. Purines belanden in de bloedsomloop door de spijsvertering van ingenomen voeding ('vreemd DNA') en door de afbraak van lichaamseigen cellen ('lichaamseigen DNA'). Vrijwel alle zoogdieren kunnen urinezuur afbreken tot allantoin en koolstofdioxide met behulp van het enzym uricase. Bij mensapen en de mens is dat vermogen door een genmutatie echter verloren gegaan, waardoor zij gevoelig zijn geworden voor jicht. Als er teveel urinezuur wordt geproduceerd, of als het urinezuur onvoldoende wordt uitgescheiden kan dat leiden tot vorming van kristallen in de gewrichten. De gewrichten gaan door de ophoping van urinezuurkristallen ontsteken; dit is bekend als jicht. Urinezuur is niet alleen de oorzaak van jicht, maar ook van verschillende hart- en vaatziekten. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een verhoogd urinezuurgehalte niet alleen de kans op jicht verhoogt maar ook van coronaire hartziekten. Dit is met name het geval voor patiënten met hypertensie en diabetes. Enkele wetenschappers beweren dat urinezuur ook de oorzaak is van een hoge bloeddruk.

Ik heb weinig woorden gevonden waarin het woord urine voorkomt.

Urinoir ook wel pissoir of waterplaats is wel een voorbeeld.

Urinetown ook wel zeikstad is een van oorsprong Amerikaanse, satirische komische musical uit 2001. Urinetown vertelt het absurde verhaal van een grauw stadje waar water schaars is. Privé-toiletten zijn verboden en het boosaardige bedrijf dat de wc's uitbaat, floreert door torenhoge toegangsprijzen te vragen. Bobbie Goud heeft er genoeg van en spoort het volk aan tot opstand. Maar de situatie wordt ingewikkeld als hij verliefd wordt op Lot, de dochter van de toilettenbeheerder.



Urinesynoniemen en de taal

Er zijn wel spreekwoorden en gezegden met betrekking tot urine (synoniem) maar meestal zijn die streekgebonden. Enkele gangbaar voorbeelden zijn:

Pis, pies

Maak me de **pis** niet lauw: je maakt mij niet bang; je daagt me niet uit, ik ben niet onder de indruk.

Toen **pissen**, plassen werd, is het gezeik begonnen: zich overdreven precies aan de regels houden, roomser zijn dan de paus.

Het smaakt alsof er een engeltje op je tong **piest**: iets erg lekker vinden. Naast de pot **pissen**: een dwaasheid begaan, een verkeerden stap doen, door eigen schuld bedrogen uitkomen, overspel plegen.

Pissig: chagrijnig.

Pisnijdig: nijdig, woedend, kwaad.

Pislink: nijdig, woedend.

Piskijker: vroeger werd aan de hand van het onderzoek van de urine diagnoses betreffende iemands kwaal gesteld. Dit gebeurde zowel door de toenmalige artsen als door kwakzalvers. Het flesje met urine werd onder andere gebruikt bij zwangerschapstests. Maar die methode was medio de zeventiende eeuw al achterhaald. Piskijker heeft tegenwoordig de betekenis van kwakzalver, bedrieger.

Pisbuis: plasbuis, urethra, verbinding tussen de blaas en de buitenzijde van het lichaam.

Pisnicht: ander woord of scheldwoord voor homofiele mannen. Youp van 't Hek had kritiek gekregen toen hij het woord 'pisnicht' gebruikte in een van zijn

wekelijks column in NRC Handelsblad. Hij verdedigde zich, door te stellen: "dit is geen scheldwoord, maar gewoon Amsterdams. Ik had de pisnicht ook poot of flikker kunnen noemen".

Pisser: er zijn meerdere betekenissen voor dit woord. De bekendste is waarschijnlijk penis. Wordt ook gebruikt voor een kraantje dat een klein staaltje produceert en een verstuurder van een dieselmotor die slecht werkt en versleten is, wordt ook pissen genoemd (met name in België).

Wildpisser, wildplasser: iemand die urineert in de buitenlucht op een niet daarvoor bestemde plek.

Pissebed: heeft niets met urine te maken. Het is een naam voor een kreeftachtigen (Crustacea) diertje dat leeft op vochtige plaatsen. In Nederland komen 36 op het land levende soorten pissebedden voor.

En woorden met zeik(en) zijn er ook. **Zeik**: zeiken (ook wel zijk, zijken) betekend; Urineren, pissen, piesen, plassen, maar heeft meerdere betekenissen volgens het puzzelwoordenboek: aarzelen, dralen, drentelen, druilen, etteren, griepen, hannesen, klieren, talmen, teuten, treiteren, treuzelen, zaniken, zeuren.

Azijnzeikers: spotnaam voor mensen uit Temse (B) omdat daar veel azijnfabrieken waren. Er wordt meestal wat anders mee bedoeld namelijk, zuurpruim, een pessimistische persoon, een persoon die alles negatief ziet.

Kruikenzeikers: bijnaam voor mensen uit Tilburg tijdens carnaval. Het gebruik van de naam Kruikenzeiker komt voort uit het gebruik van urine bij enkele bewerkingen van de wol. Vroeger werd urine gebruikt bij het vollen (vervullen), het wassen en het verven. Dat gebeurde niet alleen in Tilburg, maar overal waar lakens of wollen stoffen werden gefabriceerd. Bij het vollen werd 'bedorven urine' als reinigings- en glijmiddel gebruikt, bij het wassen was de urine eveneens een reinigingsmiddel, en bij het verven van wol bevorderde de urine het gelijkmatig verdelen van de verf. Arbeiders die hun urine kwamen inleveren kregen daarvoor betaald. De urine werd in kruiken meegenomen naar de fabriek. Zo ontstond de naam Kruikenzeiker. Met de komst van chemicaliën bleek de urine niet meer nodig te zijn en verdween de kruik langzaam uit het straatbeeld. De naam Kruikenzeikers bleef. Bron: www.kruikenstad.nl.

Oliezeikers: spotnaam van mensen uit

Sint-Niklaas (B). In Sint-Niklaas waren veel olieslagers.

Uilenzeik: drank (vaak bier) dat niet lekker smaakt, wordt ook wel paardenzeik genoemd.

Zeikerd: iemand die voortdurend klaagt en zeurt, ook wel zeikstraal of zeikzever.

Zeikstraal: letterlijk een urinestraal, maar meestal bedoelt men iemand die zeurt.

Zeiksnor: een afhangende, weinig aantrekkelijke snor, iemand die zeurt en klaagt.

Zeikdoos, zeikdweil: onaangenaam, vervelend iemand; klagerig persoon.

Zeiknat: erg nat. Doordrenkt met regenwater of zweet.

In de zeik zetten: voor de gek houden, belachelijk maken.

Zeik op een riek: het stelt niets voor.

Het regent dat het zeikt: hard regenen.

Over de zeik gaan: ergens kwaad over worden.

Niet zitten te zeiken: niet zeuren.

Zeiken (plassen) als een reiger: nodig en veel moeten plassen.

Water

Spreekwoorden met water in de betekenis van urine is de Nederlandse taal ook niet dik bezaaid.

Je kunt je afvragen of in de onderstaande uitdrukkingen wel urine wordt bedoeld.

Ik voel het aan mijn **water**, een voorgevoel hebben.

De bloemetjes buiten **water** geven; wildplassen.

Hoogwater hebben; nodig moeten plassen.

Met het **water** voor de dokter komen; zeggen wat je bedoelt.

Kunstig gezeik

Ook in de kunst zijn diverse kunstwerken te vinden met urinerende figuren. Bekende schilders, zoals Rembrandt van Rijn en Pablo Picasso, hebben urinerende mensen geschilderd. Kunstenaar Theo uit Eindhoven heeft een andere manier bedacht om kunst met urine te maken al is het maar voor tijdelijk. Hij plast met zijn urinestraal figuren (adelaars) op de muren. Kunst van urinerende figuren kan je op enkele plaatsen gratis bekijken. Een van de bekendste plaskunstwerken staat in Brussel, maar er zijn meer van dit soort kunstwerken te vinden.

Manneken pis: Manneken Pis is een standbeeldje in het centrum van Brussel en stelt een plassend jongetje voor. Het 58 cm grote ventje op een sokkel is geplaatst aan de hoek van de Stoofstraat

en de Eikstraat, niet ver van de Grote Markt. Het is uitgegroeid tot een van de beroemdste Belgische en Brusselse monumenten en een symbool/mascotte van de stad Brussel. Behalve het Manneken Pis van Brussel zijn er meer Manneken pis beelden in België, namelijk in Geraardsbergen, Westmeerbeek, Broksele en Koksijde. Manneken pis van Brussel is de bekendste.

Jeanneke Pis: In het centrum van Brussel is een standbeeld van een meisje dat aan het plassen is. Het beeldje is geplaatst in 1987 op initiatief van de lokale handelaren met de bedoeling meer bezoekers te lokken naar hun straat. Het werk is gerealiseerd onder impuls van Denis-Adrien Debouvrie, zakenman en eigenaar van meerdere restaurants in de wijk. De inspiratie komt van het bekende Manneken Pis.

Mietje Stroel: in Zelzate (B) is een beeldje dat stelt een vrouwtje pis voor, en is de vrouwelijke tegenhangster van Manneken Pis. Volgens dit aloude verhaal was het meisje een vondeling, dat van een

binnenschip was gevallen. Ze werd gered door inwoners van Zelzate. Smokkelaar Trus Panchée besloot haar op te voeden. Hij noemde haar Mietje. Ondanks alle moeite slaagde Trus er nooit in om haar zindelijk te maken: Mietje bleef ongegeneerd stroelen (plassen) waar ze wou. Met de bijnaam 'Mietje Stroel' tot gevolg. In 1976 werd te Brussel het officiële verlovingsfeest gehouden tussen Mietje Stroel en Manneken Pis.

Zinneke Pis: de correcte naam Het Zinneke, is een standbeeld van de hand van Tom Frantzen in Brussel dat opgericht werd in 1998. Het werk stelt een urinerende hond voor en is op deze manier thematisch verwant met Manneken Pis en Jeanneke Pis.

Dieske: Nog een beeld van een plassende jongen is in 's-Hertogenbosch te vinden. Dieske is de naam van een beeldengroep op het Herman Moerkerkplein in 's-Hertogenbosch. Het stelt een plassend bloot jongetje voor. Dieske vormt zo, net als Manneken Pis, een fonteintje. De beeldengroep is in 1991/1992 ver-

vaardigd door het kunstenaarsechtpaar JeanMarianne Bremers. Het jongetje Dieske zit op een zuil; naast de zuil staan een jongeman met een luit en een jonge vrouw die aan een bloem in haar hand ruikt, aan de andere kant van de fontein een nar.

Bron van de teksten bij Manneken pis, Jeanneke pis, het Zinneke en Dieske zijn afkomstig van <https://nl.wikipedia.org>

Natuurlijk zullen er wel meer woorden en woordspelingen te vinden zijn die betrekking hebben op de warme, gele vloeistof die ons lichaam op gezette tijden gecontroleerd verlaat. Tenminste, als je niet te jong (of te oud) bent, want dan kan het soms wat lastiger worden. Gelukkig is er tegenwoordig een goede gezondheidzorg die in geval van nood adequaat kan helpen. Want laten we eerlijk zijn: het is soms erg prettig om eens lekker te zeiken.

Erik Bleuel



Bij Boom B.V. kunt u terecht voor o.a.

chemicaliën, kleurstoffen, formaldehyde, paraffine, mounting media, immersie-olie, apparatuur en een breed assortiment aan benodigdheden



Bestel eenvoudig en snel uw pathologieproducten via **www.boomlab.nl**



Orgaanvlees; gruwel of gastronomie?

Door Ita Verweij

Ik zie hem nog zitten, de opa van mijn vriendinnetje, in zijn eigen stoel in de hoek van de kamer, slurpend en genietend van de inhoud van een gekookte varkenskop. Ik rilde ervan, maar de oude man vond het heerlijk. Ieder jaar ontving hij deze traktatie én honderden sigaren van zijn dertien kinderen en ontelbare (achter)kleinkinderen voor zijn verjaardag. Hij haalde niet eens het papier van de ingepakte dozen sigaren af. Hij wist toch wel wat erin zat. Met een: "Dank je wel beste meid", nam hij het pakje aan en zette dat op de stapel naast zijn stoel. En slurpte verder.

Beide zaken zul je nu niet vaak meer tegekomen op een verjaardag. Geen sigaren als cadeau en orgaanvlees wordt ook niet veel meer gegeten. Kon je mijn ouders nog heel gelukkig maken met gebakken niertjes of lever, bij ons thuis komt het nooit meer op tafel. Orgaanvlees was een halve eeuw geleden een geliefde en gewaardeerde bron van voedsel. Vandaag de dag schrikt alleen al de benoeming orgaanvlees veel mensen al af. Ondanks dat het heel voedzaam is. Mijn poes maak ik er nog wel blij mee, maar zelf vind ik de smaak heel erg wenen.

Wat is orgaanvlees?

Orgaanvlees, soms aangeduid als slachtafval, bestaat, zoals te verwachten, uit organen van dieren. Het kan heel goed worden bereid om te consumeren voor mens en dier. De meest gebruikte organen zijn afkomstig van koeien, varkens, schapen, geiten, kippen en eenden. Tegenwoordig worden de meeste dieren gefokt voor hun vlees. We eten vlees als steaks, karbonades, drumsticks of vermalen tot gehakt, maar orgaanvlees wordt vaak over het hoofd gezien. In de tijd van mijn (groot)ouders eten ze niet alleen het vlees van een dier maar ook de organen zoals hersenen, darmen en zelfs testikels. En dit vlees wordt gewaardeerd, al is het alleen maar om de prijs. In sommige zuidelijk landen zijn testikels nog steeds een delicatessen op het menu. Voor mij is tongenworst op brood al exotisch genoeg.

Verschillende soorten

Er zijn veel verschillende soorten orgaanvlees, op de zwezerik na, vernoemd naar het orgaan waarvan het afkomstig is. Zo kennen we:

- Lever, het orgaan van de detox. Het is ook de voedingswaarde krachtpatser van orgaanvlees en wordt daardoor ook wel 'multivitamine van de natuur' genoemd.
- Tong is eigenlijk meer een soort spier. Het is een mals en smakelijk stuk vlees te wijten aan het hoge vetgehalte.
- Hart is de pomp van het lichaam. Het lijkt niet eetbaar, maar het is mager en zeer smakelijk.
- Nieren, de filters van afval en giftige stoffen in het bloed.
- Hersenen worden beschouwd als een delicatessen in vele culturen. Het is een rijke bron van omega-3 vetzuren.
- Zwezerik of de thymus is een orgaan dat bij jonge zoogdieren te vinden is tussen het borstbeen (sternum) en de luchtpijp.
- Pens, de eerste van de voormagen bij herkauwers. De meeste pens is van runderen en kan een zeer stevige structuur hebben.

Voedzaam

Het voedingsprofiel van orgaanvlees varieert enigszins, afhankelijk van het dier en soort orgaan. De meeste organen zijn zeer voedzaam, vaak voedzamer dan spiervlees.

Het vlees is bijzonder rijk aan B-vitaminen, zoals vitamine B12 en foliumzuur, mineralen, waaronder ijzer, magnesium,

selenium en zink, en belangrijke vetoplosbare vitaminen zoals vitamine A, D, E en K. Bovendien is orgaanvlees een uitstekende eiwit bron.

Nog belangrijker, dierlijk eiwit biedt alle negen essentiële aminozuren die het lichaam nodig heeft om effectief te functioneren.

Een portie gekookte runderlever van 100 gram bevat :

- Calorieën: 175
- Eiwit: 27 gram
- Vitamine B12: 1.386% van de ADH
- Koper: 730% van de ADH
- Vitamine A: 522% van de ADH
- Riboflavine: 201% van de ADH
- Niacine: 87% van de ADH
- Vitamine B6: 51% van de ADH
- Selenium: 47% van de ADH
- Zink: 35% van de ADH
- Ijzer: 34% van de ADH

Voordelen

Het eten van orgaanvlees heeft een aantal voordelen:

- Uitstekende bron van ijzer: Vlees bevat heemijzer, dat is zeer biologisch, dus wordt het beter door het lichaam opgenomen dan non-heemijzer uit plantaardig voedsel.
- Houdt u langer vol: Studies hebben aangetoond dat een eiwitrijk dieet eetlust vermindert en een gevoel van volheid geeft. Dit kan ook gewichtsverlies bevorderen door het verhogen van de stofwisseling.
- Behouden van spiermassa: Orgaanvlees is een bron van hoogwaardige eiwitten, dat is belangrijk voor de opbouw en het behoud van spiermassa.

- Grote bron van choline: Orgaanvlees behoort tot 's werelds beste bronnen van choline, dat is een essentiële voedingsstof voor de hersenen, spieren en gezondheid van de lever waarvan veel mensen niet genoeg binnen krijgen.
- Goedkoper en minder afval: Orgaanvlees is niet populair, waardoor de prijzen lager liggen dan die van ander vlees. Het eten van deze delen van het dier vermindert ook voedselverspilling.

Verhoogt orgaanvlees cholesterol?

Orgaanvlees is rijk aan cholesterol, ongeacht uit welke dierlijke bron. Een portie runderhersen van 100 gram bevat 1,033% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor cholesterol, terwijl de nieren en de lever respectievelijk 239% en 127%, bevatten. Velen associëren cholesterol met verstopte slagaders, medicatie en hart- en vaatziekten. Maar cholesterol wordt door de lever geproduceerd, waardoor het lichaam cholesterol reguleert op basis van de cholesterol-inname. Als je cholesterolrijke voedingsmiddelen eet reageert de lever door minder te produceren. Daarom hebben voedingsmiddelen met een hoog cholesterol slechts een gering effect op het totale cholesterolgehalte in het bloed en het risico op hart- en vaatziekten.

Uit een recente analyse van 40 studies over cholesterolconsumptie en het risico voor de gezondheid is de conclusie dat cholesterol uit voeding niet significant wordt gekoppeld aan zowel hart- en vaatziekten of een beroerte bij gezonde volwassenen. Toch lijkt er een subgroep – ongeveer 30% van de bevolking – die wel gevoelig is voor cholesterol. Voor deze mensen kan het consumeren van cholesterolrijk voedsel een toename van de totale cholesterol veroorzaken.

Nadelen

Zoals bij alles in het leven zijn er ook nadelen, al zijn het er niet veel, aan het opnemen van orgaanvlees in de voeding. Sommige mensen kunnen kwetsbaar zijn voor hoge inname van orgaanvlees en kunnen dus het beste de consumptie hiervan beperken. Bijvoorbeeld mensen met jicht en zwangere vrouwen. Jicht is een veel voorkomende vorm van artritis. Het wordt veroorzaakt door een hoog niveau van urinezuur in het bloed,

waardoor gewrichten zwellen en gevoelig worden. Purine in de voeding vormt urinezuur in het lichaam. Orgaanvlees is bijzonder hoog in purine, dus het is belangrijk om deze voedingsmiddelen met mate te eten als iemand jicht heeft. Orgaanvlees is een rijke bron van vitamine A, vooral de lever. Tijdens de zwangerschap, speelt vitamine A een essentiële rol in de foetale groei en ontwikkeling. De bovengrens is 10.000 IE voor vitamine A per dag, een overmatig gebruik is in verband gebracht met ernstige aangeboren afwijkingen. De aangeboren afwijkingen omvatten hart, ruggenmerg en neurale buisdefecten, afwijkingen van de ogen, oren en neus en defecten in het maagdarmkanaal en de nieren. Een studie meldt dat zwangere vrouwen die meer dan 10.000 IE vitamine A per dag uit de voeding consumeren 80% hoger risico hebben op een kind met een aangeboren afwijking dan vrouwen die 5.000 IE of minder consumeren per dag. Daarom is het belangrijk om het eten van orgaanvlees te beperken tijdens de zwangerschap, vooral als er supplementen met vitamine A worden genomen. Dit geldt ook voor leverworst, berlinerworst, paté en dergelijke.

Bezorgdheid over de gekke koeienziekte

Gekke koeienziekte, officieel bekend als bovine spongiforme encefalopathie (BSE), beïnvloedt de hersenen en het ruggenmerg van runderen. De ziekte kan zich verspreiden naar de mens via eiwitten genaamd prionen, in besmette hersenen en ruggenmerg. Het veroorzaakt de zeldzame hersenziekte Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Gelukkig is er een drastische vermindering van het aantal gevallen van gekke koeienziekte aangezien in 1996 een toevoerverbod op verdacht vlees en veevoer is geïntroduceerd. In Nederland is het hersenvlees van risicovol vee en vee met tekenen van BSE niet toegestaan voor consumptie. Andere landen hebben vergelijkbare maatregelen genomen. In de meeste landen is het risico op het ontwikkelen van vCJD van besmet vee zeer laag. Wie toch bang is voor de ziekte kan het eten van de hersenen en het ruggenmerg van runderen vermijden.

Smaak ontwikkelen

Orgaanvlees wordt steeds populairder in gastronomische restaurants door de

sterke en unieke smaken. Omdat het enige tijd kan duren voordat men aan de smaak van orgaanvlees is gewend, kan men het beste beginnen met de meer licht gearomatiseerde organen zoals de tong en de hersenen. Lever en nieren kunnen worden vermalen en worden gecombineerd met rund- of varkensvlees-gehakt in gerechten zoals spaghetti Bolognese. Ze kunnen worden toegevoegd aan langzaam garende stoofpotten met andere vleessoorten, zoals lamsschenkel. Dit kan helpen geleidelijk een voorliefde voor deze sterkere smaken te ontwikkelen. Voor liefhebbers die een meer avontuurlijke inslag hebben dan ik, hieronder een recept om eens orgaanvlees te proberen.

Niertjes is Madeirasaus

Ingrediënten voor 6 personen
 3 kalfsnertjes
 30 gr boter
 150 gr spekjes
 1 bosje lente-uitjes
 200 gr champignons
 1 eetl kalfsfond
 1 glas madeira
 peper en zout

Bereiding

Maak de champignons schoon en snij ze in schijfjes. Pel de uitjes. Bereid de nieren voor: haal de witte vliesjes en de kleine nerven weg, snijd in stukken. Maak de boter heet in een pan en laat de niertjes 5 minuten op hoog vuur aanbraden. Haal ze uit de pan en laat ze uitlekken. Gooi het braadvocht weg. Pan terug op het vuur zetten en de spekjes, de uien en de champignons gedurende 5 minuten bakken. Voeg de madeira toe, de kalfsfond, 1 glas water, peper en zout en laat 10 minuten afgedekt sudderen op een laag vuur. Doe de niertjes terug in de pan en laat nog 20 minuten sudderen. Lekker met verse pasta of rijst.

Wijntip

Voor de mensen die toch nog even moeten wennen aan de smaak of de smaak verschrikkelijk vinden en deze zo snel mogelijk weg willen spoelen wordt zowel rode als witte wijn aangeraden bij dit verfijnde vlees, zoals chardonnay, droge riesling, pinot grigio of een rode jonge pinot noir.

Infecties bij dialysepatiënten

P. Peerbooms

Nieren zijn vitale organen die afvalstoffen verwijderen door water met daarin opgelost laagmoleculaire stoffen uit het bloed te filtreren waarna door selectieve resorptie een groot deel van het water en een deel van de daarin opgeloste elektrolyten weer worden opgenomen. Op deze manier worden afvalstoffen verwijderd en worden de pH en de concentraties van belangrijke elektrolyten zoals Na⁺, K⁺ en Ca²⁺ op het gewenste niveau gehouden. Daarnaast vervullen de nieren nog tal van andere functies zoals de regulatie van de bloeddruk, activering van vitamine D tot een biologisch actieve vorm en de productie van erythropoëetine dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert.

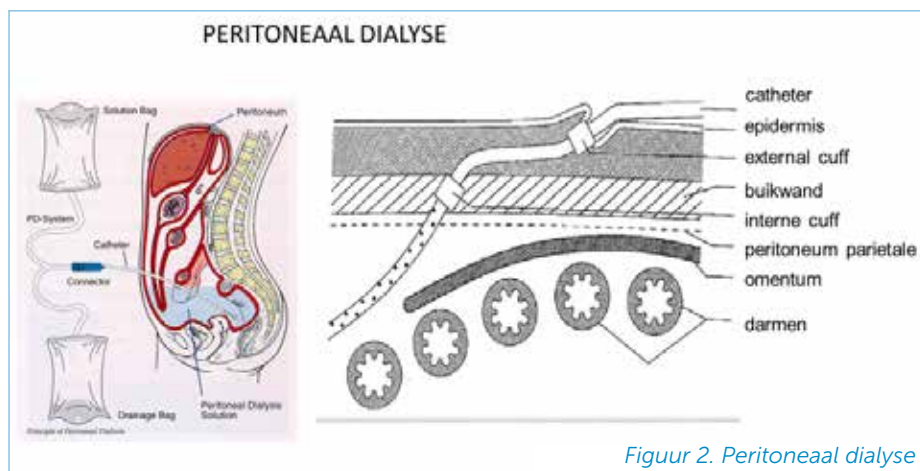
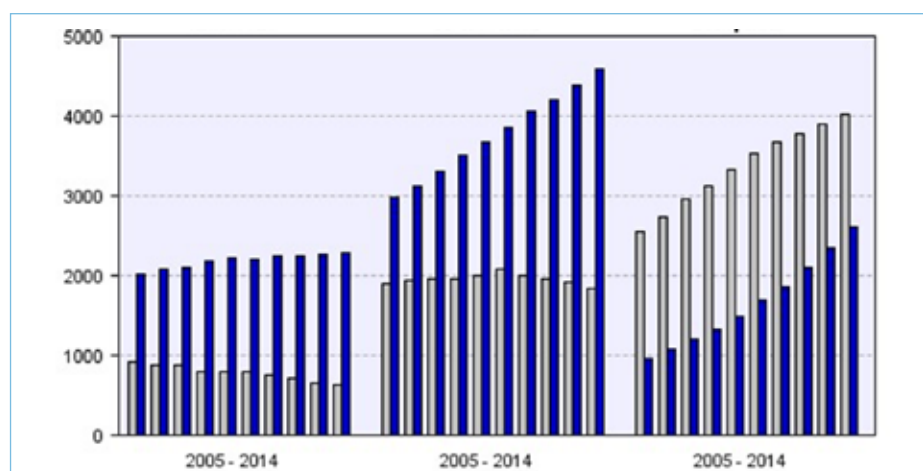
Door verschillende oorzaken kan het functioneren van de nieren teruglopen, resulterend in chronische nierinsufficiëntie. De belangrijkste oorzaken van chronische nierinsufficiëntie zijn slecht gecontroleerde diabetes mellitus of hoge bloeddruk.

Gezonde nieren beschikken over een aanzienlijke reservecapaciteit. Dit blijkt al uit het feit dat gezonde mensen zonder problemen een nier kunnen afstaan voor transplantatie. Pas als de capaciteit daalt tot minder dan 10% van normaal, is nierfunctie vervangende therapie vereist (RRT: renal replacement therapy). De optimale behandeling is dan het transplanteren van een nieuwe nier. In figuur 1 is te zien dat transplantatie steeds vaker voorkomt, mede door het toenemend gebruik van nieren afkomstig van een levende donor. Als transplantatie om welke reden dan ook (nog) niet mogelijk is, is de patiënt aangewezen op nierdialyse. Voor dialyse zijn er twee opties met elk hun eigen voor- en nadelen: peritoneaal dialyse (PD) en hemodialyse (HD).

Figuur 1. Aantallen patiënten met RRT naar leeftijdscategorie in de periode 2005-2014.

Blauwe kolommen: werkend transplantaat; rode kolommen: dialyse-patiënten.

Bron: Tordoir JH et al. J Vasc Access. 2015 Mar 9;16 Suppl 9:11-15



Figuur 2. Peritoneaal dialyse

Peritoneaal dialyse

Bij peritoneaal dialyse wordt een katheter geïmplantéerd in de buikwand waardoor (hypertone) dialysevloeistof in de peritoneaal holte kan worden ingebracht (figuur 2). Het peritoneum fungeert daarbij als dialyse-membraan. Afvalstoffen en water kunnen vanuit de bloedbaan naar de buikholtte diffunderen en met de dialysevloeistof verwijderd worden. Bij CAPD (continue ambulante

peritoneaal dialyse wordt driemaal daags de spoelvloeistof vervangen waarna een laatste portie vloeistof de hele nacht in de buik verblijft. Bij APD (automatische peritoneaal dialyse wordt alleen 's nachts machinaal meerdere malen gewisseld. Het voordeel van peritoneaal dialyse boven hemodialyse is dat de patiënt de procedure zelf kan uitvoeren en min of meer zijn leven kan blijven leiden.

Een belangrijkste complicatie van peritoneaal dialyse is het optreden van infecties; bacteriën of gisten kunnen via de huidpoort langs de katheter migreren; als de infectie beperkt blijft tot de huidpoort of de katheter spreken we van een exit-site of tunnel-infectie; bereiken de micro-organismen de buikholtte, dan is er sprake van een PD-peritonitis. Micro-organismen kunnen ook bij de wisseling van de zakken met spoelvloeistof ingebracht worden; dit laatste is meestal het gevolg van onvoldoende hygiëne. Gevolgen van een PD-peritonitis kunnen zijn een (tijdelijk) verlies van dialyse-efficiëntie, pijn, ziekenhuisopname en sterfte, verlies/vervanging van de PD-katheter, intra-abdominale complicaties (adhesies, sclerose) of een gedwongen switch naar hemodialyse. Preventie van infecties door een goede

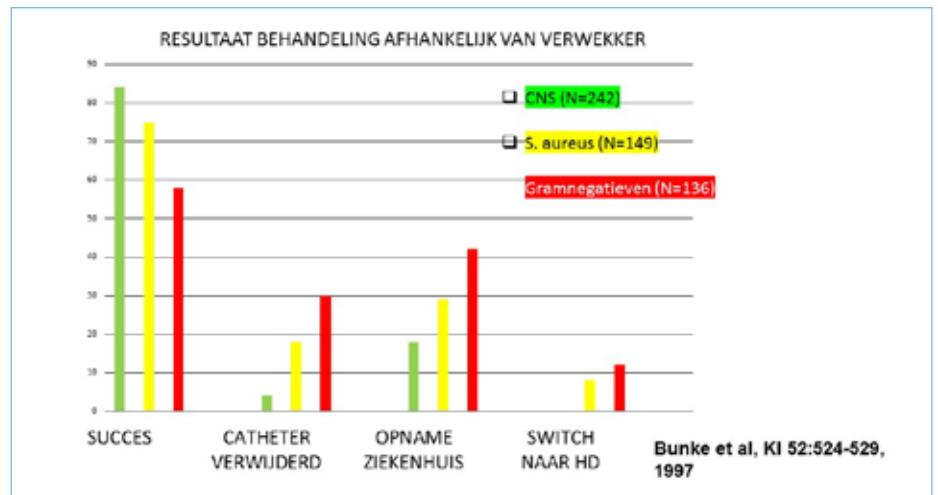
hygiëne in acht te nemen bij het aansluiten van de zakken met dialysaat en dagelijkse applicatie van antibacteriële crème (met gentamicine of mupirocine) op de huidpoort is daarvoor van essentieel belang. Volgens de richtlijn van de Nederlandse nefrologen (1) dient het aantal gevallen van peritonitis minder te zijn dan 1 per 18 maanden.

Een van de eerste symptomen bij een PD-peritonitis is een troebele uitloop, veroorzaakt door influx van leukocyten; andere symptomen zijn o.a. koorts en buikpijn. Bij elke verdenking op peritonitis dient de zak met spoelvloeistof ingestuurd te worden voor onderzoek (aantal & differentiatie van cellen in dialysaat, Gramkleuring en kweek); dan dient er direct gestart te worden met empirische therapie; afhankelijk van de uitkomsten van de microbiologische diagnostiek dient de therapie aangepast te worden. De belangrijkste verwekkers van PD-peritonitis zijn in afnemende volgorde coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), *Staphylococcus aureus*, enterococci, enterobacteriën, *Pseudomonas* en gisten. De kans op een succesvolle behandeling met behoud van de katheter is het grootst bij infecties met CNS en het laagst bij infecties met gramnegatieven en gisten (Figuur 3).

Als indicator voor de kwaliteit van de microbiologische diagnostiek geldt het criterium van <10% kweek-negatieve peritonitiden. Gebleken is dat een optimale gevoeligheid wordt bereikt door combinatie van verschillende kweekmethoden: centrifugatie van een voldoende groot volume dialysaat, lysis van cellen met water of detergens om intracellulaire bacteriën vrij te maken, gebruik van voedingsbodems met Tween en gebruik van geautomatiseerde bloedkweeksystemen (2, 3). Oorzaken voor een negatieve kweek kunnen zijn gebrekkige kweekmethoden, te kleine kweekvolumes, bijzondere verwekkers met speciale groei-behoefte of dat de patiënt al gestart is met antibiotica voor afname monsters.

Hemodialyse

Bij hemodialyse vindt de uitwisseling van water en opgeloste stoffen plaats in een kunstnier waar het bloed door holle membranen wordt gepompt terwijl het dialysaat in tegengestelde richting aan de buitenkant van deze membranen stroomt. Het belangrijkste probleem bij hemodialyse is een toegang tot de bloedvaten met voldoende capaciteit.



Figuur 3. Uitkomst PD-peritonitis, afhankelijk van verwekker.

Bij kortdurende dialyse wordt gebruik gemaakt van een centraal-veneuze katheter (CVC) in de vena jugularis of subclavia; voor langdurige hemodialyse wordt meestal een arterioveneuze shunt gebruikt waarbij een verbinding wordt gemaakt tussen een arterie en een vene, meestal in de arm. Bij een rechtstreekse connectie tussen een arterie en een vene spreken we van een arterioveneuze fistel (AVF); bij gebruik van een loop van kunststof tussen de vaten spreken we van een arterioveneuze graft (AVG). Ook bij hemodialyse is het optreden van infecties gerelateerd aan de toegang tot de bloedvaten een belangrijk probleem resulterend in bloedbaaninfecties (BBI); deze kans is het grootst bij CVC's en aanzienlijk lager bij gebruik van een AVG of AVF (resp. 4,2, 0,9 en 0,5 episodes/100 patiënt-maanden) (4). De gevolgen van BBI's zijn behalve de vereiste ziekenhuisopname een sterk verhoogde kans op cardiovasculaire problemen, endocarditis en overlijden. Vaak is verwijdering van de katheter of de graft nodig voor de eliminatie van de infectie omdat sterilisatie van geïnfecteerd kunstmateriaal met antibiotica heel moeilijk is.

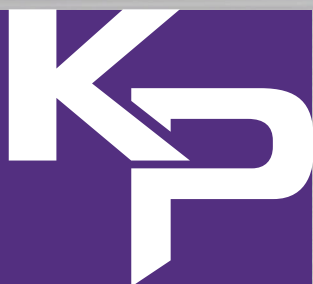
Infecties niet-gerelateerd aan de dialyse-procedure zelf

Er zijn talloze studies die aantonen dat het immuunsysteem bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie gecompromiteerd is, o.a. door doorlopende activatie van het systeem door uremische toxines. Zowel het aspecifieke (fagocytose) als het specifieke immuunsysteem (B- en T-cel gemedieerd) zijn daardoor verzwakt. (5) Daardoor neemt de kans op infecties toe en de respons op vaccinaties af. De incidentie van pneumonie is bij dialyse-patiënten 2 maal hoger dan in

de normale populatie terwijl het risico om daaraan te overlijden 14 tot 26 maal hoger is. Ook de prevalentie van hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) zijn vele malen hoger; dit hangt samen met een verhoogde besmettingskans bij met name hemodialyse en de veel grotere kans op een persisterende infectie na besmetting met HBV of HCV in vergelijking met immunocompetente personen. Ook is de respons op vaccinatie tegen HBV sterk verminderd bij dialyse-patiënten waardoor hogere vaccin-doses vereist zijn alsmede ook het periodiek herhalen van de vaccinatie op basis van het antistofniveaupercentage. Overigens is de kans op een HBV-infectie bij hemodialysepatiënten de afgelopen decennia sterk gereduceerd door een actief vaccinatiebeleid in combinatie met betere infectiepreventie en betere desinfectie van dialyse-apparatuur. Voor HCV-infecties geldt dat recent ook bij dialyse-patiënten succesvolle eradicatie van de infectie met de nieuwere antivirale middelen mogelijk is; daarmee zal naar verwachting ook de prevalentie van HCV bij dialysepatiënten sterk gaan teruglopen.

Literatuur:

1. Nederlandse Federatie voor Nefrologie richtlijn PD gerelateerde infecties, 2012
2. von Graevenitz, A. & Amsterdam, D. 1992. Microbiological Aspects of Peritonitis Associated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Clin Microbiol. Rev. 5: 36-48
3. Iyer RN1, Reddy AK, Gande S, Aiyangar A. 2014. Evaluation of different culture methods for the diagnosis of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Microbiol Infect. 20: 294-6
4. Kleven, M.R. et al. 2008. Dialysis Surveillance Report: National Healthcare Safety Network (NHSN)—Data Summary for 2006. Seminars in Dialysis 21: 24-28
5. Sharif, M.R. et al. 2015. Immune Disorders in Hemodialysis Patients. Iran J Kidney Dis 9: 84-96



PRIMERA SLIDEPRINTER

INNOVATIE OP ELKE WERKPLEK



PRIMERA
TECHNOLOGY EUROPE™

'S WERELDS EERSTE EN ENIGE KLEUREN SLIDEPRINTER

Met de Signature® SlidePrinter van Primera biedt Klinipath de mogelijkheid om de efficiëntie van uw lab significant te verhogen en het risico op misidentificatie te minimaliseren. De Signature® SlidePrinter print direct op de objectglazen en elimineert handgeschreven objectglazen en dure, moeilijk te hanteren xyleen-resistente etiketten. Met een indrukwekkende 300 dpi printresolutie, kunt u tekst, afbeeldingen en logo's met hoge resolutie lineair en 2D barcode printen op elk objectglas, op elke werkplek.



KLINIPATH
GOOD(S) IN PATHOLOGY

Klinipath BV T +31(0)316 26 64 66 E info@klinipath.nl
Nederland F +31(0)316 26 67 77 I www.klinipath.nl

Schistosomiasis

Merel Lynn Valkenburg

Schistosomiasis is in Nederland een zeldzame infectieziekte. Door slechte sanitaire voorzieningen en vervuilde wateroppervlakten is dit in veel delen van de wereld niet het geval. De infectieziekte kan zelfs levensbedreigend zijn in deze landen. Wat is Schistosomiasis? Hoe ontwikkelt het zich als het eenmaal is doorgedrongen in het menselijk lichaam en wat is er aan te doen als de infectie al heeft plaatsgevonden?

Schistosomiasis (Bilharzia)

Schistosomiasis is een infectie veroorzaakt door de trematode of parasitaire worm van het geslacht *Schistosoma*. De volwassen worm is in 1851 voor het eerst beschreven in Egypte door Theodor Bilharz. Hierdoor wordt de ziekte ook wel Bilharzia genoemd. Zo'n tweehonderd miljoen mensen in vierenzeventig landen lijden aan deze infectie, voornamelijk in ontwikkelingslanden, waar sanitaire voorzieningen (vaak) slecht zijn. De meest voorkomende soorten zijn *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* en *Schistosoma japonicum*. Daarnaast komen ook de minder bekende soorten *Schistosoma intercalatum* en *Schistosoma mekongi* voor. Veel gevallen van Schistosomiasis doen zich voor in Afrika, het Midden-Oosten, Zuid-Amerika, het Caribisch gebied, China, de Filipijnen en andere delen van Zuidoost-Azië. De aandoening kan ook ergens anders ter wereld optreden, meestal als gevolg van reizen of migratie uit gebieden waar de parasiet veel voorkomt. De ziekte wordt door de World Health Organization (WHO) als de belangrijkste platworm infectie beschouwd en na malaria als de belangrijkste infectieziekte van ontwikkelingslanden.

Verspreiding van Schistosoma

Elke soort komt voor in een verschillend verspreidingsgebied:

Tabel 1. Verspreidingsgebied *Schistosoma*.

Soort	Verspreidingsgebied
<i>S. mansoni</i>	Zuid-Amerika, in Afrika, het Midden-Oosten en in de Caraïben
<i>S. haematobium</i>	Afrika en in het Midden-Oosten
<i>S. japonicum</i>	Japan en in het verre Oosten (delen van Azië)
<i>S. intercalatum</i>	Centraal Afrika
<i>S. mekongi</i>	Zuidoost-Azië en in de Mekongdelta

Verschillende soorten Schistosoma

Zoals hierboven verteld komen de *S. mekongi* en *S. intercalatum* zelden voor. De andere drie soorten komen vaker voor.

Schistosoma mansoni, en *S. japonicum* zijn de belangrijkste veroorzakers van intestinale Schistosomiasis. De parasieten leven in de bloedvaten rondom de darmen en de eitjes kunnen via de ontlasting naar buiten verdwijnen. Net als bij urinaire Schistosomiasis blijven er heel veel eitjes achter die weer overal in het lichaam ontstekingen veroorzaken. De klachten bij deze vormen van Schistosomiasis zijn vooral diarree, buikpijn, bloed in de ontlasting, koorts, vermoeidheid, vergrote lever en milt.

Schistosoma haematobium veroorzaakt urinaire schistosomiasis. De wormen leven in de bloedvaten rond de blaas en de eitjes kunnen via de urine naar buiten verdwijnen. Lang niet alle eitjes verlaten het lichaam. Degene die verstrikt raken in de blaaswand, het omliggend weefsel en in de bloedvaten, worden meegevoerd naar de lever. Er kunnen ontstekingen plaatsvinden. In ernstige gevallen raakt de blaaswand dus helemaal ontstoken waardoor er bloed in de urine wordt uitgescheiden. Deze ontstekingen kunnen in een later stadium plaveiselcelcarcinoom veroorzaken.

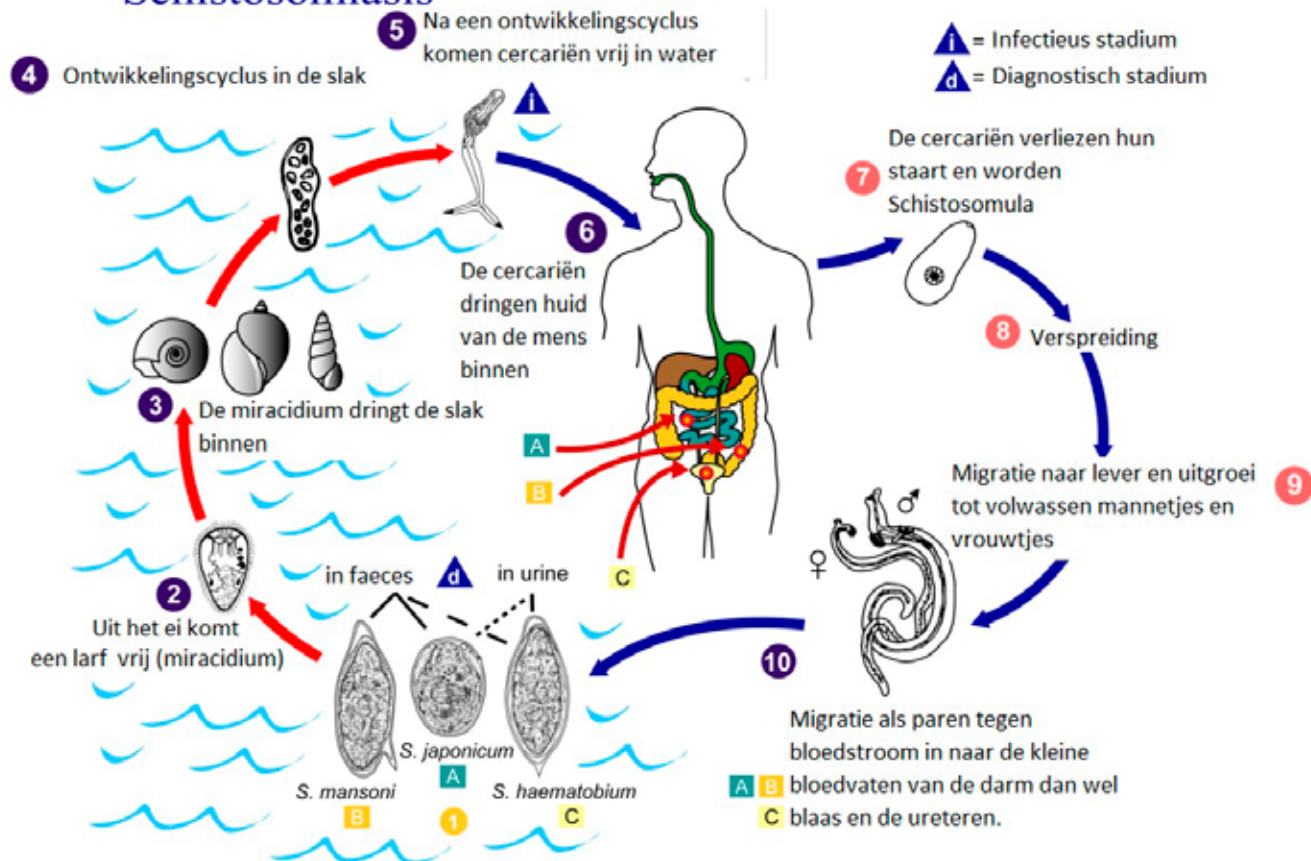
Levenscyclus

De eieren (ova) komen met de urine of de ontlasting in zoet oppervlaktewater terecht. Uit het ei komt een larve (miracidium) vrij, dat een slak binnendringt. Na een ontwikkelingscyclus in de slak komen de jonge wormen (cercariae) vrij die de huid van de mens binnendringen. Met het bloed gaan de volwassen geslachtsloze wormen naar het hart en de longen, vanuit de longen naar de lever waar ze tot volwassen mannetjes en vrouwtjes uitgroeien. Daarna gaan ze als paar (*Schistosoma*) tegen de bloedstroom in naar de kleine bloedvaten van de darm (*S. mansoni* en *S. japonicum*), de blaas of ureters (*S. haematobium*). De vrouwtjes leggen eieren die worden uitgescheiden via de urine of de feces, waarmee de cyclus rond is.

De eieren (ova) komen alleen uit in stilstaand zoetwater en het proces wordt gestimuleerd door warmte en licht. De dunne capsule die het ei omgeeft scheurt door een combinatie van osmotisch effect (diffusie van water door een semi-permeabel membraan naar de kant met de hoogste osmotische waarde) en de beweging van de larve (miracidium). De miracidia reageren positief op licht en kunnen vrij rondzwemmen in het water. Door het licht bereiken ze het wateroppervlak, waar ook hun tussengastheer leeft, de zoetwaterslak. De verschillende *Schistosoma* hebben verschillende zoetwaterslakken als tussengastheer. *Schistosoma* kan zich alleen ontwikkelen in de *Biomphalaria glabrata*, terwijl de *Schistosoma japonicum* alleen verder kan leven in de *Oncomelania nosophora* en de *Schistosoma haematobium* een *Bulinus truncatus* (of forskali) nodig heeft.

De miracidia kan alleen overleven na binnendringen van de correcte gastheer-

Schistosomiasis



Figuur 1. Levenscyclus van ova tot volwassen worm.

cel. Zo niet, dan wordt hij vernietigd door het immuunsysteem van de slak. De miracidia ontwikkelt zich na het binnendringen tot een primaire (moeder)sporocyst. Binnen in de sporocyst laten kleine groepjes cellen los van de epitheliale wand, deze ontwikkelen zich tot dochter sporocysten en verlaten de moeder. Elke sporocyst ontwikkelt zich tot een cercariae. Cercariae vertonen alle kenmerken van een volwassen Schistosoma, maar hebben ook een staart om te zwemmen en glandulaire cellen die enzymen produceren die worden gebruikt bij het binnendringen van de definitieve gastheer, de mens. Door de asexuele voorplanting ontstaan er duizenden cercariae van hetzelfde geslacht. De cercariae komen vanuit de slak weer in het water terecht. Als een potentiële gastheer in de buurt komt, hecht een cercariae zich aan de huid en scheidt enzymen uit die de huidproteïnen afbreken om vervolgens binnen te dringen. Bij het binnendringen, gaat de staart van de cercariae verloren en wordt de larve een Schistosoma genoemd. Via de bloedbaan komen de *Schistosoma* terecht in de longen en migreren verder naar de lever. Daar ontwikkelen ze zich

tot volwassenen mannelijke en vrouwelijke wormen. Vervolgens gaan deze als paar naar de darmen of de blaas waar ze in de kleine aderen verder leven. *S. mansoni* en *S. japonicum* komen op deze manier in het lumen van de darmen en worden met de feces uitgescheiden. Eieren van *S. haematobium* komen via de ureters of de blaas in de urine en worden zo uitgescheiden. Er kan daardoor ernstige schade aan de blaas of darmen ontstaan. Daarnaast kan er schade optreden van het zenuwstelsel. Sommige eieren kunnen verstoppingen veroorzaken in de bloedvaten. De eitjes scheiden antigenen uit en er wordt een immuunrespons opgewekt. Dit veroorzaakt voornamelijk de symptomen. Eieren kunnen gevonden worden in alle organen van het lichaam. De volwassen wormen worden gemiddeld 4-5 jaar oud, maar kunnen ook 20 jaar worden.

Klinische klachten

De symptomen zijn afhankelijk van het stadium van de ziekte. Er worden vier stadia onderscheiden; de invasie, de toxische fase (acute fase), beginnende infectie en de latere infectie (chronische fase). Het eerste symptoom –tijdens

de invasie- is jeuk op de plek waar de cercariae de huid binnen is gedrongen. Hoe vaker iemand geïnficeerd wordt, hoe erger de jeuk. Na ongeveer 3 weken krijgt de patiënt last van urticaria, ook wel bekend als netelroos. Eén tot twee maanden na besmetting kunnen koorts, rillingen, hoest en spierpijn optreden. Tot de overige symptomen behoren gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, een gevoel van slaptte, buik-, hoofd- en gewrichtspijn, diarree en misselijkheid. Dit zijn de acute symptomen, die na enkele weken tot enkele maanden weer overgaan. Daarna ontstaat de chronische fase, waarbij een ontsteking ontstaat in blaas of darmen. Pas in een laat stadium (maanden tot jaren) krijgen de patiënten opnieuw klachten (diarree met bloed of bloed in de urine). In de chronische fase ontstaat de ontsteking in de blaas (*Schistosoma haematobium*) of darmen (*Schistosoma mansoni/japonicum*). De klachten in deze fase zijn bij blaasinfectie; hematurie, dysurie, strangurie en pollakurie. Ook is een relatie gelegd tussen schistosoma-infectie en een bepaalde soort blaaskanker (plaveiselcelcarcinoom).

Tabel 2. Klinische klachten tijdens de chronische fase.

Hematurie	Bloed in de urine. Verschilt in ernstigheid en duur tussen patiënten. Het passeren van honderden ova is waarschijnlijk de hoofdoorzaak van dit symptoom.
Dysurie	Wordt veroorzaakt door spasme van de blaas sfincter en oedeem van het bedekkende slijmvlies. Tijdens de chronische fase wordt dysurie veroorzaakt door blaashals laesies die voor obstructie zorgen.
Strangurie	Scherpe, oppervlakkige pijn richting het eind van de mictie. Het wordt geleidelijk steeds erger, tot dat de pijn gevoeld wordt tijdens de hele mictie. De pijn kan ook gevoeld worden in de ureter, in de blaas en in het rectum.
Pollakurie	Vocht in de blaas en verhoogde gevoeligheid van de blaasspier. Fibrose en calcificaties verslechtert de staat van de blaasspier, wat zorgt voor vermindering van de blaascapaciteit.

In de darmen kun je diarree met bloed en (soms) slijm zien. Doordat volwassen schistosomen zich voeden met erythrocyten, krijgen de patiënten vaak anemie (bloedar-moede) en ontstaat er eosinofilie.

Er bestaat een kans dat de eitjes in het ruggenmerg of in de hersenen terecht komen. Er kan een ontsteking worden veroorzaakt en vervolgens verlamming optreden.

Tabel 3. Andere complicaties.

Buiktyfus
Hartfalen
Longoedeem
Maagzweer
Myeloproliferatieve aandoening (teveel rode/witte bloedcellen/ bloedplaatjes in het beenmerg)
Salmonella infectie (diarree en buikpijn)
Gastro-enteritis (buikgriep)
Prikkelbare darm syndroom (darmziekte met symptomen van diarree en obstipatie)
Leishmaniasis (zandmugziekte)
Virale hepatitis

Diagnose en behandeling

De diagnose schistosomiasis wordt gesteld aan de hand van de klachten en een lichamelijk onderzoek. Onder de microscoop kunnen de eieren van de parasiet worden gezien in bijv. urine of ontlasting. De uitscheiding van de eieren is ook erg afhankelijk van de gastheer en de fase van de infectie (acuut of chronisch). Als het om erg lichte infecties gaat, kan het urine of feces monster ook worden geconcentreerd. Met behulp van testen als echografie, computertomografie (CT-scan) en magnetische kernspinresonantie (MRI) kunnen de knobbeltjes in de verschillende delen van het lichaam worden opgespoord. Als dat het geval is wordt er een klein stukje weefsel weggenomen om de eieren daarin aan

te tonen. Bij een vroege diagnose en behandeling is de schade vaak omkeerbaar. Vroeger werd er van het element antimoon gebruik gemaakt om de infectie te bestrijden. Het bindt aan de zwavel atomen in bepaalde enzymen die gebruikt worden door de parasiet. Dit overleven zij niet. Aangezien antimoon een giftige stof is, wordt dit niet meer gebruikt. Wereldwijd wordt nu Pranziquantel gebruikt. Waarschijnlijk verhoogt dit medicijn de permeabiliteit van de calciumkanalen in de celmembranen van de Schistosomen. De stervende schistosomen komen los te liggen en worden gefagocyteerd of komen in de bloed-lymfe-circulatie terecht. Helaas wordt er geen immuniteit opgebouwd aangezien er één dosis nodig is om de infectie te behandelen. Mirazid is een nieuw medicijn dat momenteel onderzocht wordt in Egypte. Patiënten die ova in hun ruggengraat/ hersenen hebben en hier verlammingssymptomen door hebben kunnen van fysiotherapie (bijna) geheel herstellen.

Voorkomen van Schistosomiasis

Er is geen inenting tegen Schistosomiasis mogelijk. Als je toch naar een land wilt gaan waar Schistosomiasis voorkomt dan kun je het beste niet in aanraking

komen met oppervlaktewater in landen waar deze ziekte voorkomt. Het is tenslotte onmogelijk om besmet water van onbesmet water te onderscheiden. Je kunt je in deze landen ook beter alleen maar wassen met water uit de kraan, een pomp of water dat voor minstens vijf minuten verhit is boven de 50 graden Celsius. Daardoor worden de parasieten gedood. Verder kun je nog jodium of chloor toevoegen aan het water. Ook kun je gewoon zwemmen in zwembaden met een hoog chloorgehalte of in zee.

Uitvoeren analyse

Welke kleurtechnieken worden er toegepast om Schistosomiasis microscopisch aan te kunnen tonen?

Als de jonge wormen (cercariae), die niet pathogeen zijn voor de mens, een humane gastheer binnendringen, sterven ze in de huid waardoor het immuunsysteem geactiveerd wordt. *Histologisch* is er in de huid een ontsteking met neutrofiële/eosinofiele granulocyten, lymfocyten en plasmacellen te zien. Cercariae die wel pathogeen zijn voor de mens, zorgen amper voor een reactie. Zij verdwijnen snel vanuit de huid richting de bloedbaan.

Cytologisch materiaal gediagnostiseerd met Schistosomiasis kan bloed bevatten, ova (eieren) en slijm. In een later stadium wordt de urine meer alkalisch, troebel, bloederig en zijn er stukjes slijmvlies zichtbaar. In een gevorderd stadium bevat de urine veel pus en schistosoma debris. Ook heeft het een sterke ammoniakachtige geur.

Immunologisch is de detectie van specifieke antistoffen door een indirecte fluorescentie mogelijk voor het aantonen van schistosomen. De positieve reactie toont overgevoeligheid aan, dat komt overeen met een eerdere contacten met de parasiet.

In onderstaande tabel (tabel 4.) laat ik zien hoe de preparaten zijn verwerkt met verschillende kleuringen. Ook geef ik aan wat welke kleuring aantoont in het weefsel/cel preparaat.

Tabel 4. Verschillende kleuringen voor het aantonen van de Schistosoma.

Histologie	HE, PAS(+), ZN kleuring
Cytologie	PAP en Giemsa kleuring
Immunologie	ELISA en IF techniek

Om een duidelijker beeld te krijgen van bovenstaande informatie laat ik aan de hand van onderstaande casus (histologisch) zien wat er microscopisch te zien is wanneer de patiënt geïnfecteerd is met de parasitaire worm. Naar aanleiding van de vraagstelling worden er door de patholoog extra kleuringen aangevraagd om een positieve aankleuring aan te tonen. Hiermee kan de diagnose gesteld worden.

Histologie

Casus

Klinische gegevens:

Man (24 jaar)

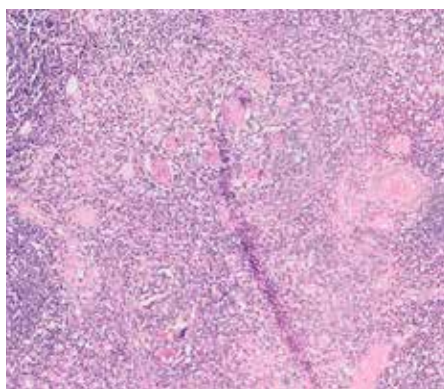
Kameroen (Centraal-Afrika)

TURT (Transurethrale Resectie van de Tumor)

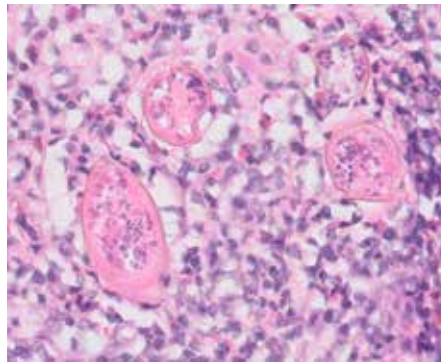
Vraagstelling: Tumor? Schistosomiasis?

Bij een TURT wordt een tumor/poliep in de blaas verwijderd. Bij een TURT operatie wordt er een hol buisje (cystoscoop) via de plasbuis in de blaas gebracht. Via dit buisje kan de blaas worden bekeken en de tumor/poliep worden verwijderd. De tumor/poliep wordt verwijderd met behulp van een stalen lisje (stalen draad in de vorm van een lus) waardoor een elektrische stroom loopt. Het verwijderde weefsel wordt voor nader onderzoek opgestuurd naar het laboratorium. De tumor/poliep moet worden verwijderd omdat deze groter kan worden, bloedingen kan veroorzaken en kwaadaardig kan zijn.

HE kleuring

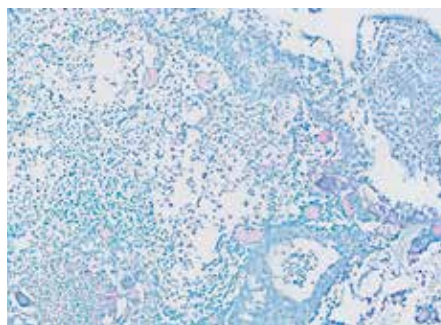


Figuur 2. Normaal urotheel wat soms wat geïnfecteerd is. Het omliggend stroma toont een toename van ontstekingsinfiltraat, waarbij talrijke eosinofiele granulocyten worden gezien. Er worden ook histiocyten, lymfocyten en Schistosoma gezien.

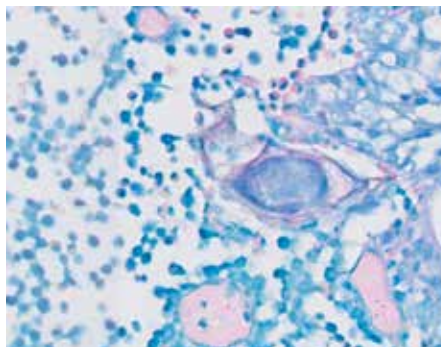


Figuur 3. In het ontstekingsinfiltraat worden Schistosoma eieren gezien met op enkele plaatsen vorming van granulomen.

ZN (Ziehl-Neelsen)

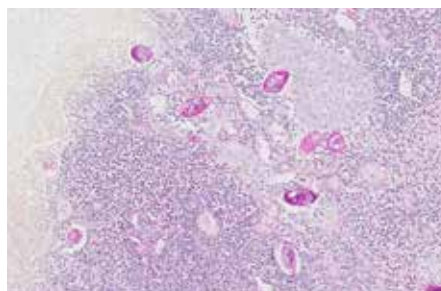


Figuur 4. In de kleuring op zuurvaste staven kleuren de schistosoma eieren negatief.

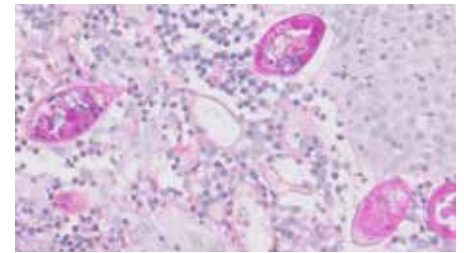


Figuur 5. Negatieve aankleuring van Schistosoma eieren in de ZN kleuring (vergroot).

PAS+ (Periodic Acid Schiff Diastase)



Figuur 6. Positieve aankleuring van Schistosoma Haematobium in de PAS+.



Figuur 7. Schistosoma haematobium in PAS+.

Conclusie

Na de HE kleuring worden in een aantal gevallen, na microscopische beoordeling, extra kleuringen uitgevoerd. In deze casus zijn de aangevraagde kleuringen de PAS en de ZN kleuring. Er wordt geconcludeerd dat er een granulomateuze ontstekingsreactie aanwezig is en er worden *Schistosoma* eieren gezien. Het betreft actieve Schistosomiasis.

Over de auteur

Mijn naam is Merel Valkenburg, laatstejaars student van de opleiding analist pathologie. Momenteel loop ik stage in het HMC Westeinde ziekenhuis in Den Haag. Onder begeleiding van Els Joore, mijn stagebegeleider (cytologie) heb ik deze opdracht uitgevoerd, namelijk het uitvoeren van een analyse. Het uitvoeren van een analyse is een van de opdrachten voor het afstuderen. Aangezien ik niet veel wist over dit ziektebeeld ben ik aan de slag gegaan met mijn opdracht en heb ik uitgebreide informatie verzameld en geanalyseerd. Waaronder de klinische klachten, het uitvoeren van de analyse, het vaststellen van de diagnose en als laatste de bijbehorende behandeling.

Literatuur

Gebruikte boeken

Diagnostic Pathology of Infectious Disease, 2010

Nester's Microbiology, 2016

Protocollen van verschillende kleuringstechnieken

Websites

<http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/schistosomiasis.htm>

<http://www.vaccinatiesopreis.nl/schistosomiasis-bilharzia/>

<http://oud.parasitologie.nl/index.php?id=153>

<https://www.ntvg.nl/artikelen/neuroschistosomiasis>

<https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/aandoeningen/170212-schistosomiasis-parasitaire-infectieziekte-door-wormen.html>

waar ^{de} begint eindigt

eigen verantwoordelijkheid

POCT, bevoegdheden en verantwoordelijkheden / Eigen LIMS versus huis-
artsen-LIMS, de verantwoordelijkheden van het laboratorium / Convernant
Medische Technologie / Managementbeoordeling

24/04/2018

Congrescentrum De Eenhoorn Amersfoort

Mannendingen

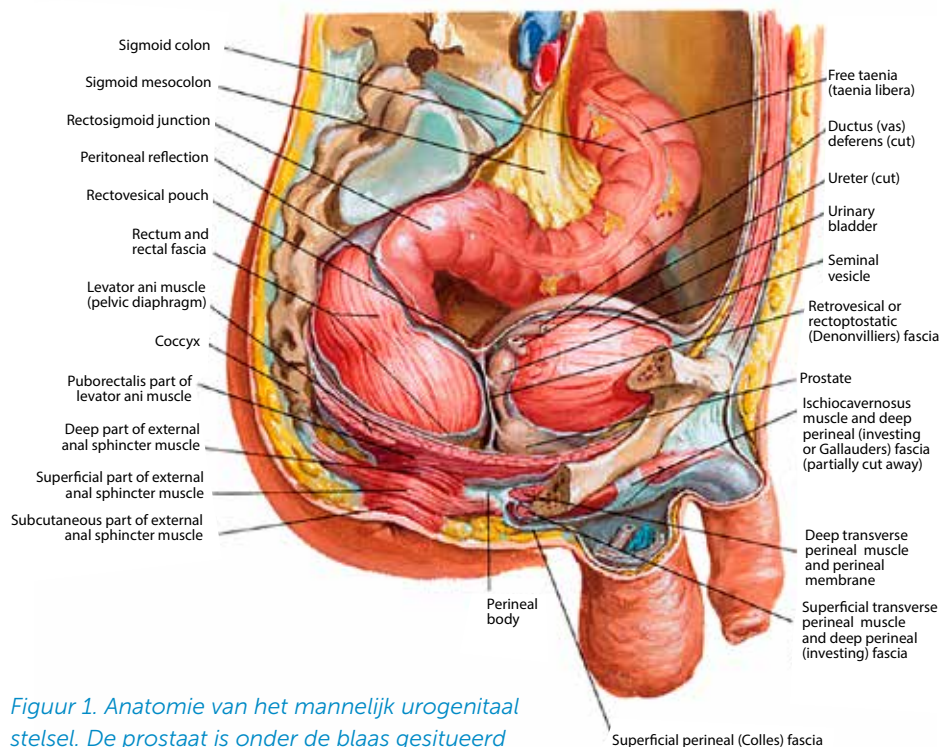
P. Kromhout, Analist-specialist hematologie, hemostase en transfusie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Samenvatting

De prostaat is een orgaan die groeit onder invloed van testosteron. Door zijn anatomische bouw kunnen er plasklachten ontstaan als de prostaat vergroot. De urinebuis loopt midden door de prostaat, alsof je met een appelboor het klokhuis uit de appel hebt gehaald. Door de vergrote prostaat ontstaan plasklachten die benigne prostaathyperplasie wordt genoemd. Dit is de meest voorkomende aandoening aan de prostaat. Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij mannen en leidt tot dezelfde soort klachten. Beide aandoeningen komen praktisch alleen voor bij mannen vanaf ongeveer 50 jaar. Een ontsteking aan de prostaat is een aandoening die op elke leeftijd voor kan komen. In dit artikel komt de functie van de prostaat aan bod en de diagnostiek en behandeling van bovengenoemde aandoeningen. Momenteel is de regering aan het overwegen of er een bevolkingsonderzoek gaat komen om prostaatkanker op een vroegere wijze op te sporen. Aan dit onderzoek kleven voor- en nadelen. Dit artikel geeft meer inzicht in typische mannendingen.

Inleiding

Het artikel bespreekt een mannelijk orgaan waar je de eerste helft van je leven over het algemeen weinig last van hebt. Veel mannen beginnen ergens tussen hun 50e en 70e jaar van hun leven klachten te krijgen die aan dit orgaan zijn gerelateerd. Tijdens het plassen wordt de straal wat minder krachtig. Hij moet vaker naar het toilet en plast dan kleine beetjes. In sommige gevallen komen er nog andere (pijn)klachten. De dokter doet onderzoek en de conclusie is: het ligt aan uw prostaat. Wat is de functie van de prostaat? Hoe is de prostaat van invloed op het plassen? Wat gebeurt er met de prostaat als er klachten zijn? Wat moet eraan gedaan worden? En hoe is laboratoriumdiagnostiek hierbij een hulp? Deze vragen zullen in het artikel worden beantwoord.

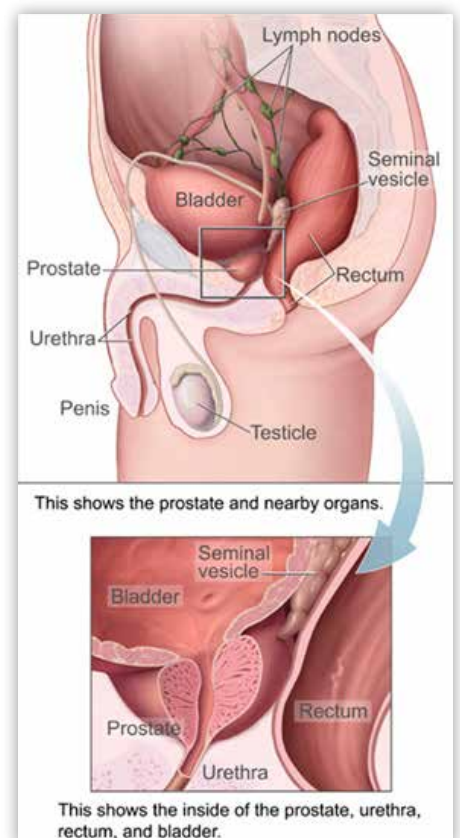


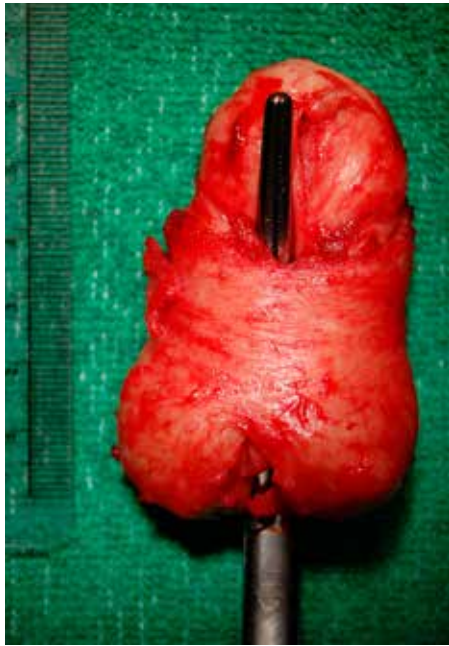
Figuur 1. Anatomie van het mannelijk urogenitaal stelsel. De prostaat is onder de blaas gesitueerd

Figuur 2. Schematische weergave van de urinebuis (urethra) die door de prostaat heen loopt.

Anatomie

De prostaat is een orgaan dat onder de blaas is gelegen (figuur 1). De Nederlandse benaming prostaat komt af van het Griekse woord prostates, wat letterlijk "degene die voor staat", "beschermer", of "wachter" betekent. De prostaat groeit onder invloed van testosteron en zal dus tijdens de puberteit gaan groeien. Als deze is volgroeid, heeft het de grootte van een walnoot of kastanje. Je zou het orgaan kunnen vergelijken met een appel, waar je het klokhuis met behulp van een appelboor hebt verwijderd. De ruimte die uit de appel is gehaald, is bij de prostaat de ruimte waar de urinebuis doorheen loopt (figuur 2). Bij een prostaatcarcinoom of bij een benigne prostaathyperplasie - of een ander woord - benigne prostaathypertrofie, zal door de groei van de prostaat, de urine-





Figuur 3. Een foto van een verwijderde vergrote prostaat.

buis worden dichtgedrukt (figuur 3). Het gevolg hiervan zijn de klachten met het plassen die in de inleiding werden beschreven. De prostaat is een klier die bestaat uit meerdere kwabben. Elke kwab bevat verschillende klierbuisjes die het prostaatvocht produceren. De klierbuisjes monden uit in de zaaduitstortingsbuis, die op zijn beurt weer uitmondt in de plasbuis. Het prostaatvocht heeft als functie om de zaadcellen te vervoeren naar de eikel en om de zaadcellen op hun tocht in leven te houden. Tijdens het klaarkomen van de man, worden de zaadcellen die zijn geproduceerd in de teelballen of testikels en zijn opgeslagen in de bijballen, richting de prostaat gepompt. Daar vermengen de zaadcellen met het prostaatvocht tot sperma. Tijdens de ejaculatie trekt de prostaat zich samen en wordt het sperma naar buiten geperst (figuur 4). Het uiteinde van de blaas, de blaashals, trekt zich ook samen. Hierdoor wordt de blaas afgesloten, zodat het sperma niet de blaas in kan stromen.

Prostaatvocht

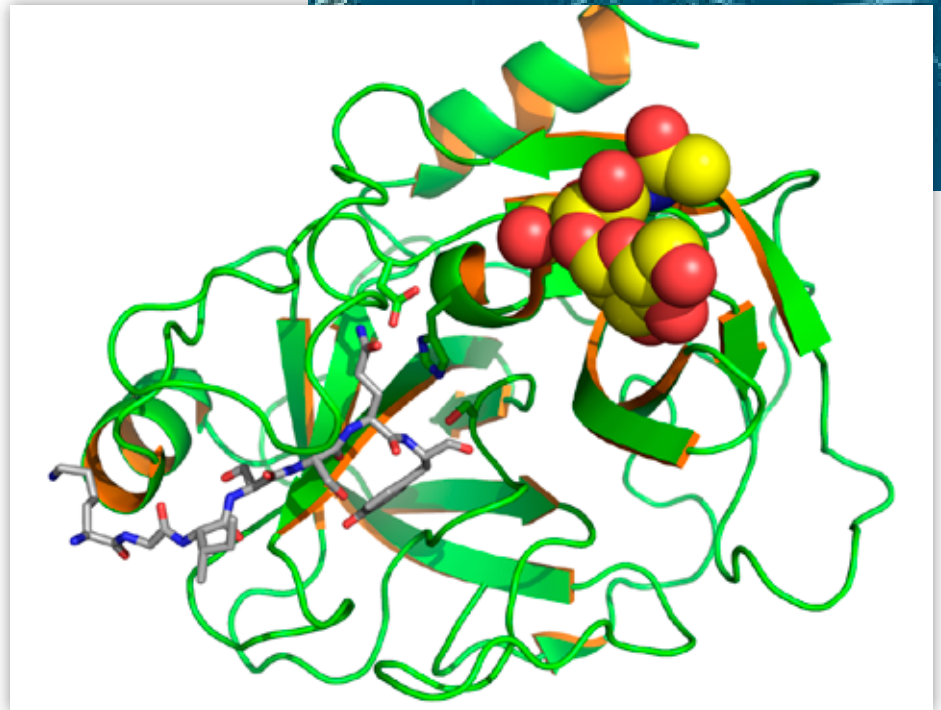
Het prostaatvocht wordt aan de zaadcellen toegevoegd om de bevruchting van de eikel te verbeteren en de zaadcellen beter te laten overleven. De voordelen op een rijtje:

- Het hoofdbestanddeel van prostaatvocht is fructose en andere suikers. Suikers zorgen voor de energie om de zweepstaart van de zaadcel te kunnen laten bewegen.

Figuur 4. Zaadcellen die na vermenging met prostaatvocht het sperma vormen en daardoor in staat zijn om zich voort te bewegen.



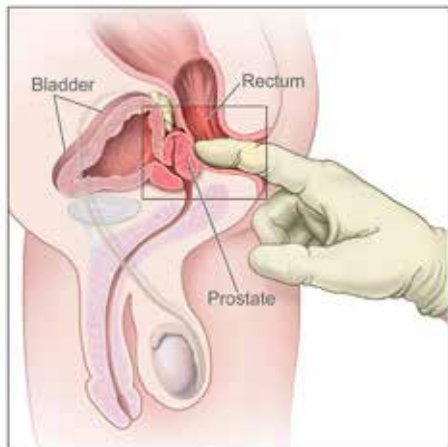
Figuur 5. Weergave van het glycoproteïne PSA.



- Prostaatvocht is een zwak zuur bestanddeel met een pH van ongeveer 6,3. Naast de prostaat liggen aan weerszijden zaadblaasjes die zaadvocht produceren met een pH van 7-8. Zaadcellen die vanuit de testikels naar de prostaat gaan zijn tot aan de prostaat onbeweeglijk en inactief. Door vermenging van het zaadvocht en het prostaatvocht, komt er een pH verandering. Deze beide vochten hebben ook stoffen die samen met de pH verandering, de zaadcellen actief maken en daardoor gaan de zweepstaarten zwiepen. Vanaf dit moment noemen we deze vloeistof, sperma of semen. Het goedje is per ejaculaat 2-5 ml en bevat ongeveer 100-200 miljoen zaadcellen.
- Het sperma is nog steeds een zwak alkalisch goedje en neutraliseert het zure milieu van de vagina, waardoor zaadcellen langer kunnen overleven.
- Door de vloeistof kunnen zaadcellen makkelijker naar de eikel zwemmen.
- Naast suikers, bevat prostaatvocht fosfatase, zink en minder dan 1% eiwitten. Een belangrijke categorie zijn de proteolytische (eiwitsplitsende) enzymen. Heel bekend is het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA). PSA is een glycoproteïne (figuur 5) met als taak om eiwitten af te breken, waardoor het sperma meer vervloeit. Een ander woord voor PSA is semen-ogelase. PSA heeft zijn naam te danken aan het feit dat men in eerste instantie dacht dat dit enzym specifiek was voor de prostaat. Later is gebleken dat dit enzym ook in de speeksel- en melkklieren wordt uitgescheiden.
- Het laatste voordeel van prostaatvocht, is de bescherming van het DNA-materiaal in de zaadcel. Dit is heel belangrijk voor de basis van het nieuwe leven dat eventueel gevormd wordt.

Aandoeningen van de prostaat

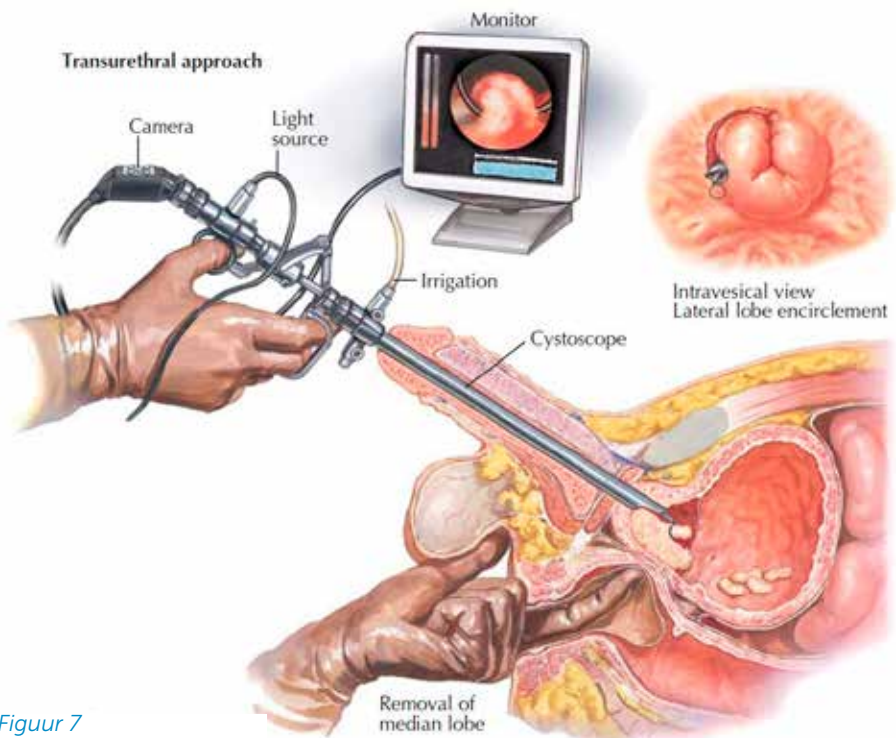
Een man komt bij de dokter met (vage) pijnklachten in de onderbuik en tijdens



Figuur 6. Rectaal toucher

het plassen. Hij heeft moeite met plassen, heeft een minder krachtige straal, soms troebele urine, etc. Verder heeft hij het gevoel dat hij de blaas niet goed leeg kan plassen en moet hij vaker naar de wc en plast dan kleine beetjes. De arts zal een aantal onderzoeken doen om de juiste aandoening te kunnen vaststellen. Een gedegen anamnese, rectaal toucher (figuur 6) om de grootte en de buitenkant van de prostaat te kunnen beoordelen, zijn belangrijk. Verder zal er echografie, bloed- en urineonderzoek waarbij de PSA-waarde belangrijk is, worden gedaan. Tenslotte kan de arts ervoor kiezen om cystoscopie uit te voeren om naar de blaas te kijken en radiologisch onderzoek op de urinewegen. Met al deze gegevens is het mogelijk om een diagnose te stellen en de meest geschikte behandeling samen te stellen.

De meest voorkomende aandoening is de Benigne Prostaathyperplasie (BPH). Deze goedaardige vergroting wordt veroorzaakt door een adenoom. Door de vergrote prostaat zal de prostaat de urinebuis dicht gaan drukken, waardoor er klachten komen. De plasklachten worden ook weleens Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) genoemd. Deze klachten kunnen soms worden opgelost met medicatie. Zittend plassen kan een (tijdelijke) verlichting geven van de klachten. Meestal zal een operatie geïndiceerd zijn. De meest bekende is de Trans Urethrale Resectie van de Prostaat (TURP). Bij deze operatie brengt de uroloog een elektrisch verwarmd draadje via de plasbuis ter hoogte van de prostaat (figuur 7). Met dit apparaat kan de prostaat worden uitgehold, waardoor de plasbuis weer open genoeg is om te plassen. Andere operatieve ingrepen zijn de laserbehandeling, HoLEP, de vapor-



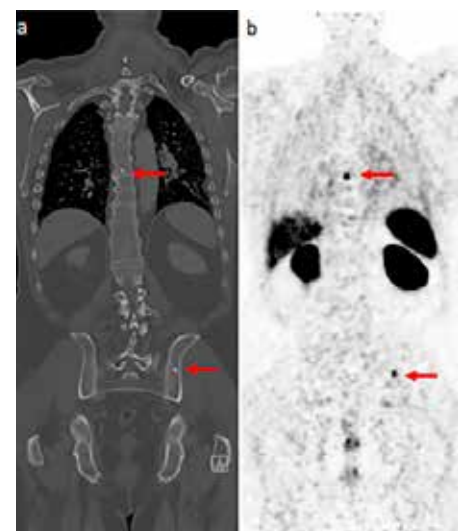
Figuur 7



Figuur 8. Top 10 meest voorkomende kanker in 2016.

Figuur 9. Gallium-PSMA-PET-scan-English 68Ga-PSMA ligand PETCT in a 78-year old patient with primary PC (Gleason score 7, iPSA 34.3 ng/ml). The CT e

trode-methode, urolift of een operatie via de buikwand. Zoals elk orgaan of weefsel, kan ook de prostaat ontstoken raken. Dit heet een prostatitis. Deze ontstaat meestal door een urineweginfectie of een seksueel overdraagbare aandoening. De eerdergenoemde BPH zal pas vanaf een leeftijd van 50-70 jaar ontstaan, een prostatitis kan daarentegen ook op eerdere leeftijd voorkomen. Verder kenmerkt een pros-



tatitis zich door een branderig gevoel bij het plassen, koorts, koude rillingen, pijn tussen de anus en balzak of laag in de rug. Een prostatitis geneest door het voorschrijven van antibiotica.

Prostaatkanker is de meest voorkomen- de kanker onder mannen. In 2016 waren er 19.500 gevallen van prostaatkanker (figuur 8). Over het algemeen staat prostaatkanker bekend om zijn langzame groei. Tegen de tijd dat er klachten ko- men, is de kanker meestal in een verder gevormd stadium. De klachten van prostaatkanker zijn dezelfde als bij BPH. Prostaatkanker komt zelden voor onder de 60 jaar. In 95% van de gevallen gaat het om een adenocarcinoom. De andere 5% betreft een plaveisel- of overgangse- pitheelcarcinoom die ontstaat uit de peri urethrale klierbuizen. Ongeveer 70% van de prostaatkanker ontstaat in het weefsel van de prostaat zelf. De klachten komen in een later stadium, als de tumor al vrij groot is en zich in het weefsel heeft uitgebreid. Dan kan de tumor de blaas ingroeien, of naar de kringspier uitbreiden. Metastasen van de prostaat verbreiden zich via de lymfeklieren (bek- ken, retroperitoneaal), bot (wervelkolom, ribben, bekken), lever, long, bijnieren en hersenen. Een kwart van de mannen met een prostaatcarcinoom, heeft uitzaaiin- gen naar het bot (figuur 9). Behandeling wordt gedaan door bestraling, operatie of medicatie.

Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)

Het PSA is een specifieke bepaling voor de prostaat, maar niet voor prostaat- kanker. Wel kan men zeggen dat hoe hoger de waarde, des te groter de kans op prostaatkanker. De PSA-waarde kan met het vorderen van de leeftijd hoger worden. Daarom zijn de normaalwaar-

den leeftijdsafhankelijk. De traditionele drempelwaarde voor een biopsie, ligt bij een waarde vanaf 4 µg/l. Een waarde van tussen de 2 en 4 µg/l zal men over het algemeen op een later tijdstip (meerdere keren) herhalen. Indien het PSA tussen de 4 en 10 µg/l ligt, bevindt de test zich in een grijze zone. Een kwart van deze patiënten heeft dan namelijk prostaat- kanker. Men kan dan de PSA-fractie in het serum bepalen, door naast het totaal PSA, ook het vrij PSA te meten. Hierdoor wordt de specificiteit voor het totale PSA verhoogd. Indien de ratio vrij/totaal PSA meer dan 25% bedraagt, is het veilig om af te zien van een prostaatbiopsie. De reden is dat het percentage vrij PSA bij mannen met prostaatkanker lager ligt, dan bij mannen die een normale prostaat hebben, of een prostaat met een be- nigne aandoening. De reden hiervoor is nog niet bekend. Daarnaast blijkt dat een lage vrije PSA-fractie een aanwijzing is voor een hogere graad maligne prostaat- kanker. Met een afkapwaarde van 25% vrij PSA kan men 95% van de prostaatkan- kers detecteren en 20% van de onnodige biopsies vermijden.

Door de jaren heen overleven steeds meer mannen hun prostaatkanker, dank- zij de verbeterde technieken (Tabel 1). Toch is prostaatkanker nog steeds de nr. 1 kanker bij mannen en daar wil men wat aan doen. Momenteel vindt er discussie plaats of onderzoek naar prostaatkan- ker in het bevolkingsonderzoek moet komen, aangezien het de meest voorko- mende kanker bij mannen is. Er zijn een aantal criteria die in overweging worden genomen, voordat men hier een besluit over neemt:

- Kan de kanker in een vroeg stadium worden ontdekt, als dit in het bevol- kingsonderzoek wordt ondergebracht?

- Zorgt de vroegere ontdekking ervoor dat minder mannen aan prostaatkan- ker zullen overlijden?
- Op welke manier moet dit onderzocht worden: PSA test in het bloed, PCA3 in de urine, echografie of MRI?
- Wat is het effect van deze vroegere constatering op de kwaliteit van leven?

Op dit moment lijkt het erop dat pros- taatkanker eerder ontdekt gaat worden met een bevolkingsonderzoek en dat minder mannen aan prostaatkanker zul- len overlijden. Dit zijn de voordelen. Het nadeel van zo'n bevolkingsonderzoek is het feit dat veel mannen behandeld zullen gaan worden, wat achteraf gezien niet nodig is. Dit komt doordat de tumor lang niet altijd agressief van aard is en in dat geval nooit klachten gaat geven of voor een levensbedreigende situatie gaat zorgen. De behandeling wordt dan gegeven, terwijl dit niet nodig is, voor onnodige bijwerkingen (kunnen gaan) zorgen en men psychisch lange tijd in onzekerheid zit. Meer onderzoek is no- dig om een goede afweging te kunnen maken.

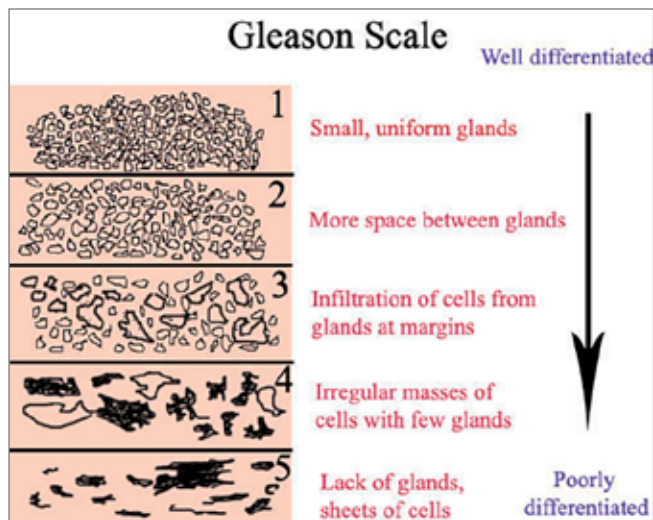
Stadium indeling van prostaatkanker.

Een inschatting maken in welk stadium van de prostaatkanker een patiënt zit is van groot belang. Aan de hand van deze uitkomst kan een dokter bepalen welke behandeling of vervolgonderzoek er nodig is. Daarnaast wil de patiënt heel graag weten wat de vooruitzichten zijn en wat hem boven het hoofd gaat han- gen. De arts moet weten met welk soort tumorcellen hij/zij te maken heeft. Hoe kwaadaardig zijn deze cellen en in welke vorm de tumorcellen zich hebben uitge- breid in het lichaam. Bij prostaatkanker maakt de arts gebruik van 3 gegevens: De eerste hebben we net behandeld, de PSA-waarde. Het tweede gegeven is het

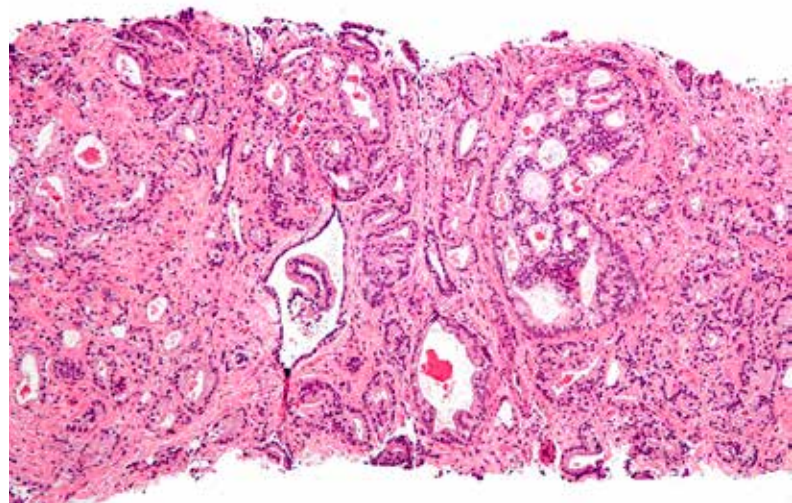
Tabel 1. Overleving | Prostaat; Periode van diagnose

Periode van diagnose	Aantal tumoren	Aantal jaren na diagnose										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1961-1970	306	100%	80%	66%	62%	54%	49%	48%	47%	44%	39%	37%
1971-1980	932	100%	82%	73%	65%	59%	55%	48%	42%	39%	36%	34%
1981-1990	10935	100%	90%	80%	72%	66%	60%	55%	51%	48%	45%	42%
1991-1995	27742	100%	93%	85%	78%	74%	70%	66%	63%	61%	58%	56%
1996-2000	33685	100%	95%	90%	85%	82%	79%	76%	74%	72%	70%	68%
2001-2005	41413	100%	96%	92%	89%	86%	84%	82%	80%	78%	78%	76%
2006-2010	50752	100%	97%	93%	91%	88%	87%	85%	84%	83%	81%	79%
2011-2015	54586	100%	97%	94%	92%	90%	89%					

Overleving prostaatkanker in Nederland vanaf de periode van diagnose.
'Bron: Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL © januari 2018'



Figuur 10. 300px-Gleasonscore



Figuur 11. Prostate cancer with Gleason pattern

TNM-score van de ziekte. Deze score is opgebouwd uit 3 componenten. Allereerst de T van tumor. Wat is de grootte van de tumor en in hoeverre is de tumor doorgegroeid in het omliggende weefsel? Het tweede component is de N van Node (Engels voor lymfeklier). Zijn er uitzaaiingen in de lymfeklieren en zo ja, hoeveel? In het derde component staat de M voor metastasen. Belangrijk is de vraag of er uitzaaiingen in andere organen zijn?

Elke kankersoort heeft zijn eigen TNM-indeling. Voor prostaatkanker zijn de criteria in tabel 2 ontwikkeld. Deze indeling is een hulp om het stadium van de ziekte te bepalen. Het derde gegeven is de Gleason score (figuur 10). Dit is een gradering om de agressiviteit van de prostaatkankercellen te bepalen. Naarmate kankercellen meer afwijken van de normale cellen, wordt de Gleason score hoger. De score is een getal tussen de 6 en 10. Maar dit getal bestaat uit twee beoordelingen. De minst agressieve kankercel krijgt een minimale score van 3 punten, terwijl de meest agressieve kankercel 5 punten krijgt. Microscopisch kijkt de patholoog welke score het meest voorkomt (figuur 11). Deze score is het eerste getal (3, 4 of 5). De score die dan het meest voorkomt, is het tweede tal. Beide opgeteld vormt de uiteindelijke score.

De toekomst zal gaan uitwijzen wat de regering gaat besluiten op het gebied van prostaatkanker. Als er een bevolkingsonderzoek gaat komen, zal de diagnostiek omtrent prostaatkanker toe gaan nemen. Op dit moment laten al veel mannen periodiek hun PSA meten

tijdens een algemene check up bij de huisarts. Bij een uitslag van 2,5 of 3 µg/l kan iemand gerustgesteld worden. Het blijft echter een moment opname. Bij een uitslag boven de 4 µg/l, neemt de

spanning toe. De test moet een tijdje later herhaald worden, een doorverwijzing naar de uroloog volgt... Het worden ten slotte toch mannendingen...

Tabel 2. TNM-indeling bij prostaatkanker

T: tumor

- Tx: de tumor in de prostaat kan niet worden vastgesteld
- T0: er is geen bewijs dat er een tumor in de prostaat aanwezig is
- T1: de tumor is erg klein, niet te voelen en niet te zien op röntgenfoto's, scans of echografie
 - T1a: minder dan 5% van het verwijderde weefsel bevat tumorcellen
 - T1b: meer dan 5% van het verwijderde weefsel bevat tumorcellen
 - T1c: het verwijderde weefsel van 1 biopt bestaat uit tumorcellen
- T2 De tumor zit alleen in de prostaat
 - T2a: de tumor is kleiner dan de helft van een prostaatkwab
 - T2b: de tumor is groter dan de helft van een prostaatkwab
 - T2c: de tumor zit in beide prostaatkwabben
- T3: de tumor groeit ook buiten de prostaat
 - T3a: de tumor groeit door het kapsel van de prostaat heen en ook in de blaas
 - T3b: de tumor groeit door het kapsel van de prostaat heen en ook in de zaadblaasjes
- T4: de tumor groeit door in omliggende weefsels: endeldarm, kringspier, bekkenbodemspieren, bekkenwand

N: lymfeklieren in het gebied rondom de prostaat

- Nx: uitzaaiingen in de lymfeklieren kunnen niet worden bepaald
- N0: er zijn geen uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeklieren
- N1: er zijn uitzaaiingen in de nabijgelegen lymfeklieren

M: uitzaaiingen op afstand

- M0: er zijn geen uitzaaiingen in andere organen en weefsels
- M1: er zijn uitzaaiingen in andere organen en weefsel
 - M1a: er zijn uitzaaiingen in andere lymfeklieren dan de lymfeklieren in het gebied van de prostaat
 - M1b: er zijn uitzaaiingen in de botten
 - M1c: er zijn uitzaaiingen op andere plaatsen

Voorbeeld: T2aN0M0 betekent dat de tumor alleen in de helft van een prostaatkwab groeit. De lymfeklieren zijn schoon en er zijn geen uitzaaiingen in andere organen of weefsels.

HORIZONTAAL

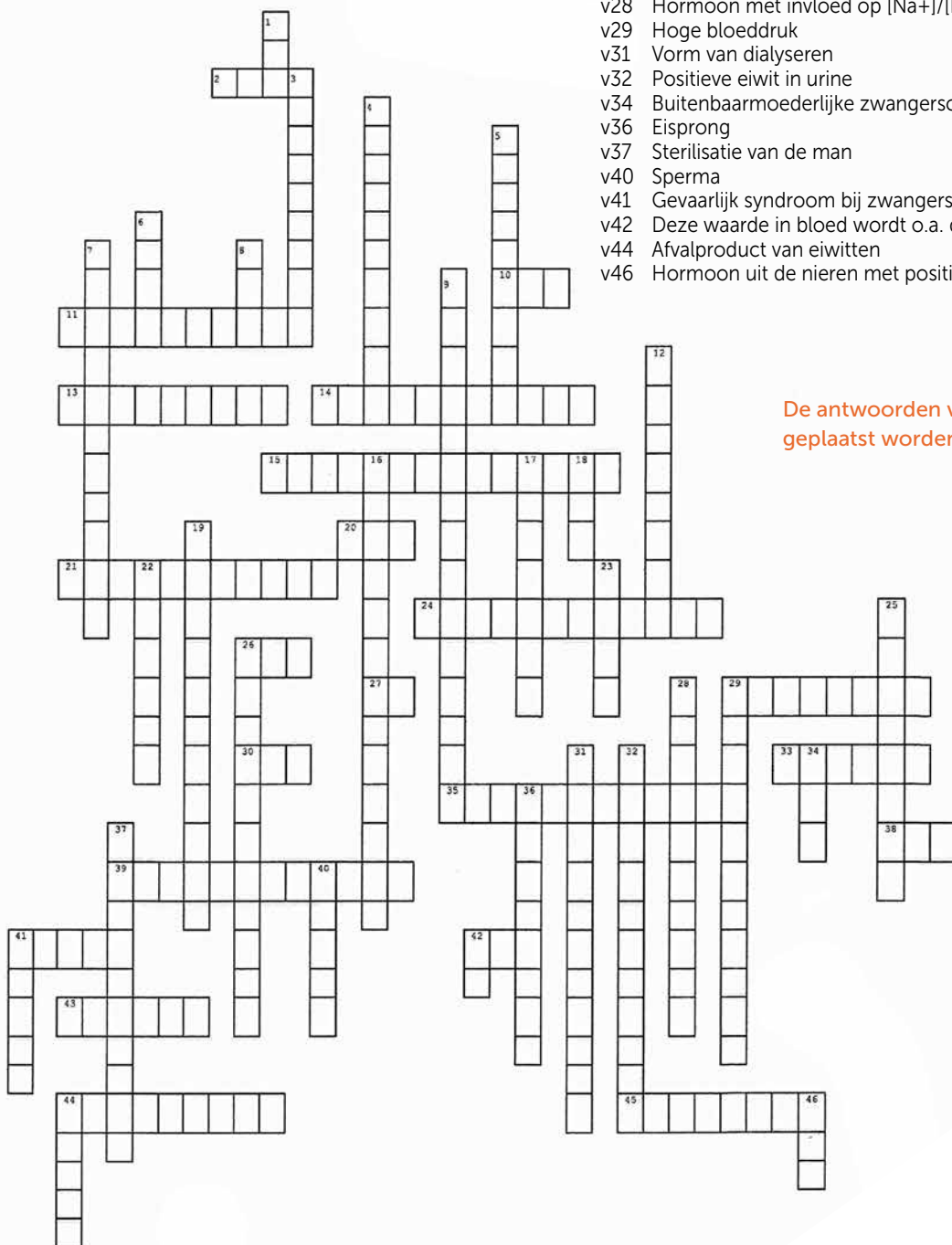
- h2 Gemaakt door de hypothalamus, bevordert aanmaak gonadotrofines
- h10 Hormoon met invloed op H₂O uitscheiding in de nieren
- h11 Afvalproduct uit de spieren
- h13 Eiwitafgietsels van de tubuli
- h14 Vrouwelijke geslachtshormonen
- h15 Aanmaak zaadcellen
- h20 Zwangerschapshormoon
- h21 Grens waarboven glucosurie optreedt
- h24 Nierstenen
- h26 Hormoon met invloed op Ca²⁺ en fosfaat in serum
- h27 Een gonadotrofine
- h29 Klier in de hersenen die gonadotrofines maakt
- h30 Maat voor de nierfunctie
- h33 Filtreer eenheid van de nieren
- h35 Groei van baarmoederslijmvlies buiten de baarmoeder
- h38 Een gonadotrofine
- h39 De A van ACE
- h41 Lis van ...
- h42 Marker voor prostaatacarcinoom
- h43 Corpus, gele lichaam
- h44 Afvalproduct van purines en veroorzaker van jicht
- h45 Wordt aangetoond op testvlak voor leukocyten in urine

Kruiswoordpuzzel urogenitaal systeem

VERTICAAL

- v1 Test om antistoffen tegen zaadcellen aan te tonen
- v3 Bloed in urine
- v4 Onderdeel filtreer eenheid van de nieren
- v5 Overgang
- v6 Eileider
- v7 Vruchtbaarheid
- v8 Wordt soms toegepast bij infertiliteit
- v9 Samenknijpen bloedvaten
- v12 Blaasontsteking
- v16 Wijst op reversibele nierschade
- v17 Wordt aangetoond op testvlak voor bacteriën in urine
- v18 Geslachtsziekte
- v19 Zwangerschap
- v22 Enzym uit de nieren met invloed op bloeddruk
- v23 Wordt in de nieren omgezet naar een actiever product, invloed op botten
- v25 Deze erythrocyten worden gevonden in urine bij glomerulair nierfalen
- v26 Stof die baarmoederslijmvlies in stand houdt
- v28 Hormoon met invloed op [Na⁺]/[K⁺]
- v29 Hoge bloeddruk
- v31 Vorm van dialyseren
- v32 Positieve eiwit in urine
- v34 Buitenbaarmoederlijke zwangerschap
- v36 Eisprong
- v37 Sterilisatie van de man
- v40 Sperma
- v41 Gevaarlijk syndroom bij zwangerschap
- v42 Deze waarde in bloed wordt o.a. door de nieren geregeld
- v44 Afvalproduct van eiwitten
- v46 Hormoon uit de nieren met positief effect op aanmaak erythrocyten

De antwoorden van de kruiswoordpuzzel zullen geplaatst worden in VAPvisie 3 en Analyse 3.



Time-lapse monitoring in het IVF-laboratorium van VUmc

Sonja Krüse, MSc. Analist IVF-laboratorium

Als analist op het IVF-laboratorium van het VUmc heb je een veelzijdige baan waar een hoop voldoening uit te halen is. Naast alle werkzaamheden die horen bij het bewerken van semen samples, bevruchten van eicellen, kweken van embryo's en invriezen/ontdooien van eicellen, zaadcellen en embryo's, lever je als analist ook een bijdrage aan de praktische kant van lopende wetenschappelijke onderzoeken. We zijn tenslotte onderdeel van een academisch medisch centrum. Uiteindelijk willen we allemaal dat we zoveel mogelijk kinderwensen van paren in vervulling kunnen laten gaan met een gezond kind in de wieg. Als dat betekent dat we -met behulp van onderzoek- onze processen verder kunnen optimaliseren, werken we daar als analist graag aan mee. Dat dit in de toekomst gepaard zal gaan met veranderingen in de werkzaamheden van de IVF-analist, is dan ook niet zo heel gek. IVF is nog een relatief jong vakgebied waar nog veel verbeterd zou kunnen worden. Een methode die momenteel veel wordt gebruikt in onderzoek naar embryonale ontwikkeling is time-lapse monitoring. Hiermee worden er tijdens het kweken foto's gemaakt van de embryo's en met behulp van de juiste software kunnen er zelfs voorspellingen gemaakt worden over de zwangerschapskansen van het terug te plaatsen embryo.

Kweken en time-lapse monitoring

Het kweken van embryo's begint al helemaal met de bevruchting van de eicellen buiten het lichaam van de vrouw. Dit kan gebeuren via In Vitro Fertilisatie (IVF) waarbij de 'sterkste' zaadcel uiteindelijk zelf de eicel bevrucht in de kweekdruppel. Een andere mogelijkheid is Intracytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI). Hierbij wordt één zaadcel geïnjecteerd in de eicel. Nadat er circa 18/19 uur later bevruchting van (een aantal van) de eicellen is vastgesteld, worden deze zygoten verder gekweekt tot embryo. Om de ontwikkeling goed te kunnen volgen, worden de kweekschachtjes met daarin de embryo's één tot twee keer per dag uit de incubator gehaald. Vervolgens worden de embryo's beoordeeld onder de microscoop, waarbij het ook mogelijk is om de embryo's een beetje te rollen, zodat de score nog nauwkeuriger is. Een embryo is immers drie dimensionaal. Ondanks dat dit alles niet heel lang duurt, en de flowkasten waarin de microscopen staan, verwarmd zijn, is het een korte onderbreking van de constante omstandigheden die er heersen in de incubator waarin de embryo's worden gekweekt. Hierbij kun je denken aan o.a. temperatuur, pH

en luchtvochtigheid. Minder onderbrekingen zou beter zijn voor de embryo's, maar dan missen we veel informatie om uiteindelijk het juiste embryo te kiezen voor terugplaatsing bij de vrouw. Deze embryoselectie gebeurt op basis van ontwikkelingsgeschiedenis in combinatie met het celstadium op het moment van terugplaatsen. We weten exact welke combinatie de hoogste kans geeft op een zwangerschap. Maar in hoeverre verstoren wij de embryogroei door de kweekschachtjes meerdere malen uit de incubatoren te halen?

Time-lapse monitoring is een manier van kweken waarbij het mogelijk is om de verstoringen van het kweekproces te verminderen en nog meer informatie te krijgen over de ontwikkeling van de embryo's. In een speciale incubator wordt er van ieder embryo elke 5 minuten een foto gemaakt, waardoor er 24 uur per dag nagenoeg live-beeld beschikbaar is van de ontwikkeling. Door de filmpjes van deze achter elkaar geplakte foto's te bekijken is het mogelijk om onjuistheden in celdelingen e.d. waar te nemen. Dit zijn waarnemingen die je als analist normaal gesproken mist, omdat de embryobeoordeling een momentopname

is. Bovendien blijven de kweekschachtjes continu in de incubator, waardoor er geen verstoring meer plaatsvindt.

SelectIMO Studie

Embryo selection using time-lapse monitoring

Op dit moment voeren we in samenwerking met vijf andere IVF-centra in Nederland (AMC Amsterdam, UMCU Utrecht, Radboud UMC Nijmegen, Isala Zwolle, St. Elisabeth Tilburg) de SelectIMO studie uit. In deze studie wordt time-lapse monitoring gecombineerd met software en algoritmes. Met behulp van de algoritmes wordt een voorspelling gedaan van de zwangerschapskansen door het geven van een score van 1 (hoge kans) t/m 5 (lage kans). Er wordt bekeken of er op deze manier sneller doorgaande zwangerschappen (vitale zwangerschap van 12 weken) verkregen kunnen worden, dus met minder terugplaatsingen. Dit alles gebeurt in een speciale incubator, de GERI+, waarvan er voor de studie zes staan in Nederland. Naast dat de GERI+ elke 5 minuten een foto maakt, registreert het ook wanneer er een celdeling plaatsvindt in het embryo. Met een speciaal ontwikkeld algoritme kan de GERI+ met behulp



Sonja Krüse bij de GERI+

van een groot aantal parameters een berekening maken welk embryo zich volgens een goed patroon in de tijd heeft gedeeld. Na 42 uur kweken produceert het een voorspelling, en maakt het voor ons een keuze welk embryo de hoogste kans heeft om zicht te ontwikkelen tot een blastocyst (embryonaal stadium dat mogelijkheid heeft tot innesteling in het baarmoederslijmvlies) en daarmee een zwangerschap zou kunnen veroorzaken. Zo eenvoudig als dit allemaal klinkt gaat het vanzelfsprekend niet. Omdat embryo's soms afwijkende delingspatronen kunnen vertonen, kan de GERI+ een celdeling missen of verkeerd zien. Bovendien kan het een asymmetrische deling ook niet herkennen en registreren (van 1 naar 3 of van 2 naar 5 cellen). Daar komt de analist weer om de hoek kijken. De analist corrigeert waar nodig de registraties van de GERI+, waarna deze opnieuw een voorspelling doet. Een klus die best tijdrovend is, en vraagt om een goed geoefend analisten-oog. Het embryo dat op basis van de voorspelling als beste uit de bus komt, wordt teruggeplaatst. De overgebleven embryo's worden een of twee dagen later op volgorde van de voorspelling ingevroren, dus van hoge kans naar lage kans, mits ze voldoen aan onze invries-criteria. Het doel hiervan is het aantal behandelingscycli nodig voor het realiseren van een zwangerschap te verkleinen. We kunnen niet altijd afgaan op de voorspellingen van de GERI+. Soms zijn embryo's zeer moeilijk te beoordelen, waardoor het onmogelijk is om een goede voorspel-

ling te doen. In zo'n geval maken wij alsnog zelf de keuze welk embryo er teruggeplaatst wordt. Hierover zijn vooraf criteria bepaald, zodat het voor iedereen duidelijk is bij welke embryo-kwaliteit dat het geval is. Uiteindelijk wordt het aantal doorgaande zwangerschappen binnen een jaar na de start van de behandeling gemeten. Dit is dus inclusief eventuele terugplaatsingen van embryo's die eerst in de vriezer hebben gezeten, maar wel in dezelfde behandeling zijn ontstaan.

Verwacht wordt dat door de stabiele kweekomstandigheden, de hoeveelheid beschikbare informatie over embryonale ontwikkeling en de kwaliteit van het algoritme, het aantal zwangerschappen significant hoger zal zijn in de testgroepen opzichte van de controlegroepen. Om gedegen onderzoek te doen is het natuurlijk van belang om goede controlegroepen te hebben. Naast de testgroep (groep A; hierboven beschreven) is er een controlegroep (groep B) die evenals de testgroep ongestoord wordt gekweekt en gescoord met behulp van de foto's/video's. Echter kiest de analist nu op het moment van terugplaatsen het embryo dat hij of zij normaal gesproken terug zou plaatsen en er wordt dus geen voorspelling gedaan. In de laatste controlegroep (groep C) wordt er, zonder foto's te maken, gekweekt in de GERI+ incubator, maar gescoord onder de microscoop en dus wél dagelijks kort verstoord tijdens het kweken. Op deze manier kunnen we een eerlijke vergelijking maken tussen de verschillende

groepen en ook meten of het kweken in de GERI+ incubator zelf al effect heeft op het aantal doorgaande zwangerschappen.

En nu afwachten...

In juni 2017 zijn we in het IVF-centrum van VUmc gestart met de eerste deelnemers in de studie, en langzaam zijn de andere IVF-centra ook gestart met de eerste patiënten. Het is altijd wennen wanneer er een nieuwe werkwijze wordt geïntroduceerd naast de bestaande werkwijze. Maar met de juiste begeleiding, voorbereiding en natuurlijk ook samenwerking onderling, is het werken met de GERI+ inmiddels alweer een vast onderdeel van onze dagelijkse werkzaamheden. Door alle informatie goed te noteren kunnen we in de toekomst ook weer bekijken welke ontwikkelingen de embryo's hebben doorgemaakt die zwangerschappen hebben bewerkstelligd. Waardevolle informatie, die hopelijk ook weer kan leiden tot betere zwangerschapsresultaten in ons centrum. Voorlopig zitten we er nog middenin!

Invloed op analistenwerk

Op dit moment ontleent time-lapse monitoring met behulp van de GERI+ incubator en de algoritmes de analisten geen werk. Wel is er een verschuiving te zien van het daadwerkelijk beoordelen van de embryo's naar het controleren van de embryo-score die door een apparaat is uitgevoerd. En natuurlijk zijn we ook nog dagelijks bezig met de behandelingen van patiënten die niet meedoen aan het onderzoek, en dus worden gekweekt volgens onze standaardmethode. Of in de toekomst alle embryo's ongestoord gekweekt gaan worden in time-lapse incubatoren, zonder interruptie van de analisten? Wie weet... Maar of de IVF-analist echt ooit zal verdwijnen van het IVF-lab, en vervangen wordt door geautomatiseerde systemen met ingewikkelde algoritmes? Ik denk het niet.

Meer informatie over de SelectIMO studie is te vinden op www.studies-obsgyn.nl/Selectimo

Merck KGaA, Duitsland, heeft zes Geri+ incubatoren ter beschikking gesteld voor het SelectIMO onderzoek. Daarnaast wordt de SelectIMO studie gesubsidieerd door ZoNMw (dossiernummer 80-84300-98-61019).

Soa in Nederland

Titia Heijman, PhD, Afdeling infectieziekten/ Soa polikliniek, GGD Amsterdam

Vertaald door: Ineke Linde, leidinggevende Infectieziekten, Streeklaboratorium/Bacteriologie, GGD Amsterdam

In 1868 vertaalden twee Nederlandse artsen een Frans handboek over geslachtsziekten om de toenemende last van deze infecties, in het bijzonder syfilis, het hoofd te bieden. Er volgden daarna nog veel meer publicaties waarin artsen in de 19e eeuw probeerden te ontdekken hoe seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) het best konden worden aangepakt. Ze onderzochten toen zelfs al de mogelijkheid om te vaccineren (1).

Maar ondanks dat soa al vroeg een aandachtspunt was in de geschiedenis van de geneeskunde kwam de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) onlangs toch weer met de waarschuwing dat soa, waaronder het Human Immunodeficiency Virus (hiv), een belangrijke oorzaak van acute ziekte, onvruchtbaarheid, langdurige invaliditeit en overlijden was voor miljoenen mannen, vrouwen en baby's (2).

Ondanks dat we gedurende al die jaren steeds meer inzicht hebben gekregen in de epidemiologie en de veroorzakers van soa, en de diagnostische en behandelmogelijkheden verbeterd zijn en er vaccins bestaan voor sommige virale soa, blijven de uitdagingen met betrekking tot het voorkomen en behandelen van soa dus bestaan. Het veld is ook dynamisch er 'ontstaan' nieuwe soa (hiv) en oude soa (syfilis) blijven terugkomen en van meerdere organismen wordt nu erkend dat ze ook seksueel overdraagbaar zijn zoals Lymphogranuloma venereum (LGV) en hepatitis C-virus (HCV) (3-9).

Preventie, opsporing, behandeling en monitoring van soa blijven belangrijke aandachtspunten voor gezondheidswerkers op alle niveaus, niet alleen voor klinici, maar ook voor verpleegkundigen, laboratoriumpersoneel, microbiologen, wetenschappers en beleidsmakers.

Er zijn meer dan 30 verschillende bacteriën, virussen en parasieten die via seksueel contact kunnen worden overgedragen. In dit stuk behandelen we in vogelvlucht enkele belangrijke aspecten rondom de soa zorg in Nederland.

De tekst is vrij vertaald en afkomstig uit het proefschrift: From insight into STI testing strategies to sexual risk dynamics in MSM, door RLJ Heijman, 2016 (<http://hdl.handle.net/11245/1.547737>)

Epidemiologie van enkele soa, hiv en HCV (Hepatitis C Virus) in Nederland

In Nederland verzamelen het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Stichting HIV Monitoring landelijke gegevens over soa hiv- en HCV-infecties. Met uitzondering van het acute en chronische virale HBV (Hepatitis B Virus) en de acute HCV-infectie, zijn soa en hiv geen meldingsplichtige ziekten. Toch is een goede soa-surveillance essentieel voor het volgen van trends en het evalueren van testen en behandelstrategieën. Beschikbare bronnen voor soa gegevens zijn soa-klinieken, ziekenhuizen en hiv-behandelcentra, verloskundigen praktijken, huisartsen en medische laboratoria. De gegevens die systematisch worden verzameld door het landelijk netwerk van soa-klinieken, onder toezicht van de GGDen (Gemeentelijk of Gemeenschappelijke Gezondheidsdiensten) vormen de ruggengraat van de soa-surveillance (10,11). Uit de gegevens van de soa polikliniek blijkt dat mensen die een soa diagnose krijgen vaker fysieke klachten hebben gerelateerd aan soa, of hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) en mensen die door een seksuele partner zijn gewaarschuwd voor een soa dan de andere bezoekers van de soa poli (12,13). De prevalentie van soa in de algemene bevolking blijft echter moeilijk in te schatten omdat er geen systematisch verzamelde gegevens zijn.

Bacteriële soa

Chlamydia trachomatis (CT) is de meest gediagnosticeerde bacteriële soa, 13,7% van de bezoekers van de soa-kliniek werd in 2015 gediagnosticeerd met CT, dat waren voornamelijk jonge heteroseksuelen (13). In 2005 bedroeg de geschatte CT-prevalentie onder de algemene bevolking 2% (95% CI: 1,7-2,3) (14). Van de bezoekers van de soa-kliniek werd 4,0% gediagnosticeerd met *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in 2015. NG werd vaker gediagnosticeerd bij MSM (10,7%) in vergelijking met heteroseksuele mannen (1,9%) en vrouwen (1,6%). De prevalentie van NG was ongeveer 0,5% in de algemene bevolking, en onder CT-positieven 2,4% (95% BI: 0,1% -4,7%) (14). Bijna alle syfilis-diagnoses bij bezoekers van soa-klinieken werd gesteld bij MSM (95,7%), met een prevalentie van 2,6% (13). Er is geen schatting van de prevalentie van syfilis onder de algemene bevolking.

Hiv

Het hiv-surveillancesysteem in Nederland is grotendeels afhankelijk van de melding van nieuwe diagnoses van hiv in soa-klinieken en in hiv-behandelcentra. De Stichting HIV Monitoring rapporteert dat in mei 2015 in totaal 18.355 hiv-patiënten in zorg waren in de hiv-behandelcentra in Nederland. Het merendeel (89%) van de nieuw gediagnosticeerde infecties bij volwassenen werd bij MSM gevonden, 10% werd bij heteroseksuelen. Ongeveer 29% van de hiv-infecties werd voor het eerst vastgesteld bij soa-klinieken, 31% bij huisartsenpraktijken en 32% in ziekenhuizen (15). Op basis van een gemengde methode van de beschikbare databronnen bedroeg de



geschatte hiv-prevalentie in de algemene bevolking in 2012 0,20% (95% CI 0,17% -0,26%)(16).

HCV

Zoals in de meeste westerse landen, is de prevalentie van HCV-infecties, net als hiv-infecties onder de algemene Nederlandse bevolking laag (0,22% [95% BI: 0,07-0,37]). HCV werd in 1989 ontdekt en stond voorheen bekend als non-A-non-B-hepatitis (17). Toen de eerste screeningtest in 1991 verscheen, zijn de bloedbanken in Nederland direct met het screenen van donoren begonnen. Bloedproducten waren voor die tijd een van de voornaamste veroorzakers van de verspreiding van HCV in de westerse wereld.

De meeste HCV-infecties in Nederland worden tegenwoordig aangetroffen bij niet-westerse migranten en mensen die drugs injecteren (18). Andere risicogroepen zijn degenen die contact hebben gehad met besmet bloed door ontvangst van bloedproducten vóór de introductie van bloeddonatiescreening (19), door niet-steriele medische procedures in het buitenland, door prikongevallen, gezinsleden van met HCV geïnfecteerde personen (20) en kinderen die tijdens de geboorte besmet zijn door hun met HCV geïnfecteerde moeder (8). Heteroseksuele overdracht van HCV wordt als inefficiënt beschouwd (21), maar data van de longitudinale Amsterdamse Cohort Studies (ACS) bevestigt dat sinds 2000 de incidentie van HCV-infecties bij hiv-positieve MSM is toegenomen (22). De afwezigheid van injecterend drugsgebruik, de associatie met risicovol seksueel risicogedrag en het bestaan van clus-

ters van MSM-specifieke HCV-stammen duiden toch op een seksuele route voor HCV-overdracht(9). In 2007 liet een halfjaarlijkse cross-sectionele studie (DWAR) onder soa-kliniekbezoekers van de GGD in Amsterdam een alarmerend hoge HCV-prevalentie zien van 17,8% onder hiv-positieve MSM(23).

Soa-testbeleid

Soa kunnen asymptomatisch verlopen of milde symptomen veroorzaken en dat leidt soms ertoe dat mensen pas laat hulp zoeken (24,25). In het afgelopen decennium is er desondanks een toename van nieuwe soa-consulten geweest in de soa-klinieken. Dit is mogelijk het gevolg van verbeterde toegang tot de soa-kliniek en een toegenomen bewustzijn onder de bevolking. Bovendien is de service van de soa-kliniek niet langer beperkt tot de kliniek zelf maar zijn er online services ontwikkeld voor het verspreiden van soa testen, voor de toegang tot de testresultaten en om seksuele partners te waarschuwen (26). Diagnostische testen zijn de laatste jaren sterk verbeterd onder andere met de komst van nucleïnezuuramplificatietests (NAAT). Deze testen worden ook steeds belangrijker voor thuistesten, waardoor de toegankelijkheid van soa-testen wordt vergroot (27).

De soa zorg in Nederland is belegd bij de huisartsen die ondersteund worden door een netwerk van klinieken. Deze aanvullende zorg wordt in totaal door 26 centra voor seksuele gezondheid (CSG of soa-kliniek) uitgevoerd. De toegankelijkheid tot de CSG is in de loop van de tijd veranderd, voorheen waren zij vrij toegankelijk voor iedereen, nu is het

meer voorbehouden aan risicogroepen. In 2012 heeft het RIVM de indicatiecriteria voor soa-testen aangescherpt voor soa-klinieken.

Vanaf 2012 kunnen de volgende risicogroepen bij soa-klinieken gratis testen op soa's.

- o Mannen die seks hebben met mannen (MSM);
- o personen die door een seksuele partner zijn gewaarschuwd voor een soa;
- o Personen met symptomen gerelateerd aan een soa;
- o Slachtoffers van seksueel geweld;
- o jongeren van 25 jaar en jonger;
- o Specifieke groepen met een verhoogd risico op soa:
 - Mensen afkomstig uit regio's met een verhoogde soa / hiv-prevalentie (Oost-Europa, Afrika, Latijns-Amerika en Azië);
 - Mensen met een MSM-partner of partner uit de bovengenoemde regio's;
 - Commerciële sekswerkers die de afgelopen 6 maanden actief zijn geweest.

Zij die aan één van deze criteria voldoen, worden getest op CT, NG, syfilis en hiv en op indicatie worden aanvullende testen uitgevoerd. Hepatitis B-antilichamen (HBV) worden alleen getest bij MSM en commerciële sekswerkers, tenzij bekend is dat ze immuun zijn of volledig gevaccineerd. HCV wordt in overleg met de hiv-specialisten getest bij hiv-positieve MSM en bij MSM die pre exposure profylaxe (Prep) gebruiken. Overige soa zoals herpes en trichomoniasis worden alleen op indicatie getest.

Behandeling van bacteriële soa, hiv en HCV

Bacteriële soa-behandeling

Voor de meeste bacteriële soa is behandeling met antibiotica en antimicrobiële middelen over het algemeen effectief en de CSG bieden deze behandelingen gratis aan. Zorgelijk is echter de toegenomen resistentie van voornamelijk NG en de dreiging van onvoldoende behandelopties die overblijven (28).

Hiv-therapie

Behandeling van hiv bestaat uit een combinatie van meerdere effectieve geneesmiddelen wat bekend staat als cART (combinatie antiretrovirale therapie). cART heeft de levensverwachting aanzienlijk verbeterd waardoor hiv nu als een chronische ziekte beschouwd wordt (29). Omdat cART de virale lading en ineffectiviteit van plasma vermindert, voorkomt het ook de overdracht van het virus naar een seksuele partner, dit staat ook wel bekend als Treatment as Prevention (TasP). Interessant genoeg waren de meningen vroeger over het moment waarop met therapie gestart moest worden verdeeld. In de begin-dagen van cART in 1996, werd onmiddellijk gestart maar dat werd als gevolg van de vele ongewenste bijwerkingen omgezet naar pas starten met therapie wanneer er hiv/aids-gerelateerde gezondheidsproblemen optraden of wanneer de CD4-count daalde tot onder 350 cellen/mm³. Door nieuwe therapie combinaties zijn de bijwerkingen veel minder en de gezondheidsvoordelen van het direct met therapie starten enorm gestegen. Een preventief hiv-vaccin is nog niet beschikbaar. cART wordt tegenwoordig ook gebruikt als preventie middel, vóór, tijdens en ná risicoblootstelling (30-36).

PEP

PEP (Post Expositie Profylaxe) is een kortdurende antiretrovirale behandeling om de kans op hiv-infectie na mogelijke blootstelling aan hiv te verminderen. Dit werd voorheen alleen bij prikaccidenten ofwel bij beroepsmatig risico gegeven. Profylaxe na niet-beroepsmatige blootstelling aan hiv (via seksueel contact en delen van naalden bij iv-drugs gebruik) wordt in Nederland vanaf 2000 ook verstrekt na hoogrisico seksuele incidenten (38). De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft de PEP-aanbevelingen opgenomen in hun richtlijnen van 2013 (37).

PrEP

PrEP (Pre Expositie Profylaxe), kan worden toegepast bij hiv-negatieve mensen die door seksuele contacten heel hoog risico lopen op het verwerven van hiv. Als ART dagelijks of vóór en na een seksueel contact met hoog risico goed wordt ingenomen, wordt het risico op een hiv-infectie met 92% verminderd (39). PrEP is geregistreerd en beschikbaar in de Verenigde Staten en onlangs heeft het Europese Medicijn Agentschap (EMA) de aanbeveling gedaan om in de Europese Unie ook een vergunning af te geven voor Truvada (emtricitabine / tenofovir disoproxil) voor PrEP gebruik (40) en recent kunnen sommige apotheken in Nederland PrEP op recept verstrekken.

HCV-therapie

Sinds 2012 zijn belangrijke vorderingen gemaakt bij de behandeling van chronische HCV-infecties. Boceprevir en telaprevir, twee HCV-proteaseremmers, kwamen beschikbaar (41-44). Sindsdien zijn er nieuwe antivirale geneesmiddelen op de markt met kortere behandelingsduur en minder bijwerkingen. Ze kunnen ongeveer 95% van de personen met een chronische HCV-infectie genezen (45,46). Deze middelen zijn wel veel duurder dan de oudere medicijnen en zijn nog niet geregistreerd voor personen met acute HCV-infecties. Momenteel is er geen preventief HCV-vaccin.

Conclusie

Soa zijn ouder dan de weg naar Rome en het is een blijvende uitdaging om steeds weer nieuwe diagnostische, therapeutische en preventieve strategieën te ontdekken. Een multidisciplinaire aanpak is belangrijk om zo met de complexe vraagstukken om te kunnen gaan en tot een betere seksuele gezondheidszorg te komen. Dat gaat niet zonder samenspraak met de verschillende risicogroepen en zonder dat zorgverleners actief betrokken worden bij de snel veranderende praktijk.

Literatuur

- [1] Vorstman P.H. and De Lang G. Handboek der Venerische Ziekten (door M.A. Cullierier). 1868. Weyting en Brave, Amsterdam.
- [2] World Health Organization. Sexually transmitted infections, Fact sheet 110, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>, updated December 2015, accessed on 3-3-2016.
- [3] Sullivan, P. S., Hamouda, O., Delpech, V., Geduld, J. E., Prejean, J., Semaille, C., Kaldor, J., Folch, C., Op de, C. E., Marcus, U., Hughes,

G., Archibald, C. P., Cazein, F., McDonald, A., Casabona, J., van, S. A., and Fenton, K. A., "Re-emergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe, and Australia, 1996-2005," *Ann.Epidemiol*, Vol. 19, No. 6, 2009, pp. 423-431.

[4] Branger, J., van der Meer, J. T., van Ketel, R. J., Jurriaans, S., and Prins, J. M., "High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening," *Sex Transm Dis*, Vol. 36, No. 2, 2009, pp. 84-85.

[5] Bosman, A., de, Z. O., Schop, W. A., Schoots, B., van der Meijden, W. I., and Chin, A. L. R., "Increase of early syphilis in a red light district in Rotterdam (1995-1997) and preventive treatment," *Ned.Tijdschr Geneesk.*, Vol. 143, No. 46, 1999, pp. 2324-2328.

[6] de Vrieze, N. H., van, R. M., Schim van der Loeff MF, and de Vries, H. J., "Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections," *Sex Transm Infect*, Vol. 89, No. 7, 2013, pp. 548-552.

[7] de Vrieze, N. H. and de Vries, H. J., "Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review," *Expert.Rev Anti.Infect Ther*, Vol. 12, No. 6, 2014, pp. 697-704.

[8] Yeung, C. Y., Lee, H. C., Chan, W. T., Jiang, C. B., Chang, S. W., and Chuang, C. K., "Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives," *World J Hepatol*, Vol. 6, No. 9, 2014, pp. 643-651.

[9] van de Laar, T., Pybus, O., Bruisten, S., Brown, D., Nelson, M., Bhagani, S., Vogel, M., Baumgarten, A., Chaix, M. L., Fisher, M., Gotz, H., Matthews, G. V., Neifer, S., White, P., Rawlinson, W., Pol, S., Rockstroh, J., Coutinho, R., Dore, G. J., Dusheiko, G. M., and Danta, M., "Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men," *Gastroenterology*, Vol. 136, No. 5, 2009, pp. 1609-1617.

[10] van Oeffelen, A. A. M. and et.al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2014. e.a. Centre for Infectious Disease Control [RIVM report number: 2015-0041]. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/juni/Sexually_transmitted_infections_including_HIV_in_the_Netherlands_in_2014.

[11] IM de Boer, ELM Op de Coul, FDH Koedijk, MG van Veen, AI van Sighem, and JW van de Laar. HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2005. Centre for Infectious Disease Control [RIVM report 441100024/2006]. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2006/december/HIV_and_Sexually_Transmitted_Infections_in_the_Netherlands_in_2005.

[12] Koedijk, F. D., van Benthem, B. H., Vrolings, E. M., Zuithof, W., and van der Sande, M. A., "Increasing sexually transmitted infection rates in young men having sex with men in the Netherlands, 2006-2012," *Emerg. Themes Epidemiol*, Vol. 11, 2014, pp. 12.

[13] van den Broek, I. V., van Aar, F., van Oeffelen, A. A. M., and et.al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. Centre

- for Infectious Disease Control. [RIVM report number: 2016-0027]. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschap-pelrijk/Rapporten/2016/juni/Sexually_transmitted_infections_in_the_Netherlands_in_2015.
- [14] van Bergen, J. E., Spaargaren, J., Gotz, H. M., Veldhuijzen, I. K., Bindels, P. J., Coenen, T. J., Broer, J., de, G. F., Hoebe, C. J., Richardus, J. H., van, S. D., and Verhooren, M., "Population prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in the Netherlands. Should asymptomatic persons be tested during population-based Chlamydia screening also for gonorrhoea or only if chlamydial infection is found?," *BMC Infect Dis*, Vol. 6, 2006, pp. 42.
- [15] Stichting HIV monitoring Nederland. "HIV monitoring report, 2015". <http://www.hiv-monitoring.nl/nederlands/onderzoek/monitoring-reports/>.
- [16] van Veen, M. G., Presanis, A. M., Conti, S., Xiridou, M., Stengaard, A. R., Donoghoe, M. C., van Sighem, A. I., van der Sande, M. A., and De, A. D., "National estimate of HIV prevalence in the Netherlands: comparison and applicability of different estimation tools," *AIDS*, Vol. 25, No. 2, 2011, pp. 229-237.
- [17] Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A., Wang, K. S., Overby, L., Bradley, D., and Houghton, M., "Identification of the major, parenteral non-A, non-B hepatitis agent (hepatitis C virus) using a recombinant cDNA approach," *Semin Liver Dis*, Vol. 12, No. 3, 1992, pp. 279-288.
- [18] Vriend, H. J., van Veen, M. G., Prins, M., Urbanus, A. T., Boot, H. J., and Op de Coul, E. L., "Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections," *Epidemiol Infect*, Vol. 141, No. 6, 2013, pp. 1310-1317.
- [19] Schneeberger, P. M., Keur, I., van Loon, A. M., Mortier, D., de Coul, K. O., van Haperen, A. V., Sanna, R., van Der Heijden, T. G., van Den, H. H., van Hamersvelt, H. W., Quint, W., and van Doorn, L. J., "The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study," *J Infect Dis*, Vol. 182, No. 5, 2000, pp. 1291-1299.
- [20] Memon, M. I. and Memon, M. A., "Hepatitis C: an epidemiological review," *J Viral Hepat*, Vol. 9, No. 2, 2002, pp. 84-100.
- [21] Terrault, N. A., "Sexual activity as a risk factor for hepatitis C," *Hepatology*, Vol. 36, No. 5 Suppl 1, 2002, pp. S99-105.
- [22] Van De Laar, T. J., Van der Bij, A. K., Prins, M., Bruisten, S. M., Brinkman, K., Ruys, T. A., van der Meer, J. T., de Vries, H. J., Mulder, J. W., van, A. M., Jurriaans, S., Wolthers, K. C., and Coutinho, R. A., "Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission," *J Infect Dis*, Vol. 196, No. 2, 2007, pp. 230-238.
- [23] Urbanus, A. T., Van De Laar, T. J., Stolte, I. G., Schinkel, J., Heijman, T., Coutinho, R. A., and Prins, M., "Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic," *AIDS*, Vol. 23, No. 12, 2009, pp. F1-F7.
- [24] Trienekens, S. C., van den Broek, I. V., Donker, G. A., van Bergen, J. E., and van der Sande, M. A., "Consultations for sexually transmitted infections in the general practice in the Netherlands: an opportunity to improve STI/HIV testing," *BMJ Open*, Vol. 3, No. 12, 2013, pp. e003687.
- [25] Musacchio, N. S., Gehani, S., and Garofalo, R., "Emergency department management of adolescents with urinary complaints: missed opportunities," *J Adolesc Health*, Vol. 44, No. 1, 2009, pp. 81-83.
- [26] Gotz, H. M., Van Rooijen, M. S., Vriens, P., Op de, C. E., Hamers, M., Heijman, T., van den Heuvel, F., Koekenbier, R., van Leeuwen, A. P., and Voeten, H. A., "Initial evaluation of use of an online partner notification tool for STI, called 'suggest a test': a cross sectional pilot study," *Sex Transm Infect*, Vol. 90, No. 3, 2014, pp. 195-200.
- [27] Brockmeyer, N. H. and Meyer, T., "[Modern diagnosis of sexually transmitted diseases]," *Hautarzt*, Vol. 67, No. 1, 2016, pp. 16-22.
- [28] Koedijk, F. D., van Veen, M. G., de Neeling, A. J., Linde, G. B., and van der Sande, M. A., "Increasing trend in gonococcal resistance to ciprofloxacin in The Netherlands, 2006-8," *Sex Transm Infect*, Vol. 86, No. 1, 2010, pp. 41-45.
- [29] van Sighem, A. I., Gras, L. A., Reiss, P., Brinkman, K., and De, W. F., "Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals," *AIDS*, Vol. 24, No. 10, 2010, pp. 1527-1535.
- [30] "British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee," *Lancet*, Vol. 349, No. 9058, 1997, pp. 1086-1092.
- [31] Gazzard, B. and Moyle, G., "1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. BHIVA Guidelines Writing Committee," *Lancet*, Vol. 352, No. 9124, 1998, pp. 314-316.
- [32] Baxter, J. D., Dunn, D., White, E., Sharma, S., Geretti, A. M., Kozal, M. J., Johnson, M. A., Jacoby, S., Llibre, J. M., and Lundgren, J., "Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial," *HIV Med*, Vol. 16 Suppl 1, 2015, pp. 77-87.
- [33] Lifson, A. R., Grandits, G. A., Gardner, E. M., Wolff, M. J., Pulik, P., Williams, I., and Burman, W. J., "Quality of life assessment among HIV-positive persons entering the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial," *HIV Med*, Vol. 16 Suppl 1, 2015, pp. 88-96.
- [34] Tabernilla, A. and Poveda, E., "The START Trial: Definitive Evidence to Treat All HIV-Positive Persons Regardless of CD4 Counts," *AIDS Rev*, Vol. 17, No. 3, 2015, pp. 187.
- [35] Lundgren, J. D., Babiker, A. G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., Avihingsanon, A., Cooper, D. A., Fatkenheuer, G., Llibre, J. M., Molina, J. M., Munderi, P., Schechter, M., Wood, R., Klingman, K. L., Collins, S., Lane, H. C., Phillips, A. N., and Neaton, J. D., "Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection," *N Engl J Med*, Vol. 373, No. 9, 2015, pp. 795-807.
- [36] Thompson, M. A., Aberg, J. A., Hoy, J. F., Telenti, A., Benson, C., Cahn, P., Eron, J. J., Gunthard, H. F., Hammer, S. M., Reiss, P., Richman, D. D., Rizzardini, G., Thomas, D. L., Jacobsen, D. M., and Volberding, P. A., "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel," *JAMA*, Vol. 308, No. 4, 2012, pp. 387-402.
- [37] Kaplan, J. E., Dominguez, K., Jobarteh, K., and Spira, T. J., "Postexposure Prophylaxis Against Human Immunodeficiency Virus (HIV): New Guidelines From the WHO: A Perspective," *Clin Infect Dis*, Vol. 60 Suppl 3, 2015, pp. S196-S199.
- [38] Sonder, G. J., van den Hoek, A., Regez, R. M., Brinkman, K., Prins, J. M., Mulder, J. W., Veenstra, J., Claessen, F. A., and Coutinho, R. A., "Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004," *Sex Transm Dis*, Vol. 34, No. 5, 2007, pp. 288-293.
- [39] Grant, R. M., Lama, J. R., Anderson, P. L., McMahan, V., Liu, A. Y., Vargas, L., Goicochea, P., Casapia, M., Guanira-Carranza, J. V., Ramirez-Cardich, M. E., Montoya-Herrera, O., Fernandez, T., Veloso, V. G., Buchbinder, S. P., Charialertsak, S., Schechter, M., Bekker, L. G., Mayer, K. H., Kallas, E. G., Amico, K. R., Mulligan, K., Bushman, L. R., Hance, R. J., Ganoza, C., Defechereux, P., Postle, B., Wang, F., McConnell, J. J., Zheng, J. H., Lee, J., Rooney, J. F., Jaffe, H. S., Martinez, A. I., Burns, D. N., and Glidden, D. V., "Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men," *N Engl J Med*, Vol. 363, No. 27, 2010, pp. 2587-2599.
- [40] European Medicines Agency. First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. Truvada to enhance existing HIV prevention strategies. EMA/CHMP/496941/2016.
- [41] Tala, A. H., Dimova, R. B., Zhang, E. Z., Jiang, M., Penney, M. S., Sullivan, J. C., Botfield, M. C., Chaklam, A., Sawant, R., Cervini, C. M., Zeremski, M., Jacobson, I. M., and Kwong, A. D., "Telaprevir-based treatment effects on hepatitis C virus in liver and blood," *Hepatology*, Vol. 60, No. 6, 2014, pp. 1826-1837.
- [42] McHutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., Jacobson, I. M., Sulkowski, M., Kauffman, R., McNair, L., Alam, J., and Muir, A. J., "Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection," *N Engl J Med*, Vol. 360, No. 18, 2009, pp. 1827-1838.
- [43] Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., Marcellin, P., Vierling, J. M., Zeuzem, S., Poorad, F., Goodman, Z. D., Sings, H. L., Boparai, N., Burroughs, M., Brass, C. A., Albrecht, J. K., and Esteban, R., "Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection," *N Engl J Med*, Vol. 364, No. 13, 2011, pp. 1207-1217.
- [44] Poorad, F., McCone, J., Jr., Bacon, B. R., Bruno, S., Manns, M. P., Sulkowski, M. S., Jacobson, I. M., Reddy, K. R., Goodman, Z. D., Boparai, N., DiNubile, M. J., Sniukiene, V., Brass, C. A., Albrecht, J. K., and Bronowicki, J. P., "Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection," *N Engl J Med*, Vol. 364, No. 13, 2011, pp. 1195-1206.
- [45] Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Rustgi, V. K., Shiffman, M., Reindollar, R., Goodman, Z. D., Koury, K., Ling, M., and Albrecht, J. K., "Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial," *Lancet*, Vol. 358, No. 9286, 2001, pp. 958-965.
- [46] Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten Nederland. <https://www.medicijnkosten.nl/>, accessed on 30-08-2016.

Bieden vaginale bacteriën bescherming tegen soa?

C. van der Veer, Onderzoeker in opleiding, I. Linde, Hoofdanalist Bacteriologie en S. Bruisten, Medisch Moleculair Microbioloog, Streeklaboratorium, GGD Amsterdam, Amsterdam

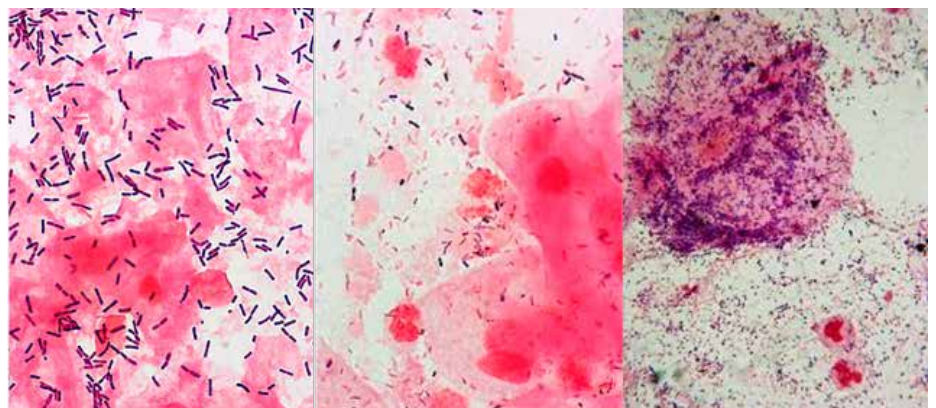
Er wordt al ruim honderd jaar onderzoek verricht naar de microben die in de vagina voorkomen en hoe deze de (seksuele) gezondheid van de vrouw beïnvloeden, maar recente ontwikkelingen in de techniek hebben dit vakgebied pas echt vormgegeven. Hier bespreken we een aantal belangrijke bevindingen.

Albert Döderlein, een Duitse gynaecoloog, toonde in 1892 al aan dat de vagina's van de zwangere patiënten die hij zag grotendeels gekoloniseerd werden door gram positieve staafvormige bacteriën. Daarmee was hij een van de eersten om aan te tonen dat bacteriën van nature voorkomen in en op ons lichaam en dat deze mogelijk een rol spelen in (het behoud van) onze gezondheid. Zo ontdekte hij dat vaginale bacteriën melkzuur produceren en daarmee de vaginale pH verlagen. Hij observeerde dat verschillende vaginale ziekteverwekkers niet konden overleven in een zure omgeving en hij postuleerde dan ook dat vaginale bacteriën een natuurlijke bescherming bieden tegen vaginale infecties. De vaginale bacteriën werden destijds *Döderlein bacillus* genaamd, maar vallen tegenwoordig onder het *Lactobacillus* genus. [1]

Komt een vrouw bij de dokter

In de loop van de twintigste eeuw is er verder duidelijk geworden dat een afwezigheid van Lactobacillen in de vagina zelfs tot vaginale klachten kan leiden (branderig gevoel, jeuk, veranderde afscheiding en een penetrante geur). Deze klachten vallen vaak niet onder de definitie van een vaginitis omdat er geen tekenen van ontsteking zijn. Dit repertoire aan klachten kreeg, mede dankzij het werk van Amsel *et al*, de naam 'bacteriële vaginose' (BV). Een vrouw krijgt een klinische diagnose voor BV indien er aan minstens drie van de vier (naar de onderzoeker vernoemde) Amsel criteria [2] voldaan wordt:

- 1) een gebrek aan Lactobacillen en een overgroei aan anaerobe bacteriën;
- 2) een verhoogde vaginale pH;



Figuur 1. Gram preparaten van vaginale uitstrijkjes.

Links: gram positieve Lactobacillen (Nugent score 0-3), midden: gram positieve Lactobacillen met diverse gram negatieve en gram positieve bacteriesoorten (Nugent score 4-6), rechts: diverse gram positieve en gram negatieve bacteriën (Nugent score 7-10).

- 3) witgrijze vaginale afscheiding; en,
- 4) een visachtige geur na toediening van kalium hydroxide aan vaginaal uitstrijkje.

Vaak stuurt een huisarts een vaginaal uitstrijkje naar een laboratorium voor nader onderzoek naar de bacteriële samenstelling. Dit kan getest worden met een banale kweek, maar deze test heeft over het algemeen een wat lagere sensitiviteit omdat veel BV-geassocieerde bacteriën heel lastig te kweken zijn. De bacteriële samenstelling kan tegenwoordig ook onderzocht worden met een multiplex PCR waarbij er naar de ratio van Lactobacillen en BV-geassocieerde bacteriën gekeken wordt. Omdat een PCR het genetisch materiaal (het DNA van bacteriën) vermenigvuldigt hoeft er dus niet gekweekt te worden en heeft deze techniek over het algemeen een hoge sensitiviteit. Er moet echter bij een positieve testuitslag nog wel naar het klinisch beeld van de vrouw gekeken

worden omdat BV-geassocieerde bacteriën ook vaak voorkomen bij vrouwen die geen klachten hebben en dan dus niet aan minstens drie van de Amsel criteria voldoen. Een klinisch gediagnosticeerde BV wordt vaak behandeld met Metronidazol.

Vaginale microbiota

Begin jaren negentig werd de Nugent score [3] ontwikkeld waarbij op gestandaardiseerde wijze aan de hand van een gramkleuring bepaald kon worden wat de samenstelling van de vaginale microbiota (VM) is. Nugent score 0-3: een VM grotendeels bestaand uit Lactobacillen; Nugent score 4-6: een VM bestaand uit Lactobacillen én diverse anaerobe bacteriesoorten; Nugent score 7-10: een VM grotendeels bestaand uit diverse anaerobe bacteriesoorten met maar weinig tot geen Lactobacillen (zie Figuur 1). De komst van de Nugent score maakte het mogelijk om op grote schaal en op gestandaardiseerde wijze onderzoek

te verrichten naar het voorkomen van verschillende VM-samenstellingen onder verschillende populaties. Zo zijn er drie belangrijke ontdekkingen gedaan, namelijk: 1) VM die grotendeels uit diverse anaerobe bacteriën bestaan, ofwel vaginale dysbiose, komt vaak voor (prevalentie van ~40% onder vrouwen van vruchtbare leeftijd); 2) deze vrouwen hebben vaak géén vaginale klachten; 3) ongeacht of ze wel of niet klachten hebben, lopen deze vrouwen een verhoogd risico op het hebben van een seksueel overdraagbare aandoening (soa), waaronder hiv. Vooral de onderzoeksresultaten van Martin *et al.* [4] brachten het zorgwekkende bewijs dat Afrikaanse sekswerkers met vaginale dysbiose een twee keer zo grote kans hadden op het oplopen van HIV dan sekswerkers met een Lactobacillen-gedomineerd VM. Deze resultaten waren gecorrigeerd voor andere risicofactoren zoals aantal sekspartners en daarnaast betrof dit longitudinale data. Dit betekent dat de VM-samenstelling zowel vóór als ná de hiv-besmetting gemeten is en de vaginale dysbiose dus niet het gevolg van de hiv-besmetting kon zijn. Door deze bevindingen werd het VM een aandachtspunt in het kader van de volksgezondheid.

Rond de eeuwwisseling werden moleculaire technieken (DNA-sequentie analyses) ingezet om de genetische opmaak en verwantschap van vaginale bacteriën in kaart te brengen. Op deze manier kon er met een hogere resolutie naar de samenstelling van de VM gekeken worden. Tot dan was VM-onderzoek namelijk beperkt tot microscopische waarnemingen, zeker ook omdat veel van de geobserveerde bacteriën niet gekweekt konden worden. Door de genetische

opmaak te onderzoeken werd de lijst van BV-geassocieerde bacteriën flink uitgebreid met onder andere: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Megasphaera spp* en, bacterial vaginosis associated bacteria (BVAB) 1,2 en 3. Dit was zeker een wetenschappelijke doorbraak, maar maakte de etiologie betreffende BV een stuk ingewikkelder. Daarnaast werd duidelijk dat een *Lactobacillus*-gedomineerd VM meestal maar uit één van een viertal *Lactobacillus* soorten bestaat, namelijk: *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* of *Lactobacillus jensenii*, waarvan *L. crispatus* en *L. iners* verreweg het vaakst voorkomen in een vagina.

Het sequensen van DNA kan tegenwoordig op steeds grotere schaal uitgevoerd worden (~10 miljoen sequenties genereren per run) en wordt ook steeds goedkoper. Het sequensen van het 16S rRNA-gen (een geconserveerd stukje DNA dat alléén in bacteriën voorkomt) is tegenwoordig een veel gebruikte wetenschappelijke onderzoekstechniek om de (verhoudingen van) vaginale bacteriën te kunnen karakteriseren. Dit geconserveerde stukje DNA bevat nog wel genoeg variatie om bacteriesoorten van elkaar te kunnen onderscheiden in fylogenetische analyses.

Soa-onderzoek

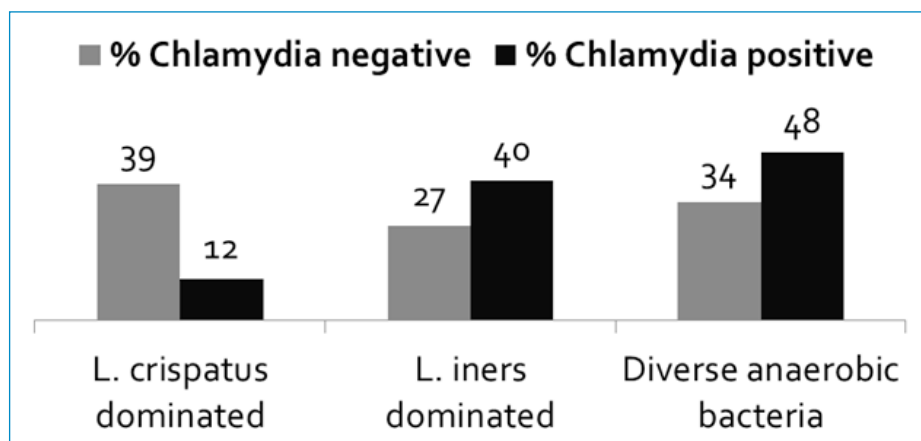
Vanuit de Soa poli en het Streeklaboratorium van de GGD in Amsterdam is er een onderzoek verricht onder vrouwen die gewaarschuwd waren door hun sekspartner voor een *Chlamydia trachomatis* infectie. De VM-samenstellingen werden vergeleken van vrouwen die positief testten (n=52) met de VM van vrouwen die negatief testten (n=41). De VM-samen-

stellingen konden door middel van DNA-sequensen in drie groepen verdeeld worden: *L. crispatus*-gedomineerd (n=22), *L. iners*-gedomineerd (n=32) en diverse anaerobe bacteriën (n= 39). Vrouwen die positief testten voor *C. trachomatis* hadden vier keer zoveel kans om een diverse anaerobe VM te hebben, maar ook vier keer zoveel kans om een *L. iners*-gedomineerd VM te hebben, vergeleken met een *L. crispatus*-gedomineerd VM [5] (zie Figuur 2). Andere onderzoekers hebben deze associatie tussen *L. iners* en soa ook gezien [6] en dit suggereert dat naast het hebben van een diverse anaerobe VM ook niet alle Lactobacillus soorten evenveel bescherming kunnen bieden tegen het oplopen van vaginale infecties.

Verzuring van de vaginale niche wordt nog altijd beschouwd als de beste verdediging tegen vaginale infecties. Na de puberteit verzuurt de vagina; onder invloed van oestrogeen produceert het vaginale epitheel melkzuur, maar de pH wordt verder omlaag gedreven door de aanwezigheid van Lactobacillen (pH<4,5). Waar de vaginale epitheelcellen alléén linksdraaiend melkzuur produceren, produceren Lactobacillen zowel links als rechtsdraaiend melkzuur. Echter, uit genoom vergelijkend onderzoek en kweekproeven blijkt dat *L. iners* niet in staat is om rechtsdraaiend melkzuur te produceren. Wetenschappers denken dat juist de ratio tussen links en rechtsdraaiend melkzuur mogelijk als signaalmolecuul dient in de vaginale niche waarbij bijvoorbeeld het immuunsysteem gereguleerd kan worden.[7]

Naast verzuring wordt ook gedacht dat Lactobacillen (en dan vooral *L. crispatus*) een infectie met een ziekteverwekker fysiek kunnen belemmeren door aanhechting van de ziekteverwekker aan het epitheelweefsel te verhinderen. Verschillende laboratoriumproeven hebben aangetoond dat als er een vaginale epitheelcellijn blootgesteld wordt aan *L. crispatus* én aan een ziekteverwekker (zoals *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, etc.) [8], [9] de ziekteverwekker niet kan binden aan het epitheel, maar zonder *L. crispatus* lukt dit wel. Dit effect blijft bestaan zelfs als de kweek genutraliseerd wordt, dus dat betekent dat het geen pH effect is. Dit suggereert dat *L. crispatus* bepaalde aanhechtingsroutes blokkeert, maar het precieze mechanisme is nog niet bekend.

Figuur 2. De vaginale microbiota samenstelling van vrouwen die positief of negatief zijn getest voor *Chlamydia trachomatis* nadat ze gewaarschuwd waren door hun sekspartner.



Lactobacillus crispatus als middel tegen het oplopen van een soa?

Als *L. crispatus* zo sterk van belang is voor de vaginale gezondheid moeten we deze bacterie dan niet in gaan zetten als (profylactisch) middel tegen vaginale infecties? Dit heet het toedienen van probiotica. Het hangt ervan af of *L. crispatus* in staat is om de vagina te koloniseren als deze niet al van nature aanwezig is. Met andere woorden, is een VM te modificeren? Welke factoren bepalen de VM-samenstelling, ofwel waarom heeft een vrouw de microbiële samenstelling die ze heeft? Aannemelijk is dat microben overgedragen worden van moeder op kind tijdens de geboorte, maar er zou ook een immunologisch erfelijke component kunnen zitten in de tolerantie voor bepaalde bacteriesoorten. Daarnaast hebben gedragsfactoren zoals vaginaal douchen, seksuele activiteit en voeding hoogstwaarschijnlijk ook invloed op de VM.

Verskillende studies hebben laten zien dat er een verband is tussen etniciteit en VM-samenstelling. Etniciteit kan gezien worden als een overkoepelende variabele waaronder bijvoorbeeld erfelijkheid, maar ook gedrag en/of voeding vallen. In Amsterdam zijn er vaginale uitstrijkjes verzameld van vrouwen van vergelijkbare leeftijd en allen woonachtig in Amsterdam maar van verschillende

afkomst (Nederlands, Turks, Marokkaans, Ghanees, Surinaams-Creools en Surinaams-Hindoestaans) en is er naar hun VM-samenstelling gekeken. Hieruit bleek dat *L. iners*-gedomineerd VM het vaakst voorkomt onder alle etniciteiten, behalve bij Nederlandse vrouwen – daar kwam een *L. crispatus*-gedomineerd VM het vaakst voor. [10] Opvallend is dat vaginale dysbiose het vaakst voorkwam bij vrouwen van Afrikaanse afkomst; de Ghanese en Surinaams-Creoolse vrouwen. (Zie figuur 3.) Deze gegevens zijn gecorrigeerd voor gedragsfactoren zoals vaginaal douchen en seksueel risicogedrag, maar niet voor voeding. Studies uit Amerika hebben ook laten zien dat vaginale dysbiose vaker voorkomt bij vrouwen van Afrikaanse afkomst dan bij vrouwen van Europese afkomst [11, 12], .

De hoge(re) prevalentie van soa en hiv onder Afrikaanse populaties zou dus gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de hoge(re) prevalentie van *L. iners*-gedomineerd VM en vaginale dysbiose. Daar komt bij dat er recent een belangrijke bevinding is gedaan in de CAPRISA-004 trial waarin ontdekt werd dat het vaginaal toedienen van een hiv-geneesmiddel, Tenofovir, een verminderde bescherming tegen hiv biedt als de vrouw een vaginale dysbiose heeft omdat bacteriën zoals *G. vaginalis* het medicijn afbreken tot een

inactieve vorm. [13] Niet onterecht richt het onderzoek zich dan ook steeds meer op het gebruik maken van *L. crispatus* stammen als mogelijke pre- of probiotica om de vaginale flora te verrijken met deze 'beschermende' bacterie. Maar of dit op grote schaal effectief zal zijn moet nog blijken, zeker gezien het gegeven dat *L. crispatus* bij veel vrouwen niet de 'huishoudelijke' *Lactobacillus* is.

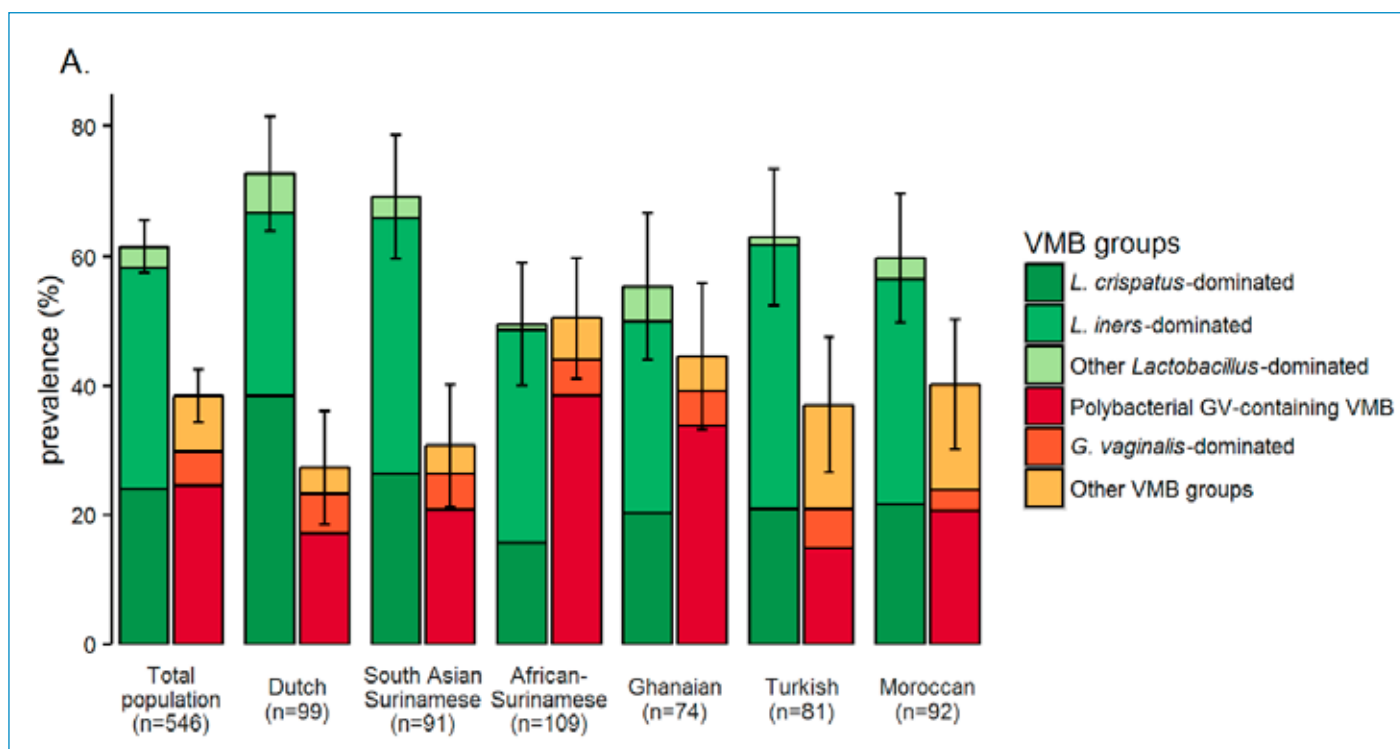
Conclusie

De bevindingen van Döderlein staan nog steeds en we beschouwen Lactobacillen als kenmerkend voor een gezonde vaginale flora. Vooral *Lactobacillus crispatus* lijkt de beste bescherming te bieden tegen vaginale infecties.

Literatuur

- [1] R. Cruickshank, "Döderlein's vaginal bacillus: a contribution to the study of the lacto-bacilli," *J. Hyg. (Lond.)*, vol. 31, no. 3, pp. 375–381, 1931.
- [2] R. Amsel, P. A. Totten, C. A. Spiegel, K. C. S. Chen, D. Eschenbach, and K. K. Holmes, "Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations," *Am. J. Med.*, vol. 74, no. 1, pp. 14–22, 1983.
- [3] R. P. Nugent, M. A. Krohn, and S. L. Hillier, "Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 29, no. 2, pp. 297–301, 1991.
- [4] H. L. Martin, B. A. Richardson, P. M. Nyange, L. Lavreys, S. L. Hillier, B. Chohan, K. Mandaliya, J. O. Ndinya-Achola, J. Bwayo, and J. Kreiss, "Vaginal lactobacilli, microbial

Figuur 3. Vaginale microbiota samenstellingen van vrouwen woonachtig in Amsterdam met verschillende etnische afkomst.



flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition.," *J. Infect. Dis.*, vol. 180, no. 6, pp. 1863–1868, 1999.

[5] C. Van Der Veer, S. M. Bruisten, J. J. Van Der Helm, H. J. C. De Vries, and R. Van Houdt, "The cervicovaginal microbiota in women notified for chlamydia trachomatis infection: A case-control study at the sexually transmitted infection outpatient clinic in Amsterdam, The Netherlands," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 64, no. 1, pp. 24–31, 2017.

[6] R. van Houdt, B. Ma, S. M. Bruisten, A. G. C. L. Speksnijder, J. Ravel, and H. J. C. de Vries, "Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study.," *Sex. Transm. Infect.*, p. sex-trans-2017-053133, 2017.

[7] S. S. Witkin, H. Mendes-Soares, I. M. Linhares, A. Jayaram, W. J. Ledger, and L. J. Forney, "Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections," *MBio*, vol. 4, no. 4, 2013.

[8] P. Nardini, R. A. Nāhui Palomino, C. Parolin, L. Laghi, C. Foschi, R. Cevenini, B. Vitali, and A. Marangoni, "Lactobacillus crispatus inhibits the infectivity of Chlamydia trachomatis elementary bodies, in vitro study," *Sci. Rep.*, vol. 6, 2016.

[9] N. Phukan, T. Parsamand, A. E. S. Brooks, T. N. M. Nguyen, and A. Simoes-Barbosa, "The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 89, no. 6, pp. 455–459, 2013.

[10] H. Borgdorff, C. Van Der Veer, R. Van Houdt, C. J. Alberts, H. J. De Vries, S. M. Bruisten, M. B. Snijder, M. Prins, S. E. Geerlings, M. F. S. Van Der Loeff, and J. H. H. M. Van De Wijgert, "The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands," *PLoS One*, vol. 12, no. 7, 2017.

[11] J. M. Fettweis, J. Paul Brooks, M. G. Serrano, N. U. Sheth, P. H. Girerd, D. J. Edwards, J. F. Strauss, K. K. Jefferson, and G. A. Buck, "Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry," *Microbiol. (United Kingdom)*, vol. 160, pp. 2272–2282, 2014.

[12] J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo, G. M. Schneider, S. S. K. Koenig, S. L. McCulle, S. Karlebach, R. Gorte, J. Russell, C. O. Tacket, R. M. Brotman, C. C. Davis, K. Ault, L. Peraltá, and L. J. Forney, "Vaginal microbiome of reproductive-age women," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. Supplement_1, pp. 4680–4687, 2011.

[13] N. R. Klatt, R. Cheu, K. Birse, A. S. Zevin, M. Perner, L. Noël-Romas, A. Grobler, G. Westmacott, I. Y. Xie, J. Butler, L. Mansoor, L. R. McKinnon, J.-A. S. Passmore, Q. Abdool Karim, S. S. Abdool Karim, and A. D. Burger, "Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women," *Science (80-.)*, vol. 356, no. 6341, pp. 938–945, 2017.



Inspirerende WHAPA bijeenkomst borrelt nog na in hoofden

Het WHAPA-bestuur heeft als doel zich te richten tot alle leidinggevenden van de (bio)medische laboratoria. Daarbij wordt gebouwd aan een landelijk netwerk waarvoor eenmaal per jaar een bijeenkomst zal worden georganiseerd met actuele thema's waarbij teamleiders en hoofdanalisten met elkaar in gesprek gaan en ervaringen uitwisselen. Tijdens deze bijeenkomst zullen zij door een professional handvaten aangereikt krijgen om zijn of haar team nog beter aan te kunnen sturen en te managen.

De meerwaarde van LinkedIn

De vraag is of één keer per jaar voldoende is om dit netwerk in stand te kunnen houden en daarom is de WHAPA continu op zoek naar tools om leidinggevenden van laboratoria met elkaar in contact te houden. De LinkedIn pagina van de WHAPA is opnieuw geactiveerd en onder de aandacht gebracht. In het komende jaar wordt bekeken of dit medium inderdaad bijdraagt aan een beter contact/netwerk binnen deze vakgroep. De WHAPA nodigt leidinggevenden van laboratoria daarom uit om zich aan te melden voor dit forum en mee te discussiëren over de actuele onderwerpen. <https://www.linkedin.com/groups/8144170>

Anders vasthouden

Thom Verheggen was 13 maart uitgenodigd als professional om te vertellen over het werken vanuit de bedoeling. Het gedachtegoed van Verdraaide Organisaties en Anders Vasthouden werd met tal van praktijkvoorbeelden toegelicht. Eén sprekend voorbeeld wil ik graag met jullie delen.

Citaat uit: Verdraaide Organisaties.
Stel je krijgt in het licht van "het nieuwe werken" een brief van je baas met de uitnodiging om een laptop te kopen. Het budget dat je krijgt is 800 euro. Hoe duur is dan de laptop die je koopt?

Waarschijnlijk 799 euro... Het is immers jouw belang om de maximale ruimte te benutten ten koste van het geheel. En daarmee is weer een hele kleine prikkel ingebouwd die je stimuleert het denkproces voor oplossingen bij de specifieke norm – en dus buiten jezelf – te beginnen en niet bij een eigen opvatting over de vraag wat werkelijk nodig is. Als de oplossing niet begint bij de werkelijke situatie, vergroten we de kans dat we de plank behoorlijk misslaan. En dat is duur. Immers, als een laptop van 499 euro prima is voor je werk, maar je toch een laptop van 799 euro hebt gekocht, dan is er 300 euro verspild. Andersom, als je voor je werk eigenlijk een computer nodig hebt van 1199 euro, dan kun je door deze budgettaire opgelegde beperking je werk niet goed doen en dat gaat ongetwijfeld nog veel meer kosten. Gedurende de dag werden door Thom vele soortgelijke praktijkvoorbeelden genoemd en werden de deelnemers uitgedaagd om zelf met praktijkvoorbeelden te komen en deze te delen met hun mede-deelnemers.

Al met al een leerzame en inspirerende dag, die de komende dagen nog zal naborrelen in de hoofden van de deelnemers.

We ontmoeten je graag op LinkedIn of tijdens de WHAPA bijeenkomst in maart 2019.

Paul Rombout

Werkgroep HoofdAnalisten PATHologie (WHAPA)

Dhr. Paul Rombout,
 Radboudumc, Nijmegen, voorzitter
 Dhr. Thomas van der Lans,
 Haaglanden MC, Den Haag
 Mw. Marja Ramkema, VUmc, Amsterdam
 Mw. Ramona Scheenstra,
 Pathologie Friesland

Preoperatieve herkenning van patiënten met een hoogrisico endometriumcarcinoom

Nicole C.M. Visser, patholoog i.o., Radboudumc, Nijmegen

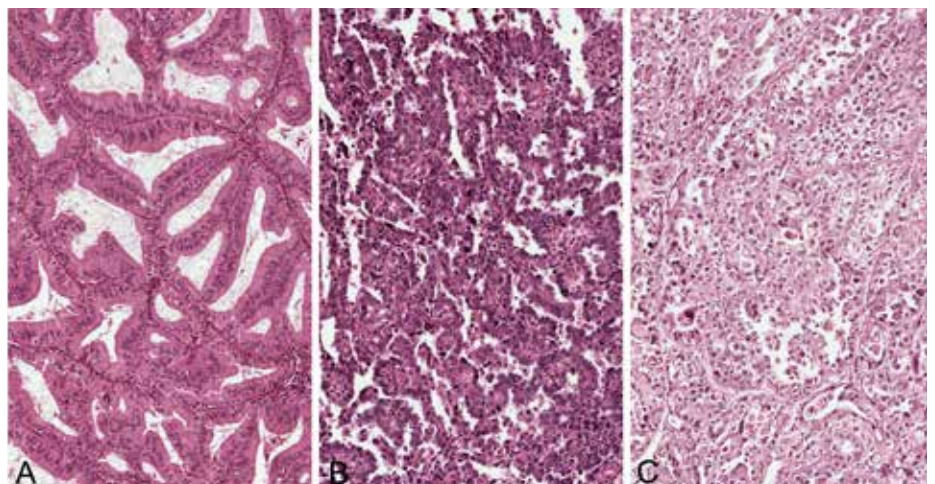
Het endometriumcarcinoom is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit in de westerse wereld en de incidentie neemt toe. De primaire behandeling is gebaseerd op de preoperatieve histologische risicoclassificatie en bestaat meestal uit het verwijderen van de baarmoeder inclusief beide eileiders en eierstokken. Bij patiënten met een hoogrisico carcinoom wordt een uitgebreidere operatie verricht. Helaas komt bij een deel van de patiënten de definitieve diagnose op basis van de baarmoederverwijdering niet overeen met de preoperatieve diagnose, wat leidt tot over- en onderbehandeling. Mijn onderzoek richt zich op hoe we de preoperatieve herkenning van patiënten met een hoogrisico endometriumcarcinoom kunnen verbeteren door het gebruik van immunohistochemische kleuringen.

Endometriumcarcinoom

Het endometriumcarcinoom is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit in de westerse wereld (1). In Nederland wordt er jaarlijks bij 2050 vrouwen een endometriumcarcinoom gediagnosticeerd (2). De incidentie is in de afgelopen jaren toegenomen door een stijgende levensverwachting en toename van obesitas wat belangrijke risicofactoren zijn (3, 4). In de meeste gevallen kan de diagnose vroegtijdig worden gesteld omdat veel vrouwen zich presenteren met postmenopauzaal bloedverlies. Deze vrouwen worden vervolgens doorgestuurd naar de gynaecoloog waar een transvaginale echo wordt gemaakt. Indien de endometriumdikte meer dan 4 mm is wordt er histologisch onderzoek verricht. Dit histologisch onderzoek kan uitgevoerd worden door middel van een Pipelle®, een hysteroscopisch biopt of een curettage. Het weefsel dat op deze manier wordt verkregen wordt naar de patholoog gestuurd. Deze zal kijken of er sprake is van een endometriumcarcinoom en daarbij ook het type carcinoom en de differentiatiegraad vermelden.

Classificatie van endometriumcarcinomen

De World Health Organization (WHO) Classification of Tumours onderscheidt verschillende typen endometrium-



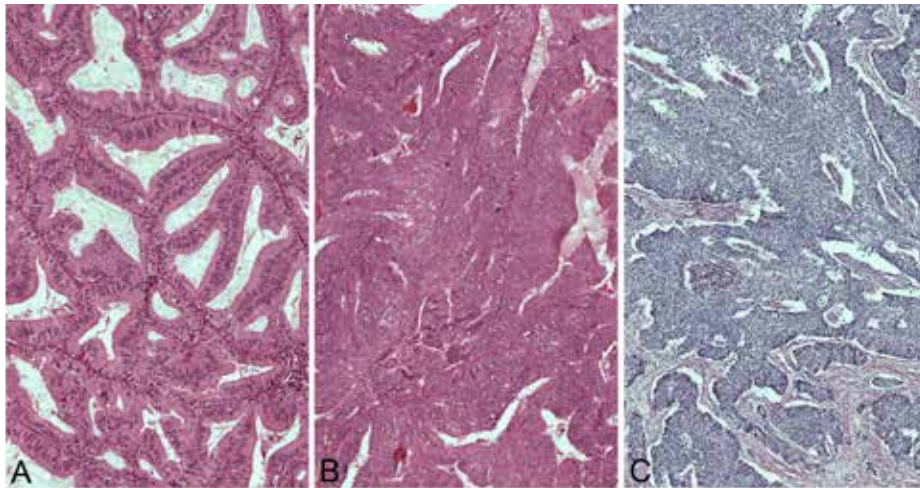
Figuur 1. Typering van endometriumcarcinomen. A. Endometrioïd carcinoom; B. Sereus carcinoom; C. Clear cell carcinoom.

carcinomen (Figuur 1) (5). Het meest voorkomende type is het endometrioïd carcinoom en komt bij circa 85% van de patiënten voor (Figuur 1A). Dit type is opgebouwd uit buizen die op normaal endometrium lijken. Deze patiënten hebben over het algemeen een goede prognose. Afhankelijk van de hoeveelheid solide groei en de mate van kerna-typie wordt het endometrioïd carcinoom gegradeerd van graad 1 (<5% solide groei) tot graad 3 (>50% solide groei) (Figuur 2). Daarnaast zijn er ook nog de zogenaamde niet-endometrioïde carcinomen waarvan het sereus carcinoom en het clear cell carcinoom het meest bekend zijn (Figuur 1B en C). Deze twee

types zijn per definitie hooggradige carcinomen, dat wil zeggen graad 3 carcinomen. Deze patiënten hebben over het algemeen een slechte prognose. Bij een deel van de carcinomen is er zowel een endometrioïde als een niet-endometrioïde component, deze carcinomen worden geclassificeerd als gemengde carcinomen indien de tweede component meer dan 10% van de tumor beslaat. Ook deze gemengde carcinomen worden beschouwd als graad 3 carcinomen.

Behandeling

De primaire behandeling van het endometriumcarcinoom wordt gebaseerd op



Figuur 2. Gradering van endometriumcarcinomen. A. Graad 1 (<5% solide groei); B. Graad 2 (5-50% solide groei); C. Graad 3 (>50% solide groei).

de preoperatieve histologische risicoclassificatie. Bij een endometrioid carcinoom wordt de baarmoeder (hysterectomie) inclusief beide eileiders en eierstokken verwijderd (6). Bij een sereus of clear cell carcinoom wordt een complete chirurgische stadiering verricht waarbij naast het verwijderen van de baarmoeder, eileiders en eierstokken ook de lymfklieren worden onderzocht en stadieringsbiopoten op verschillende plaatsen van het peritoneum worden genomen (6). De patholoog onderzoekt vervolgens het resectiepreparaat en bepaalt de definitieve tumorclassificatie. Helaas blijkt er bij een deel van de patiënten een discrepantie te zijn tussen de definitieve diagnose op basis van de hysterectomie en de diagnose die op het preoperatieve biopst is gesteld. Bij 26% van de patiënten met preoperatief een endometrioid carcinoom is er in de hysterectomie een klinisch relevante lagere graad carcinoom aanwezig, terwijl bij 8% van de patiënten een klinisch relevante hogere graad carcinoom in de hysterectomie aanwezig is (7). Bij de patiënten met een klinische relevante hogere graad in de hysterectomie dient er een tweede operatie plaats te vinden om alsnog de lymfklieren en het peritoneum te onderzoeken of aanvullende chemo- of radiotherapie te worden gegeven. Ook heeft een deel van de patiënten met een endometrioid carcinoom toch onverwachts een slecht beloop.

Biomarkers

De laatste jaren zijn er veel biomarkers beschreven voor de identificatie van patiënten met een hoogrisico endometriumcarcinoom. Zo zijn tumoren met verlies van oestrogeen receptor (ER) en progesteron receptor (PR) geassocieerd met een verhoogd risico op lymfklier me-

tastasen en verminderde overleving en wordt dit vaker bij de niet-endometrioid carcinomen gezien (8-10). Daarnaast zijn er ook relatief nieuwe biomarkers zoals L1CAM en IMP3 onderzocht die geassocieerd zouden zijn met hooggradige, niet-endometrioid carcinomen (11-14). De meeste studies hebben deze biomarkers alleen op hysterectomie preparaten getest, terwijl de primaire behandeling van het endometriumcarcinoom gebaseerd is op de preoperatieve histologische risicoclassificatie.

PIPENDO studie

Een van mijn onderzoeken, de PIPENDO (PIpelle Prospective ENDOMETrial carcinoma) studie, richt zich op het preoperatief herkennen van patiënten met een hoogrisico endometriumcarcinoom. Het doel van dit onderzoek is om te bepalen wat de toegevoegde waarde van immuunhistochemische kleuringen is op de preoperatieve risico selectie. De PIPENDO studie is een multicenter prospectief cohort onderzoek waarbij alle patiënten met een endometriumcarcinoom in negen ziekenhuizen in Nederland in de periode van 1 september 2011 tot 1 december 2013 zijn geïnccludeerd (15). Patiënten zonder preoperatieve histologie, zonder operatie en patiënten met een hysterectomie en/of endometriumcarcinoom in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd. In totaal werden 431 patiënten geïnccludeerd in deze studie. Van deze patiënten hebben we de preoperatieve en de definitieve histologie gereviseerd. Op de preoperatieve histologie hebben we 15 verschillende immuunhistochemische kleuringen verricht, waaronder bekende markers zoals p53, ER, PR, p16 en Ki-67, maar ook nieuwere markers zoals IMP3, stathmine,

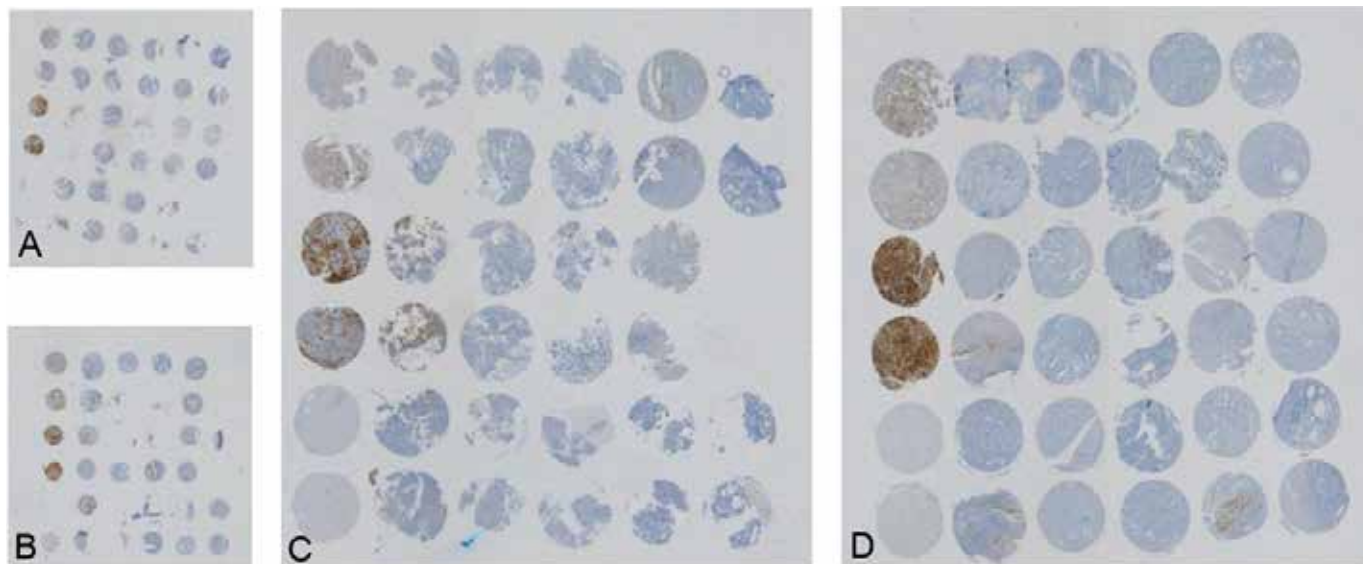
PTEN, ARID1A, β -catenine en L1CAM. Daarnaast hebben we gekleurd op de vier verschillende mismatch repair eiwitten: MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6. Van alle patiënten hebben we ook follow-up gegevens verzameld.

Tissue microarray (TMA)

De immuunhistochemische kleuringen voor de PIPENDO studie hebben we uitgevoerd op tissue microarrays (TMAs). Daarbij worden er ponsjes uit de donor blokjes met het weefsel genomen welke geplaatst worden in een ontvanger blokje. Daarbij worden er meerdere ponsjes van verschillende patiënten in een blokje geplaatst. Het voordeel hiervan is dat er een groot aantal casus met relatief weinig coupes onderzocht kunnen worden wat zowel tijd als geld bespaart (16). Er zijn veel studies die immuunhistochemische kleuringen op TMAs vergeleken hebben met hele coupes, maar de verschillende studies gebruiken ponsjes met verschillende diameters. Er is relatief weinig informatie beschikbaar over het verschil tussen verschillende diameter van ponsjes. Daarnaast is de primaire behandeling van het endometriumcarcinoom gebaseerd op de preoperatieve histologische diagnose waarbij er, zoals hierboven beschreven, bij een deel van de patiënten een discrepantie is tussen de preoperatieve diagnose en de uiteindelijke diagnose wat leidt tot zowel over- als onderbehandeling. Biomarkers zouden deze discrepantie kunnen verminderen. Echter hebben veel studies nieuwe biomarkers alleen op hysterectomie preparaten onderzocht. Preoperatieve endometriumbiopoten bevatten vaak slechts weinig materiaal, wat het gebruik van TMAs voor het onderzoeken van immuunhistochemische markers op het preoperatieve weefsel een uitdaging maakt.

TMAs in endometriumcarcinomen

Voorafgaande aan de PIPENDO studie hebben we een studie opgezet om te onderzoeken welke diameter ponsjes we het beste konden gebruiken. Daarnaast hebben we het gebruik van TMAs op preoperatieve endometriumbiopoten onderzocht. Hiervoor hebben we 17 casus uit het Radboudumc geselecteerd, waarvan 14 casus met een primair endometriumcarcinoom en 3 casus met atypische hyperplasie van het endometrium waarbij er zowel preoperatief weefsel was als een hysterectomie (17). Van deze



Figuur 3. Tissue microarrays van L1CAM kleuring. A. Preoperatief 0,6 mm ponsjes; B. Hysterectomie 0,6 mm ponsjes; C. Preoperatief 2,0 mm ponsjes; D. Hysterectomie 2,0 mm ponsjes.

casus hebben we twee 0,6 mm ponsjes en twee 2,0 mm ponsjes genomen van zowel de preoperatieve biopoten als de hysterectomie preparaten (Figuur 3). Daarna hebben we de 15 verschillende immuunhistochemische kleuringen die we gebruiken voor de PIPENDO studie uitgevoerd op de vier TMA blokjes en op een blokje met tumor van de hysterectomie. Iedere coupe werd beoordeeld door twee pathologen. Vervolgens hebben we de beoordeelbaarheid van ponsjes met een diameter van 0,6 mm en 2,0 mm vergeleken. Ook hebben we de scores van de kleuringen op de preoperatieve en de hysterectomie TMAs vergeleken en de TMA versus de hele coupe van het hysterectomie preparaat.

Resultaten

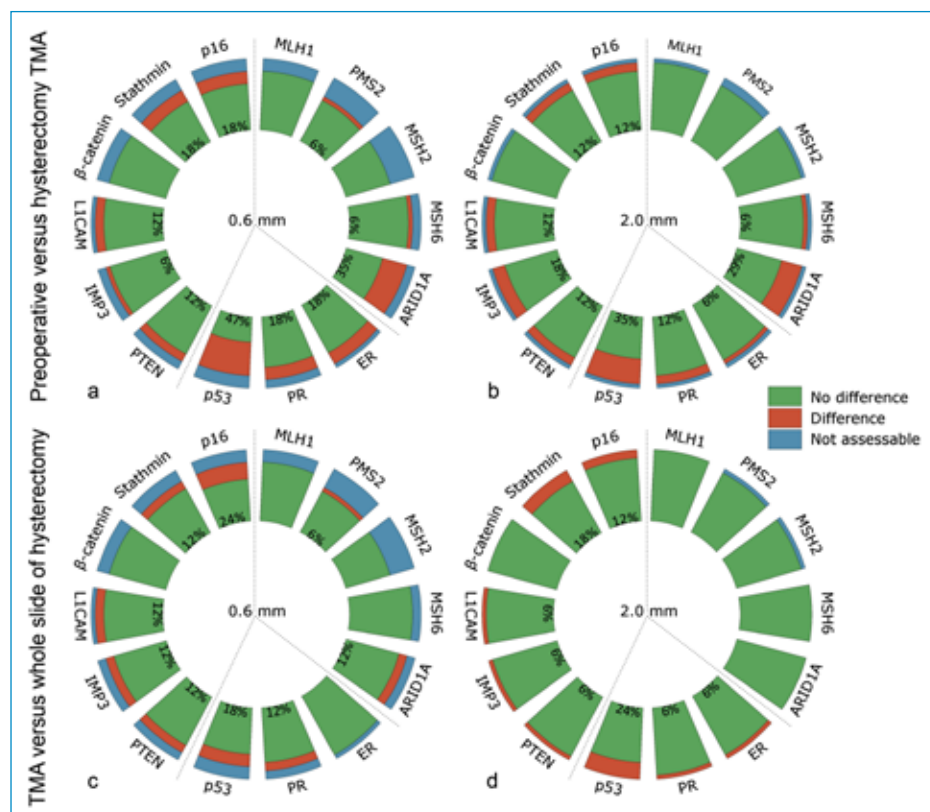
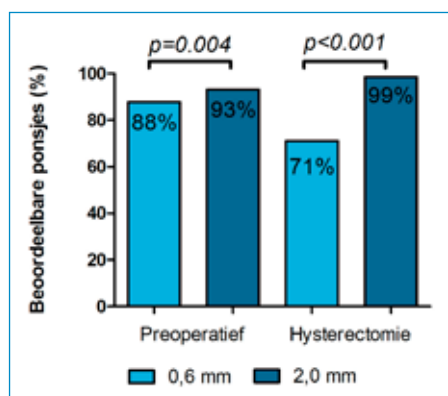
Van de 1020 ponsjes met een diameter van 0,6 mm was 80% beoordeelbaar (n=811), terwijl dit bij de ponsjes met een diameter van 2,0 mm 96% was ($p<0.01$). Dit verschil was meer uitgesproken

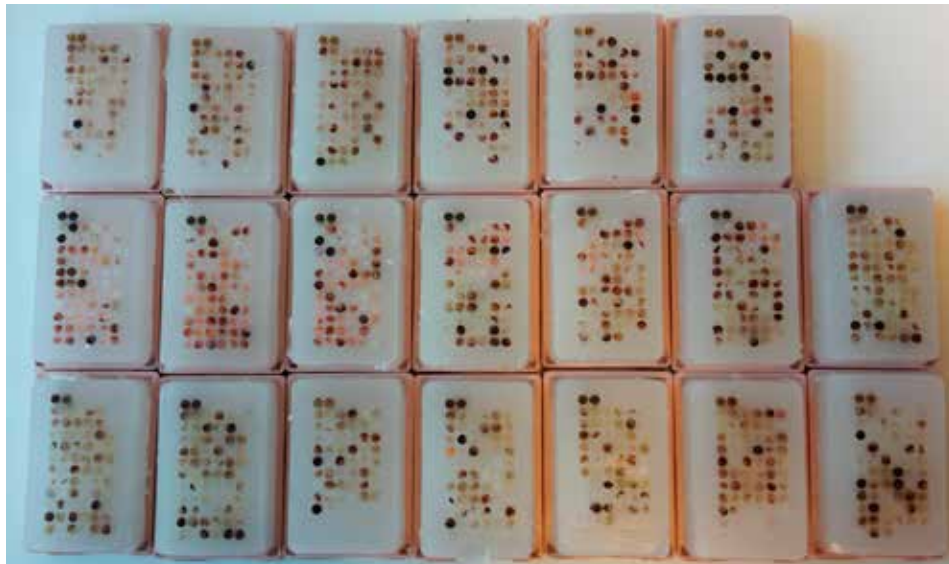
bij de hysterectomie TMAs van bij de preoperatieve TMAs. Van de hysterectomie TMAs was 71% van de 0,6 mm ponsjes en 99% van de 2,0 mm ponsjes beoordeelbaar, vergeleken met 88% en 93% van de preoperatieve TMAs (Figuur 4). De belangrijkste oorzaak waardoor

ponsjes niet beoordeelbaar waren was verlies van het weefsel van het ponsje tijdens het proces van het snijden van de coupe en het kleuren hiervan. Slechts bij 1% van de casus was een ponsje niet te beoordelen omdat er te weinig tumor was. De overeenkomst tussen de score

Figuur 5. Preoperatieve versus hysterectomie TMA voor 0,6 mm (a) en 2,0 mm (b) en TMA versus hele coupe van hysterectomie voor 0,6 mm (c) en 2,0 mm ponsjes (d). Groen geeft aan dat er geen verschil was, rood geeft een verschil aan en blauw is het gedeelte van de ponsjes dat niet te beoordelen was. De percentages in de cirkelfiguren geven het percentage ponsjes met een verschil tussen de preoperatieve en hysterectomie TMA score en tussen de TMA en hele coupe van de hysterectomie. Deze figuur is overgenomen uit Visser et al. Virchows Archiv. 2018 Feb 9.

Figuur 4. Beoordeelbaarheid van de tissue microarray ponsjes.





Figuur 6. TMA blokjes PIPENDO studie.

op de preoperatieve TMA en de hysterectomie TMA verschilden per antilichaam en varieerden van bijna perfect voor MLH1, PMS2, MSH2, β -catenine en ER tot slecht voor ARID1A, p53 en stathmine (Figuur 5). Voor de meeste antilichamen was er een substantiële tot goede overeenkomst tussen hysterectomie TMA en hele coupe, met uitzondering van stathmine, p16 en p53. Mogelijk spelen tumorheterogeniteit en irregulaire aankleuring hierbij een rol. Het gebruik van meer ponsjes per casus kan deze discrepantie mogelijk verminderen.

Conclusie

Op basis van dit onderzoek hebben wij geconcludeerd dat de voorkeur uitgaat naar het gebruik van ponsjes met een diameter van 2,0 mm. Voor alle geteste antilichamen zijn TMAs een goed alternatief voor hele coupes voor wetenschappelijke studies, ook in preoperatieve endometriumbiopsies. Daarbij is wel enige voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de TMA resultaten van p16 en stathmine.

Toekomst

Naar aanleiding van dit onderzoek hebben we ervoor gekozen om voor de PIPENDO studie van alle preoperatieve preparaten drie ponsjes van 2,0 mm te nemen voor de TMA (Figuur 6). Hierdoor hadden we in totaal 20 blokjes en dus 300 TMA coupes om te kleuren en te beoordelen in plaats van 6500 coupes bij gebruik van hele coupes. Op dit moment zijn we bezig met het analyseren van de data. Op basis hiervan zullen we een eenvoudige, in de dagelijkse praktijk toepasbare set van biomarkers ontwikkelen

die zal leiden tot een betere preoperatieve risico-inschatting, waardoor vooraf de juiste chirurgische en aanvullende behandeling kan worden gekozen bij patiënten met een endometriumcarcinoom.

Acknowledgements

Dit artikel is gebaseerd op:

- Visser NCM, Bulten J, Van der Wurff AAM, Boss EA, Bronkhorst CM, Feijen HWH, Haartsen JE, Van Herk HADM, De Kievit IM, Klinkhamer PJJM, Pijlman BM, Snijders MPML, Vandenput I, Vos MC, De Wit PEJ, Van de Poll-Franse LV, Massuger LFAG, Pijnenborg JMA. "Pipelle Prospective ENDometrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study." *BMC Cancer* 2015 Jun 30;15:487
- Visser NCM, Van der Wurff AAM, Pijnenborg JMA, Massuger LFAG, Bulten J, Nagtegaal ID. "Tissue microarray is suitable for scientific biomarkers studies in endometrial cancer." *Virchows Arch*. 2018 Feb 9. [Epub ahead of print]

Referenties

1. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012 [13 January 2018]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Integraal Kankercentrum Nederland [geraadpleegd op 16 februari 2018]. Available from: <http://www.cijfersoverkanker.nl>.
3. Boll D, Karim-Kos HE, Verhoeven RH, Burger CW, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV, et al. Increased incidence and improved survival in endometrioid endometrial cancer diagnosed since 1989 in The Netherlands: a

- population based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(2):209-14.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. WHO Classification of Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014.
6. Oncoline: richtlijnen oncologische zorg. Endometriumcarcinoom. Versie 3.0. 2011 [geraadpleegd op 16 februari 2018]. Available from: www.oncoline.nl.
7. Visser NCM, Reijnen C, Massuger L, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):803-13.
8. Trovik J, Wik E, Werner HM, Krakstad C, Helland H, Vandenput I, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3431-41.
9. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol*. 1998;29(6):551-8.
10. van der Putten LJM, Visser NCM, van de Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. Added Value of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and L1 Cell Adhesion Molecule Expression to Histology-Based Endometrial Carcinoma Recurrence Prediction Models: An ENITEC Collaboration Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018.
11. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016;115(6):716-24.
12. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(15):1142-50.
13. Mhawech-Fauceglia P, Herrmann FR, Rai H, Tchabo N, Lele S, Izevbaye I, et al. IMP3 distinguishes uterine serous carcinoma from endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(6):899-908.
14. Mhawech-Fauceglia P, Yan L, Liu S, Pejovic T. ER+ /PR+ /TFE3+ /IMP3- immunoprofile distinguishes endometrioid from serous and clear cell carcinomas of the endometrium: a study of 401 cases. *Histopathology*. 2013;62(7):976-85.
15. Visser NC, Bulten J, van der Wurff AA, Boss EA, Bronkhorst CM, Feijen HW, et al. Pipelle Prospective ENDometrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2015;15:487.
16. Ilyas M, Grabsch H, Ellis IO, Womack C, Brown R, Berney D, et al. Guidelines and considerations for conducting experiments using tissue microarrays. *Histopathology*. 2013;62(6):827-39.
17. Visser NCM, van der Wurff AAM, Pijnenborg JMA, Massuger L, Bulten J, Nagtegaal ID. Tissue microarray is suitable for scientific biomarkers studies in endometrial cancer. *Virchows Arch*. 2018.

LabPON staat voor Laboratorium Pathologie Oost-Nederland. Wij zijn gevestigd in Hengelo (Ov) en voeren pathologisch onderzoek uit voor de ziekenhuizen en huisartsenpraktijken in de regio's Twente en Achterhoek-Oost. Het laboratorium maakt gebruik van state of the art technieken en apparatuur. LabPON is organisatorisch verdeeld in de afdelingen Histologie, Cytologie, Moleculaire pathologie en Medische administratie. Hier werken in totaal circa 18 pathologen en circa 90 analisten en medisch- administratief medewerkers. LabPON werkt op facilitair gebied samen met het Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, dat in hetzelfde pand is gevestigd.

Voor de afdeling Cytologie zijn wij op korte termijn op zoek naar een ervaren:

SENIOR ANALIST CYTOLOGIE (m/v)

36 uur per week

Binnen de unit Cytologie werken 10 (senior) analisten, waarvan 1 coördinator.

Je taken

Als senior analist cytologie draag je de zorg voor een correcte diagnostiek op al het voor cervix- en algemeen cytologisch onderzoek ingezonden patiëntmateriaal. Onderdeel hiervan is het technisch verwerken, het stellen van de diagnose en verslaglegging. Op locatie in de ziekenhuizen ondersteunen en adviseer je bij (EUS/EBUS) puncties met directe terugkoppeling van de bevindingen naar de uitvoerend arts.

Je hebt een probleemoplossende instelling, hebt kwaliteit hoog in het vaandel en je levert een actieve bijdrage aan de ontwikkeling van nieuwe en bestaande protocollen, onderzoeken en technieken. Gezamenlijk is er de zorg voor kennis uitwisseling. Het spreekt voor zich dat je je eigen kennis en expertise bijhoudt en verdiept en deze overdraagt aan collega's en stagiair(e)s.

Functie-eisen

- Je beschikt over een afgeronde HLO opleiding histo-cytologie, of MLO aangevuld met relevante cursussen in cyto-pathologie en hebt minimaal 5 jaar relevante werkervaring als senior analist cytologie.
- Je hebt ervaring in het ondersteunen bij EUS/EBUS puncties.
- Je bent bekend met de richtlijnen van de NVVP.
- Je hebt kennis van de theorie en praktische toepassing van LMS.
- Je bent communicatief sterk, werkt zelfstandig, beschikt over een goed analytisch en innovatief vermogen en werkt zeer accuraat.

Ons aanbod

Een uitdagende werkplek met een grote verscheidenheid in het aanbod van materialen, voor 36 uur per week, in eerste instantie voor een periode van 1 jaar met uitzicht op een vast dienstverband bij verlenging.

De arbeidsvoorwaarden zijn conform de CAO Ziekenhuizen, de functie is ingeschaald in functiegroep 50. Daarnaast kun je rekenen op een goed pakket secundaire arbeidsvoorwaarden.

Belangstelling?

Hoe kunt u reageren:

Voor nadere informatie over de functie kunt u contact opnemen met mevrouw H. Saksik, Coördinator Cytologie, telefoon (088) 5374594. Uw digitale sollicitatie kunt u vóór 30 april 2018 mailen naar pz@labpon.nl. De vacature wordt zowel in- als extern geplaatst en acquisitie wordt niet op prijs gesteld.

Het verleden herhaalt zich

De redacties en de besturen zijn niet verantwoordelijk voor de inhoud of strekking van deze brief.

Beste lezer, dit jaar word ik 80 jaar en ik ben, denk ik, het oudste lid van de VAP. Na het lezen van het duidelijk, scherp en analytisch artikel van Erik Bleuel, VAPvisie 6 2017, waarin zo duidelijk is samengevat waar het om gaat wil ik graag een bijdrage leveren bij het oplossen van de vragen die er nu bestaan bij de VAP. Het vakgebied Pathologie. In deze vereniging zullen de meeste analisten zich, naar mijn mening, het beste thuis voelen. Een vereniging bloeit alléén als deze bestaat uit mensen die gelijkgestemd en geïnteresseerd zijn. Mensen die uiteindelijk hebben gekozen voor werk in een pathologisch laboratorium. Zij hebben bewezen dat een vereniging als de VAP. (Sinds 2002, een samenvoeging van de vereniging OCM* 1976 en VHN* 1982), best in staat is te overleven, zowel financieel als organisatorisch. Waarom zou je zo'n vereniging opheffen? Je hebt toch een lange geschiedenis en naamsbekendheid (ook in de commercie). Gooi dit niet weg, wees

er trots op! In 1981 hebben de voorzitters VVMA* en VHN) op verzoek van de toenmalige werkgroep histotechniek een gesprek gehad met de VVMA om deel uit te maken van deze vereniging en om artikelen te publiceren in hun blad, dit bleek niet mogelijk (zie bijgaand document). Na dit bericht is toen besloten zelf een vereniging op te richten. Dit werd toen de VHN in 1982. Op dat moment had de histopathologisch analist een eigen gezicht. De geschiedenis herhaalt zich toch? Misschien moet de VAP zich wat meer bij zijn eigen vakgebied houden, let goed op de verdeling tussen de artikelen histologie en cytologie.

Nog een paar tips:

- vier keer per jaar een boekje uitgeven waarin alle artikelen van de verenigingen zijn gebonden (die anders over zes bladen zijn verdeeld). Dit bespaart redactiewerk, tijd, drukkosten en portokosten. Voor andere zaken de website gebruiken.

- standaard in het blad een verklarende lijst van alle afkortingen die in de teksten worden gebruikt (het zijn er nogal wat) achterin bijvoegen, het verbetert de leesbaarheid, ook voor nieuwe leden die pas in het vakgebied werkzaam zijn.

Ik hoop dat deze ideeën een bijdrage kunnen leveren aan de huidige dilemma's.

Hierbij groet ik alle leden,
Bert Horsting (oud-voorzitter en erelid)
2018

OCM = Organisatie voor Cytodiagnostische Medewerkers
VHN = Vereniging Histotechniek Nederland
VVMA = Vereniging voor Medische Analisten.
Tegenwoordig de NVML Nederlandse vereniging voor (bio)Medisch Laboratoriummedewerkers





// ADVANCED SOLUTIONS FOR ADVANCED PATHOLOGY DIGITAL MICROSCOPE

// TAKE CONTROL, WHEREVER YOU ARE

- Guarantees remote slide viewing, in “live” mode
- Allows control over the digital microscope from remote workstations
- Assures remote data management protected by a password

// DIGITAL PATHOLOGY, IS YOUR INSPIRATION ...

- Share information, by granting access to telepathology services such as second opinions and on-line meetings
- View digitalised slides from a remote workstation using a WEB interface
- Undertake refresher training through on-line courses

// ...THE WORLD, IS YOUR LABORATORY

- Track and get instant, unlimited access to acquired images
- Enjoy password-protected access to individual files and working environments
- Retrieve workflows from remote workstations or computers

Zwanger en werken op een medisch laboratorium

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

Vraag: wij hebben een kinderwens, maar ik vraag me af of ik dan rekening moet houden met speciale dingen omdat ik op een laboratorium werk en in aanraking kom met allerlei stoffen die misschien gevaarlijk kunnen zijn?

Inderdaad is het belangrijk om nu al hiernaar te kijken, want juist in de eerste maanden van de zwangerschap is het belangrijk dat die goed verlopen. De meeste schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo of de foetus zijn in het eerste trimester van de zwangerschap te verwachten. Vaak wil men de zwangerschap dan nog liever voor zichzelf houden. Dat houdt dan wel in dat de zwangere werkneemster zelf de eerste en meest deskundige persoon is om de risico's van de werkplek te beoordelen. De werkgever kan pas specifieke maatregelen treffen vanaf het moment dat deze over de zwangerschap geïnformeerd is. Het advies is zelfs om al bij een eventuele kinderwens na te gaan met welke schadelijke stoffen, agentia of apparatuur (in de omgeving) gewerkt wordt, zodat tijdig afdoende maatregelen kunnen worden. Vanuit dit perspectief is het wellicht toch wenselijk in een vroeg stadium van de zwangerschap de werkgever (in de persoon van de leidinggevende) in te lichten. Of: breng een bezoekje aan de bedrijfsarts of arbo-arts. Deze hebben geheimhoudingsplicht. Daarnaast hoort ieder laboratorium een Risico Inventarisatie en Evaluatie (RI&E) te hebben, waarin deze risico's beschreven moeten staan. Dit is na te vragen bij de Arbo functionaris van het lab, maar de RI&E hoort ook voor iedereen vrij ter inzage te zijn. Risicofactoren voor zwangeren in het lab zijn vooral blootstelling aan ioniserende straling, chemische stoffen en biologische agentia (zoals CMV, Toxoplasma

parasiet of Hepatitis B virus). Daarnaast is het ook opletten met DNA-bindende stoffen, die bijvoorbeeld gebruikt worden bij PCR.

Het is vooral van belang dat je veilig werkt, en aan alle voorschriften voldoet. Dus bijvoorbeeld: werk je met organische oplosmiddelen op een werkplek die veilig is, dan is een verhoogd risico op afwijkingen weg. Dan is een lab niet gevaarlijker dan andere werkplekken. Mochten de werkzaamheden van de lab medewerkster die zwanger is, of een zwangerschapswens heeft, gevaarlijk zijn voor haar of haar ongeboren kind, dan mag zij dat werk weigeren en daarvoor advies vragen bij de bedrijfsarts.

N.B.: Ook mannen kunnen risico lopen: er is kans op genetische schade bij het kind als gevolg van het werken met mutagene of genotoxische stoffen en straling!

Op internet is veel informatie te vinden die je verder kan helpen. Zoals bijvoorbeeld de volgende websites: <http://www.fenelab.nl/publicaties/arbocatalogus/reprotoxische-stoffen/oplossingen-zwangerschap/#wat-te-doen-als> http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Z/Zwangerschap_en_werk

Wil je niet alles overtypen, google dan op 'zwangerschap laboratorium' en je krijgt als eerste bovenstaande websites te zien.

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

Aanmelding NVML cursussen geopend:

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

	Sluiting inschrijving	Cursusdata
Stagebegeleiding (B)	10 april	donderdag 17, 24, 31 mei, 5 juli
Stollingsdiagnostiek	17 april	dinsdag 29 mei en 5 juni
Statistiek voor analisten (Pilot, i.s.m. RadboudUMC)	7 mei	Donderdag 24 mei, 14 en 28 juni
Theorie en kliniek van Immuno-assays blok I	2 oktober	donderdag 8, 15, 22 oktober, examen 13 december

Opleidingen

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Cursussen, post-hbo en maatwerk-opleidingen Life Sciences

Titel: Toegepaste Microbiële Genomics
Start: 12 april 2018 (4 bijeenkomsten van 9.30 – 16.30 uur)
Kosten: € 1.910,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Malariadiagnostiek
Datum: 17 april 2018 (9.30 – 17.00 uur)
Kosten: € 492,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Workshop Presenteren
Datum: 17 april 2018 (9.30 – 17.00 uur)
Kosten: € 484,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Labmanagement - Communicatie
Start: 24 april 2018 (4 bijeenkomsten van 9.00 – 13.00 uur)
Kosten: € 967,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Labmanagement - Projectmanagement
Start: 24 april 2018 (4 bijeenkomsten van 14.00 – 18.00 uur)
Kosten: € 967,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Basispracticum Laboratoriumvaardigheden
Start: 15 mei 2018 (6 bijeenkomsten van 10.00 – 18.00 uur)
Kosten: € 1.276,-
Locatie: Nijmegen

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

Hogeschool Leiden

Centrum Bioscience en Diagnostiek

Titel: Kwaliteitsaspecten en troubleshooting bij PCR-technologie
Data: 7, 14 en 28 mei 2018
Inschrijven vóór: 16 april 2018
Cursusprijs: € 1.245,-

Titel: Workshop primer en probe design
Data: 12 en 13 juni 2018
 Deze cursus gaat door, na-inschrijving is mogelijk tot 29 mei 2018
Cursusprijs: € 800,-

Titel: Workshop Analyse van next generation sequencing (NGS) data
Data: 22 en 23 mei 2018
 Deze cursus gaat door, na-inschrijving is mogelijk tot 8 mei 2018
Cursusprijs: € 860,-

Titel: Praktijkcursus Bloedcel-morfologie van normale tot bijzondere bloedbeelden
Data: 7, 14 en 21 juni 2018
Inschrijven vóór: 26 april 2018
Cursusprijs: € 555,- (bij inschrijving voor 29 maart 2018 € 505,-)

Titel: Professionele communicatie in het lab
Data: 24, 25 mei en 22 juni 2018
Inschrijven vóór: 26 april 2018
Cursusprijs: € 910,-

Titel: Hematologie
Data: 4, 11, 18, 25 september, 2, 9, 30 oktober en 6 november 2018
Inschrijven vóór: 24 juli 2018
Cursusprijs: €1.515,- (bij inschrijving vóór 26 juni 2018 € 1.380,-)

Titel: Pathologie
Data: 14, 28 september, 12 oktober, 2, 16, 30 november 2018
Inschrijven vóór: 3 augustus 2018
Cursusprijs: € 2.110,- (bij inschrijving vóór 6 juli 2018 € 1920,-)

Titel: Workshop NGS in de microbiologie
Datum: 17 september 2018
Inschrijven voor: 6 augustus 2018
Cursusprijs: € 520,- (bij inschrijving vóór 9 juli 2018 € 470,-)

Titel: Macroscopie van de huid
Data: 18 september en 13 november 2018
 Deze cursus gaat door, na-inschrijving is mogelijk tot 3 september 2018
Cursusprijs: € 815,- (bij inschrijving voor 10 juli 2018 € 775,-)

Titel: Basiscursus moleculaire biologie
Data: 20, 27 september, 4, 11 oktober, 1 en 8 november 2018
Inschrijven voor: 9 augustus 2018
Cursusprijs: € 1.450,- (bij inschrijving vóór 12 juli 2018 € 1.320,-)

Raadpleeg onze website voor meer informatie en inschrijfformulieren. U kunt hier tevens informatie over onze maatwerktrajecten vinden. Website: <http://cbd.hsleiden.nl>, tel: 071-518 87 53, fax: 071-518 84 15, e-mail: cbd@hsleiden.nl.

CONGRES 'Transport biologische materialen, zo doen we dat...'

11 oktober 2018 in Congrescentrum de Eenhoorn Amersfoort

Inhoud geschikt voor alle disciplines
Programma en aanmelding vanaf
10 april op de NVML-website:
www.nvml.nl

Hogeschool Utrecht

*Institute for Life Sciences & Chemistry,
Heidelberglaan 7, Utrecht*

Cursus: **Tools voor verslaglegging**

Data: 17 en 31 mei 2018.

Omvang: 2 bijeenkomsten van 16.30 tot 19.45 uur

Kosten: € 475,- (vrij van BTW)

Cursus: **Proefdierkunde HBO
Biotechnicus**

Startdatum: In overleg met cursusleider in september of februari

Omvang: De cursus Proefdierkunde bestaat uit 2 theorievakken en 2 praktijkvakken en een stageperiode. De vakken vinden gedurende één semester plaats. Minimaal 1148 studiebelastingen.

Kosten: € 3.400,- (vrij van BTW)

Cursus: **Antibiotica en resistentie - vernieuwd programma-**

Data: 18 oktober, 1 en 8 november 2018

Omvang: 3 bijeenkomsten van 9.30 tot 16.30 uur

Kosten: € 1350,- (vrij van BTW)

Kijk op onze website www.ilc.hu.nl en u vindt onder Leven Lang Leren het volledige cursusaanbod of kies voor keuze-modules uit het bacheloronderwijs.

Wilt u de opleidingsbehoefte binnen uw organisatie in huis en op maat invullen, dan kunt u contact opnemen met onze adviseur Barbara Jerusalem via barbara.jerusalem@hu.nl.

Atheneaeum-Polak & van Gennep De Microbemens, Remco Kort € 19,99



Het belang van het onzichtbare leven. Dat is wat de auteur ons met dit boek duidelijk wil maken. Bij microben, bacteriën en micro-organismen trekken veel mensen meteen een vies gezicht. Die moeten uitgeroeid worden want daar word je ziek van is het devies. Dus aan de slag met antibiotica en ontsmettingsmiddelen om die kleine onzichtbare monstertjes uit te schakelen. Maar... is dat echt wat je wilt? Micro-organismen (microben) waaronder bacteriën en schimmels zijn namelijk essentieel voor onze gezondheid. Vanaf onze geboorte tot onze dood zijn microben van "levensbelang". De ééncelligen zijn onder andere van invloed op de eetlust en de hormoonbalans. Tevens helpen zij bij de afweer van schadelijke indringers. Hoe schoner wij proberen te leven hoe meer schadelijke micro-organismen de kans hebben ons lichaam binnen te dringen.

Persoonlijk denk ik altijd terug aan het verhaal wat ik ooit gehoord heb over een zwerver die jaren lang op straat heeft geleefd. De man was vies en vuil maar nadat hij van straat werd gehaald, schoon werd geboend, in schone kleren werd gehesen en in een schone omgeving werd geplaatst, werd hij ziek en overleed korte tijd later. Dit is een extreem voorbeeld maar in essentie precies wat dit boek duidelijk probeert te maken, té schoon is niet goed.

In dit boek wordt de bouw en fysiologie van micro-organismen uitgelegd, hoe ze in ons lichaam functioneren en waar. Zelfs onze levensstijl (meditatie!) heeft invloed op de samenstelling van onze darmflora. Het boek is rijk geïllustreerd en heeft een verklarende woordenlijst. Door middel van onderzoeken, methodes en denkwijzen neemt de auteur je mee in de fascinerende wereld van onzichtbare, soms gevaarlijke maar zeer nuttige levensvormen die microben heten.

Anke van Bruggen

Rectificatie

In VAPvisie 1 is bij de casus 'De primaire tumor is nooit gevonden' abusievelijk de verkeerde auteur gezet. Dit moet zijn **Alyssa Ronner en Hilga Ballast**. Onze welgemeende excuus hiervoor.

Redactie VAPvisie



Verschijningsdata 2018

Nummer	deadline artikelen	deadline advertenties	verschijningsdatum
VAPvisie 01-2018	12 januari	19 januari	16 februari
VAPvisie 02-2018*	1 maart	15 maart	14 april
VAPvisie 03-2018	18 mei	25 mei	15 juni
VAPvisie 04-2018	13 juli	20 juli	10 augustus
VAPvisie 05-2018	14 september	21 september	12 oktober
VAPvisie 06-2018	16 november	23 november	14 december

*gezamenlijk magazine VAPvisie en Analyse

Agenda NVML

April

17	NVML-cursus Beenmergdiagnostiek in de dagelijkse praktijk	Utrecht
18	NVML-cursus Hematologie voor gevorderden	Utrecht
18	WHAMM - besloten ISO bijeenkomst over lastige normelementen	Info bureau NVML
19	Start NVML-cursus Meewerkend leidinggevende plus (B)	Utrecht
24	Congres Kwaliteit	Amersfoort
24	ALV	Amersfoort

Mei

17	start NVML-cursus Stagebegeleiding (B)	Utrecht
24	start NVML-cursus Malariadiagnostiek	Rotterdam
24	start NVML-cursus Statistiek voor analisten NIEUW!	Nijmegen
29	start NVML-cursus Stollingsdiagnostiek	Utrecht

Juni

19-22	Maastricht Pathology 2018	Maastricht
-------	---------------------------	------------

September

18	start NVML-cursus Stagebegeleiding (C)	Utrecht
27	start NVML-cursus Invloedrijk communiceren	Utrecht
27	symposium Fertilititeit	Amersfoort

Oktober

9	start NVML-cursus Meewerkend Leidinggevende plus	Utrecht
10	WHAMM - besloten ISO bijeenkomst over lastige normelementen	Info bureau NVML
30	NVML-cursus Incidentanalyse	Utrecht

Agenda VAP activiteiten

Deze activiteiten zijn alleen toegankelijk voor VAPleden

13 april 2018	Dag van de Pathologie, Van der Valk Veenendaal
17 en 24 mei 2018	2 Daagse Mohscursus. http://www.alsavans.nl
4 oktober 2018	WHT dag, blaas en nieren. NCB Nieuwegein.
3 november 2018	Pathasdag, Cursus- en vergadercentrum Domstad, Koningsbergerstraat 9 te Utrecht.
6 en 7 november 2018	Najaarscongres WIHC, Onderwerp Lymfoompathologie
Januari 2019	VAP/NVML congres

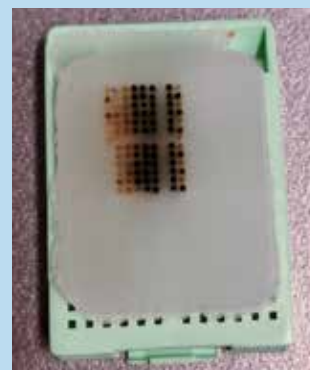
Agenda overige activiteiten

Deze activiteiten worden niet door de VAP georganiseerd

19 april 2018	FHI – FEDERATIECONGRES technologiebranches Sociëteit De Witte, Den Haag. www.fhi.nl
23 en 24 mei 2018	Advanced Teaching Course in Clinical Cytology RENEWED
10 – 13 juni 2018	41e Europese Cytologie Congres, Madrid). http://www.cytology2018.com/ Belangstellenden kunnen op 10 juni 2018 ter plaatse deelnemen aan het QUATE examen. Hiervoor moet vóór 16 april 2018 worden ingeschreven.

Om de agenda up to date te houden moeten data en gegevens tijdig doorgegeven worden aan de redactie. De redactie is niet verantwoordelijk voor de juistheid van de aangeleverde data en gegevens.

Wat is het?



In VAPvisie 1 2018 stond een detail-opname van een TMA-blokje. TMA staat voor Tissue Multi Array. Door de TMA-techniek is het mogelijk om van een grote hoeveelheid verschillende onderzoeksmoesters (paraffineblokkjes) testen uit te voeren met een minimale hoeveelheid coupes. Met een holle naald (0.6 mm dik) worden kleine ponsjes uit het weefselmonster dat in het paraffineblokje zit genomen en die cilinders worden weer geplaatst in een 'ontvanger' blokje. Uiteindelijk kan het ontvangerblokje, tientallen tot honderden kleine weefsel samples bevatten. Als van het TMA-blokje een coupe wordt gesneden voor immunologische kleuring (of histochemische kleuring) kan met een kleine hoeveelheid antilichaam alle monsters die in de coupe van het TMA-blokje zitten, worden gekleurd. En omdat alle samples op 1 glaasje zitten is de hele procedure voor alle monsters gelijk, waardoor technische verschillen worden uitgesloten.

Uit de juiste oplossingen is Antoine Veringa getrokken als winnaar. De cadeaubon van € 15,- kan je tegemoet zien. De 'Wat is het?' uit Analyse 1 is niet geraden.

De nieuwe opgave is iets dat op veel laboratorium bijna onmisbaar is geworden al zijn er tegenwoordig al modernere versies voor handen. Het zijn de knoppen van..... Ze zijn ook wel in andere kleuren verkrijgbaar.



NVML

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. U ontvangt hiervan een bevestiging binnen 10 werkdagen. Omdat niet al het communicatieverkeer probleemloos verloopt, adviseren wij u bij het uitblijven van de bevestiging telefonisch contact op te nemen met het bureau van de NVML.

Bestuur

Voorzitter

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

Penningmeester

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

Secretaris/vicevoorzitter

mw. E.C. Liesting, afdeling Speciële Klinische Chemie en Hematologie, UMC Utrecht

Leden

dhr. B. Klein Brink, Manager Histopathologie, Symbiant
mw. H. Duijn, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam

Adviseurs

- Prof. dr. R. de Jonge, Amsterdam, klinisch chemicus
- dr. J.G. Kusters, Utrecht, medisch moleculair microbioloog

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit/Landelijk Kwaliteitsnetwerk (LKN)

Contactpersoon: Petra Melsen

Commissie Nascholing

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

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

Commissie Preanalyse

Contactpersoon: Hester Duijn, Kor Kooi

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en Jenny Schoemaker, bureau NVML.
Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN) Contactpersoon Sandra Versluis

POCT werkgroep

Contactpersoon: Jan van der Kolk

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

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. E. Liesting, Speciele Klinische Chemie en Haematologie, UMC Utrecht, Utrecht

mw. R. Blom, bureaumedewerker NVML

mw. I. Linde, Infectieziekten, GGD, Amsterdam

dhr. R. Lindenberg, Algemeen Medisch Laboratorium (AML), Antwerpen

mw. dr. W.W.J. van de Sande, Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

mw. L. Lauppe, Nova College, Beverwijk

mw. A. Edel, Pathologie,

Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

Druk

BDU

Advertentie-exploitatie

Business Service Centre

Mw. M. van der Vegt

Tel.: 0572 – 820995 / 0572-348200

e-mail: info@ami-communicatie.nl

Oplage

4100 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2018

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 3: 1 juni 2018

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld over opleidingen) voor Analyse 3 graag uiterlijk 11 mei 2018 tegemoet. Analyse 3 verschijnt op 12 juni 2018 en Analyse 4 op 7 augustus 2018.

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

RIDA[®]GENE – Meer dan een PCR test

Flexibel:

gevalideerd voor een breed scala aan manuele en geautomatiseerde extractiemethoden; kan uitgevoerd worden op meest gebruikelijke real-time PCR instrumenten – vele studies beschikbaar

Compleet:

bevat alle benodigde componenten – geen extra kosten

Validated:

CE gemarkeerd en QCMD (externe kwaliteitsevaluatie) deelname

Specifiek en gevoelig:

real-time PCR met 'Taqman Hydrolysis Probe Technology'

Betrouwbaar:

- inclusief extractiecontrole (Internal Control RNA/ Internal Control DNA) voor de detectie van PCR
- remming en/of monitoren van kwaliteit reagentia
- en efficiëntie van DNA/RNA extractie

Efficiënt:

- Identiek PCR profile voor
- alle DNA en RNA analyses