

Voordrachten

Samenvattingen van de voordrachten tijdens het 58e Congres van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde op 21 en 22 april 2005 te Lunteren

Sessie Analytisch

09.00 - 09.15 uur

Een zelfontwikkelde anti-citrullinebepaling om reumatoïde artritis goedkoop maar gevoeliger aan te tonen

A.K. BOER, R. STUURMAN, G. van der SLUIJS VEER

Klinisch Chemisch Laboratorium, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Inleiding: De systemische auto-immuunziekte reumatoïde artritis (RA) komt voor bij ongeveer 1% van de bevolking en gaat veelal gepaard met verhoogde concentraties auto-antilichamen tegen immunoglobulines (reumafactor) en gecitrullineerde eiwitten (anti-citrulline). Recent onderzoek heeft uitgewezen dat anti-citrullinebepalingen sensitiever en specifiek zijn voor RA dan de reumafactor. Bovendien kan anti-citrulline vaak al jaren voor de klinische manifestatie van RA in het bloed worden aangetoond. Commerciële anti-citrullinebepalingen (zoals CCP2) zijn relatief duur en gebruiken een kunstmatig peptide om de anti-citrulline te immobiliseren. Vandaar dat wij een eigen anti-citrullinebepaling hebben ontwikkeld op basis van 'gecitrullineerd' fibrinogeen.

Methode: De anti-citrullinebepaling bestaat globaal uit een Delfia-assay, waarbij microtiterstrips worden gecoat met gecitrullineerd fibrinogeen om anti-citrulline uit patiëntensera te binden. Na incubatie met europium-gelabelde F(ab')₂-fragmenten tegen IgG wordt de fluorescentie van europium gebruikt om de gebonden anti-citrulline te kwantificeren.

Resultaat: Bij een groep van 150 gedocumenteerde en bewezen RA-patiënten hebben we retrospectief de hoeveelheid reumafactor en anti-citrulline bepaald voorafgaande en gedurende hun behandeling. Bij diagnosestelling had 72% van deze patiënten een verhoogde reumafactor, terwijl anti-citrulline werd aangetoond bij ruim 85% van de patiënten. Daarnaast bleek na behandeling met sulphasalazine de hoeveelheid anti-citrulline beter te correleren met de ziekte-activiteit dan de reumafactor of de bezinking. Bovendien vonden we bij een vergelijking tussen onze anti-citrullinebepaling en een commerciële CCP2-bepaling bij alle CCP2-positieve sera altijd verhoogde anti-citrullineconcentraties.

Conclusie: Ondanks het feit dat onze anti-citrullinebepaling ruim 5 keer goedkoper is dan een commerciële bepaling, heeft onze bepaling een vergelijkbare zo niet betere sensitiviteit voor RA. De hogere gevoeligheid tegen lage kosten maakt onze test een geschikte kandidaat om de reumafactorbepaling voor eerstelijns RA-screening te vervangen.

09.15 - 09.30 uur

Microalbumine!

R.J. SLINGERLAND, G. ten BRINKE, J. SLOOTSTRA, K. MIEDEMA

Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala Klinieken, Zwolle, Nederland

Inleiding: Op dit moment zijn er in Nederland ruim 850.000 diabeten. Albumine in de urine wordt gebruikt om de nierfunctie van diabetespatiënten te volgen. Sinds kort is bekend dat microalbumine zowel in een immuno-reactieve vorm als een immuno-niet-reactieve vorm kan voorkomen. Waarschijnlijk raakt een deel van het albumine beschadigd als het de nier passeert waardoor deze twee vormen ontstaan. De huidige immunoturbidometrische albuminebepalingen

meten naar verwachting alleen de immuno-reactieve vorm en onderschatten daarmee de hoeveelheid albumine in urine van diabeten waardoor microalbuminurie wellicht pas later wordt opgespoord.

Methode: Humaan serumalbuminefractie V (300 mg/l) is bepaald met de immunoturbidometrische bepaling op de Modular (Roche, Almere, NL). 23 urines van diabeten zijn zowel op de Modular als met 'size-exclusion'-(GF-250 analytical HPLC column 4.6 x 250,

Agilent)-HPLC(Jasco, Cremella, IT)-methode bepaald. Deze laatste methode is wel in staat om immuno-niet-reactief albumine te meten.

Resultaat: De hoeveelheid humaan serumalbumin fractie V (Sigma-Aldrich, Zwijndrecht, NL) werd voor slechts 80% teruggevonden met behulp van de immunoturbidometrische bepaling. Waarschijnlijk bestaat fractie V al voor een deel uit immuno-niet-reactief albumine. De vergelijking tussen de immunoturbidometrische bepaling Y (meet alleen immuno-reactief albumine) en de HPLC-bepaling X (beide vormen van

albumine) leverde de volgende lineaire regressie lijn op: $Y=0.69X +0.34$. D.w.z. op een nivo van 30 mg/l albumine vindt de immunoturbidometrische methode slechts 21.4 mg/l albumine in urine van diabeten.

Conclusie: Bovenstaande experimenten maken het aanemelijk dat de huidige immunoturbidometrische bepalingen microalbumine in urine van diabeten onderschat. Hierdoor wordt mogelijk de diagnose nefropathie pas in een te laat stadium gesteld. Mits nefropathie bij diabeten op tijd wordt vastgesteld en behandeld is microalbuminurie als uiting van de nefropathie nog reversibel.

09.30 - 09.45 uur

Multi-gene screen toegepast op cystische fibrose

R.J. SLINGERLAND, A. STRUNK, C. BOS, L.D. DIKKESCHEI

Klinisch Chemisch Laboratorium, Isala Klinieken, Zwolle, Nederland

Inleiding: Cystische fibrose, ook wel taaislijmziekte, is een ernstige aandoening. De ziekte kenmerkt zich door o.a. chronische obstructieve longziekte, aanhoudende longinfectie (vnl. pseudomonas) en pancreas-insufficiëntie of een positieve familiehistorie. Diagnostiek van deze ziekte gebeurde in het verleden vnl. via de inmiddels obsoleete zweetest. Tegenwoordig is DNA-onderzoek de voorkeurstechiek. Tot voor kort werden slechts enkele meest voorkomende mutaties die geassocieerd zijn met CF onderzocht. Dit is een tijdrovende procedure waarbij slechts enkele patiënten in een paar dagen te onderzoeken zijn. Door de introductie van een nieuwe techniek bestaat nu de mogelijkheid om dit onderzoek snel en efficiënt uit te voeren waarbij naar 25 mutaties gekeken wordt. *Methode:* Genomisch DNA is geïsoleerd uit EDTA-materiaal van 402 patiënten met behulp van Qiagen of Gentra kolomtechniek. Genomisch DNA is in een

multiplex-PCR vermeerderd (Ambion, CA, USA) waarna dit materiaal gehybridiseerd is met Luminex-bolletjes en geanalyseerd met behulp van een drieduidige laser op een Luminex flowcytometer (Luminex, Oosterhout, NL).

Resultaat: In totaal zijn 19.296 allelen onderzocht in drie dagen tijd, afkomstig van 402 patiënten. In deze 19.296 allelen is slechts 1 x een extra mutatie gesignaleerd waarop in het verleden niet werd getest. De overige resultaten waren in concordantie met eerder verkregen resultaten uit het verleden.

Conclusie: De hier gepresenteerde nieuwe techniek gebaseerd op een multiplex-PCR voor 25 CF-mutaties gekoppeld aan een detectie met een Luminex-flowcytometer kan de diagnostiek van CF in de toekomst mogelijk erg versnellen en de zweetest mogelijk geheel vervangen. Deze techniek leent zich voor bijvoorbeeld neonatale screeningsprogramma's.

09.45 - 10.00 uur

Newborn screening for sickle cell disease: Comparison of results using cord blood versus blood collected by heel puncture.

J. PRINS¹, X.W. van den TWEEL², H. HEIJBOER², K. BOER³, B. DELZENNE¹, M. PETERS²

Department of Clinical Chemistry¹, Department of Pediatrics², Department of Gynecology³, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Introduction: Neonatal screening makes early diagnosis and appropriate management of infants with sickle cell disease possible before clinical symptoms develop. A procedure known to reduce infant morbidity and mortality. In newborn screening, blood collected by heel puncture is preferred over the at birth amply available cord blood, since the latter is suggested to be prone to maternal contamination.

Methods: Results obtained by HPLC hemoglobin analysis using cord blood were compared to that of blood collected by heel puncture of 36 neonates born to mothers known to have sickle cell trait. In hemoglobin screening using HPLC, unaffected infants will predominantly have fetal hemoglobin (HbF) and

some adult hemoglobin (HbA). Newborns testing positive for the hemoglobinopathy will have HbF and HbS with (in case of heterozygosity for HbS) or without (in case of homozygosity for HbS) HbA.

Results: No significant difference was observed in hemoglobin analysis of cord blood versus blood collected by heel puncture. Six of the 36 newborns appeared to have sickle cell disease (homozygous HbS), 17 had sickle cell trait (heterozygous HbS) and 1 was a carrier of HbC. Obtained results were confirmed by DNA analysis.

Conclusion: Hemoglobin analysis of newborns heterozygous for HbS revealed three major hemoglobin peaks (HbF, HbA and HbS) with in all cases a higher

percentage of HbA as compared to HbS. This suggests that maternal contamination of cord blood of a newborn homozygous for HbS will be noticed due to the resulting reversed proportions of HbA versus

HbS. This study confirms that the at birth amply available cord blood provides a suitable resource of material that can be used in neonatal screening programs for sickle cell disease.

10.00 - 10.15 uur

Hemoglobinopathiën gedetecteerd bij HbA1c-analyse middels HPLC

J. PRINS, B.B. van der MEIJDEN, E.A.W. BLOKLAND, J.P.M. WIELDERS, F. FERNHOUT, R.J. KRAAIJENHAGEN

Klinisch Chemisch Laboratorium, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Inleiding: Vanaf maart 2002 wordt binnen het Meander MC het percentage HbA1c bepaald met behulp van HPLC. Indien bij deze HbA1c-bepaling naast HbA een Hb-variant wordt gezien, of indien het percentage HbF > 3.5 % is, wordt, na overleg met de aanvrager, een dergelijke bevinding door ons nader gekarakteriseerd. Vaak blijft de aanwezigheid van dergelijke hemoglobinopathiën klinisch onopgemerkt maar kan deze wel leiden tot de rapportage van een foutief (verhoogd) percentage HbA1c bij de toegepaste methode.

Methode: Nadere karakterisering vindt in eerste instantie plaats middels Hb-capillaire-elektroforese. Indien hierbij verhoogde percentages HbA2 of HbF (> 3.0 %) of een Hb-variant wordt gezien, vindt sequentieanalyse van de relevante delen van in eerste instantie het β -globinegen, en eventueel de α -globinegen, plaats. De relevante delen van het β -globinegen zijn de promoterregio (nt -307 tot nt +50 t.o.v. de

'cap site'), de 5'-regio (nt -103 tot nt 144 in IVS-II) en/of de 3'-regio (nt 603 in IVS-II tot nt +62 t.o.v. de 3'-UTR). De coderende delen van beide α -globinegenen worden met behulp van één primerpaar geamplificeerd.

Resultaat: De afgelopen jaren is op deze wijze bij 28 individuen een hemoglobinopathie gezien. Bij 27 is sequentie analyse uitgevoerd. Dit resulteerde in de detectie van dragerschap van ondermeer HbD-Los Angeles (12 x), HbS (6x), HbC (2x), β -thalassemie (3x), HbD-Iran (1x), HbJ-Baltimore (1x), HbKorle-Bu en Hb-varianten veroorzaakt door mutaties in het α 2-globinegen (2x).

Conclusie: Nadere karakterisering van bij HbA1c-analyse aangetroffen varianten kan leiden tot de detectie van dragerschap van relevante hemoglobinopathiën en kan daarbij een verklaring geven voor een bij herhaling aantreffen van een (onbegrepen) verhoogd percentage HbA1c.

10.15 - 10.30 uur

The first Dutch family with hereditary hemochromatosis caused by a G320V mutation in the HFE2 gene

A.P. ABBES¹, C. KLOMP¹, J. LAMBERT², H. ENGEL¹

Department of Clinical Chemistry¹, Department of Internal Medicine², Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands

Introduction: Hereditary hemochromatosis is an autosomal recessive disorder of iron metabolism resulting in accumulation of excess iron. The excess iron is deposited in a variety of organs, leading to organ failure and serious illness. Two specific point mutations in the HFE gene (C282Y and H63D) have been described and they are in general the main cause of Hereditary hemochromatosis in the Northern European population. A Dutch family was presented in our hospital with non-HFE related haemochromatosis. The oldest of 3 brothers was symptomatic suffering from hypogonadism, anemia and recurrent infections. All brothers showed very high levels of ferritin (1570, 2934 and 3571 μ g/L) and iron saturation (> 90%) in their second decade of life. Juvenile Hemochromatosis, also called hemochromatosis type 2 and known as an early onset autosomal recessive disorder of iron overload, was suspected. Juvenile Hemochromatosis has been linked previously to the genes HFE2 (Hemojuvelin) or HAMP (hepcidin antimicrobial peptide (HAMP)).

Methods: Screening for a mutation in the HFE, HAMP and Hemojuvelin gene was performed by CEL I heteroduplex mutation detection analysis of PCR products of all exons. When a distinct electrophoretic pattern was observed, the PCR product was sequenced by Primer Dye Cycle sequencing. The identified mutation was confirmed with restriction fragment length polymorphism (RFLP) with the proper restriction enzyme.

Results: In codon 320 of the Hemojuvelin gene a homozygous Gly to Val mutation was observed for all three brothers. Both parents are heterozygous for this mutation. The mutation was confirmed by digestion with Nla IV.

Conclusion: We characterized the first Dutch family with Juvenile Hemochromatosis being caused by a homozygous G320V mutation in the recently described Hemojuvelin gene.

Literature: Papanikolaou et al. Nature Genetics 2004;36, 77-82.

Sessie Klinisch / Bedrijfsvoering

09.00 - 09.15 uur

Detection of potential protein biomarkers with Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry useful in the diagnosis and follow-up of sarcoidosis

J.A.P. BONNS¹, K.W.H. WODZIG¹, M. DRENT², M.P. van DIEIJEN-VISSER¹

Departments of Clinical Chemistry¹ and Respiratory Medicine, Sarcoidosis Management Center², University Hospital Maastricht, The Netherlands

Introduction: Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that primarily affects the lungs and the lymphatic system. In young adults, pulmonary sarcoidosis is the second most common respiratory disease after asthma. The cause of the disorder is still unknown. Sarcoidosis is characterised by its pathological hallmark, the noncaseating granuloma. Till now there is no good marker for both diagnosis and prognosis of sarcoidosis. Aim of the present study is detection of protein biomarkers for the diagnosis of sarcoidosis and to find out if these potential biomarkers can differentiate sarcoidosis from diseases with a similar clinical presentation.

Methods: For the identification of sarcoidosis biomarkers, serum of 40 sarcoidosis patients, 40 patients suffering from extrinsic allergic alveolitis (EAA) or drug-induced pneumonitis and 46 healthy persons were added on weak cation (CM10) exchange Protein Chip arrays. Proteins showing highly significant differences in peak intensity (Mann-Whitney Wilcoxon test) were used for tree-building algorithms to obtain

the best classification models with Ciphergen Patterns software.

Results: In the peptide range three peaks were found to discriminate sarcoidosis from healthy controls (m/z values: 3808 (up-regulation in sarcoidosis), 4277 (down-regulation in sarcoidosis), 8932 (up-regulation in sarcoidosis) which classification percentages (learn set) of 94% and 97% for respectively the sarcoidosis and the control group. A 10-fold cross validation was performed to assess the algorithm's ability to predict between the groups with resulting classification percentages of 91% for sarcoidosis and 90% for healthy controls.

Conclusion: This study acts as a proof-of-principle for the use of SELDI-TOF in the investigation of sarcoidosis. Further research is needed to detect specific biomarkers to discriminate sarcoidosis from EAA or drug-induced pneumonitis and other inflammatory disease, eventually followed by implementation of a quantitative assay.

09.15 - 09.30 uur

Detection of thrombus containing atherosclerotic plaques using Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry (SELDI-TOF-MS) in a histologically confirmed population

E.C.H.J. MICHIELSEN¹, M.M.P.C. DONNERS², M.J.A.P. DAEMEN², K.W.H. WODZIG¹, M.P. van DIEIJEN-VISSER¹, S. HEENEMAN²

Departments of Clinical Chemistry¹ and Pathology², University Hospital Maastricht, The Netherlands

Introduction: Atherosclerosis is a complex, systemic disease of the arteries involving a chronic inflammatory process and accumulation of inflammatory cells, lipids and extracellular matrix in the vascular wall. Several circulating biomarkers have been associated with atherosclerosis, however, none of these has been found to be specific for atherosclerosis and sufficiently sensitive for use in a diagnostic test. In this study we used Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry (SELDI-TOF-MS) in a histologically confirmed population of thrombus containing and stable atherosclerotic plaques to identify a serum proteomic profile to discriminate both groups.

Methods: We performed SELDI-TOF-MS analysis on 21 serum samples collected from 21 patients undergoing carotid or femoral endarterectomy, 10 from patients with a histologically confirmed stable plaque and 11 from patients with a plaque containing a

thrombus. Proteomic profiles were analyzed with CiphergenExpress software.

Results: In a screening experiment four different ProteinChip array types (CM10, Q10, IMAC30-Cu2+ and H50), in combination with different binding buffers were used to determine the most optimal conditions for finding differences between both groups. Based upon the number of significantly different clusters, the metal-binding IMAC30-Cu2+ array in combination with a 0.1 M phosphate buffer was chosen for further analysis. A total of eight clusters were found to be able to discriminate both groups significantly. The cluster at m/z value 4303 was the most significant (p=0.006), being up regulated in the group with a thrombus containing plaque.

Conclusion: Although this was a pilot study, SELDI-TOF-MS serum profiling analysis can be potentially useful in discriminating stable from thrombus containing atherosclerotic plaques in a population at risk.

09.30 - 09.45 uur

A new method allowing complementation analysis of fibroblasts from patients with peroxisome mosaicism and the identification of a frequent mutation in PEX12

J. GOOTJES¹, F. SCHMOHL¹, P.A.W. MOOIJER², C. DEKKER², H. MANDEL³, M. TOPCU⁴, M. HUEMER⁵, M. von SCHUTZ⁶, T. MARQUARDT⁷, J.A. SMEITINK⁸, H.R. WATERHAM², R.J.A. WANDERS^{1,2}

*Clinical Chemistry*¹, *Pediatrics*², *Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands*, *Rambam Medical Centre*³, *Haifa, Israel*, *Hacettepe University School of Medicine*⁴, *Ankara, Turkey*, *Dept. of Pediatrics*⁵, *Feldkirch, Austria*, *Kinderkrankenhaus Auf der Bult*⁶, *Hannover, Germany*, *Kinderheilkunde*⁷, *Munster, Germany*, *University Medical Centre*⁸, *Nijmegen, The Netherlands*

Introduction: The disorders of peroxisome biogenesis (PBDs) show marked clinical and genetic heterogeneity, caused by mutations in one of at least twelve different PEX genes, which code for proteins involved in peroxisome biogenesis. Complementation analysis is an essential step in the identification of the molecular defect in any PBD patient. Mildly affected patients often show a mosaic catalase immunofluorescence pattern with positive and negative cells, which has obstructed complementation analysis so far. The goal of this study was to develop a method allowing complementation analysis in patients with peroxisome mosaicism in fibroblasts, followed by molecular analysis.

Methods: Fibroblasts of PBD patients displaying a mosaic immuno-fluorescent staining of catalase under normal growth conditions were cultured at 40°C and examined by fluorescent microscopy. Subsequently, such cells were used for complementation

analysis at 40°C in order to identify the defected gene. DNA analysis of the implicated gene was performed with standard techniques using fluorescent terminator sequencing.

Results: Growth of fibroblasts at 40°C leads to a remarkable shift in the percentage of catalase negative versus catalase positive cells in fibroblasts from peroxisome mosaicism patients when compared to 37° thus allowing complementation analysis to be done. We have applied this method to a large cohort of peroxisome mosaicism patients and were able to assign 8 patients to CG3 caused by mutations in the PEX12 gene. Interestingly, a single homozygous mutation p.S320F(c.959C>T) was identified in these patients.

Conclusion: We have developed a new method allowing complementation analysis in peroxisome mosaicism patients and identified a frequent mutation in the PEX12 gene.

09.45 - 10.00 uur

Do routine TDM and genotyping have an added value for GP patients treated with psychopharmaca

J. van der WEIDE¹, M.J.M. van WEELDEN², P.A.G.M. de SMET³, J.E. KOOTSTRA-ROS¹

*Laboratory of Clinical Chemistry*¹, *St Jansdal Hospital, Harderwijk, Community Pharmacy/Psychiatric clinic Meerkanten*², *Ermelo, Department of Clinical Pharmacy*³, *Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands*

Introduction: In our psychiatric clinic, TDM and genotyping for cytochrome P450 (CYP) 2C19/2D6 polymorphisms are routinely performed for all patients. This protocol helps to ensure/maintain therapeutic drug levels. Many outpatients taking psychotropic drugs are however treated by their GP. TDM, let alone genotyping, is seldom performed in this setting. Keeping in mind that treatment with these drugs is usually for extended periods of time and that compliance closely correlates with a positive effect of therapy, we felt that also for this specific group of patients TDM/genotyping can be of surplus value. In this study we therefore aimed to extend the TDM and genotyping protocol routinely used in our clinic to outpatients treated with psychotropic drugs.

Methods: Patients treated with antidepressants or antipsychotics participated in this study on a voluntary basis. The GP physicians of the village of

Ermelo all took part in this study. Patients were invited by their GP to draw blood for TDM/genotyping. Test results were discussed by the clinical chemist and pharmacist before advice to the GP was given.

Results: Thus far 275 patients have participated in the trial. 56% had normal serum levels of medication, 12% had an increased serum level and 33% had a level below the therapeutic threshold. Only for 31% no change or advice was given to the GP, all other patients had or were at risk for adverse effects due to drug interactions, high dosing, abnormal genotype or non-compliance.

Conclusion: This pilot study demonstrates that TDM and genotyping for patients treated with psychopharmaca is not only feasible in a first line practice but, considering the number of abnormal serum levels detected, is also advisable.

10.00 - 10.15 uur

Hyperlysinemie type I: effecten op de ureumcyclus en methyleringsreacties!

R.J. SLINGERLAND^{1,2}, J.P.N. RUITER², N. BLAU³, M.R. BAUMGARTNER³, T. COSKUN⁴, B.T. POLL-THE², R.J.A. WANDERS², M. DURAN²

Klinisch Chemisch Laboratorium¹, Isala Klinieken, Zwolle, Academisch Medisch Centrum², Amsterdam, Kinderhospital³, Universiteit Zurich, Zwitserland, Hacettepe Universiteit⁴, Ankara, Turkije

Inleiding: Hyperlysinemie type I is een ernstige metabole aandoening. In de literatuur zijn slechts een twintigtal patienten tot op heden beschreven. Hyperlysinemie type I wordt veroorzaakt door mutaties in het alfa-aminoacidase-semialdehydesynthase (AASS) gen. Zowel de activiteit van het lysine: 2-oxoglutaarreductase en het saccharopinedehydrogenase kunnen verlaagd zijn.

Methode: Wij hebben 4 patiënten gediagnosticeerd afkomstig van drie consanguïne families. Alle patiënten hadden psychomotorische retardatie; hypotonie (3/4) en convulsies (3/4). De 2 patiënten met neonatale insulten hadden tevens microcefalie.

Resultaat: Plasmaalysine varieerde van 602-2029 µmol/l (controles: < 180 µmol/l), terwijl ornithine in lage concentraties aanwezig was (10-20 µmol/l) en arginine in een normale concentratie voorkwam. Beide enzymen die de AASS-reactie katalyseren vertonen in deze patiënten geen activiteit. Het urineaminozurenprofiel vertoonde duidelijk toegenomen

concentraties van homocitrulline en homoarginine. Deze twee stoffen zijn onderdeel van ureumcyclus-gemedieerde reacties. Wij hebben geen bewijs gevonden voor de aanwezigheid van homoargininosuccinaat. Wel vonden we lage concentraties van plasmaguanidinoacetaat dat een intermediair metabooliet is van een belangrijke methyleringsroute in het lichaam. Dit is bevestigd met een analyse van de urine.

Conclusie: Alle hierboven beschreven hyperlysinemie-type-I-patiënten vertonen geen activiteit van de beide enzymen betrokken bij de AASS-reactie. Wij hebben voor het eerst aanwijzingen gevonden voor een alternatieve ureumcyclus, nodig voor de verwerking van lysine. De secundaire effecten van hyperlysinemie type I op methyleringsreacties kunnen mogelijk verantwoordelijk zijn voor de klinische symptomen. Wij beschouwen dit ziektebeeld als ernstig en stellen voor om hyperlysinemie type I op te nemen in neonatale screeningsprogramma's.

10.15 - 10.30 uur

Permanente digitale (bij)scholing van analisten met behulp van het software programma Wintoets

A.C. TEERNSTRA, C.H.M. CLEMENS-DERKINK, R.H. TRIEPELS

Klinisch Chemisch Laboratorium, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Inleiding: Begin 2004 is binnen het laboratorium van Medisch Spectrum Twente een begin gemaakt met een permanent (bij)scholingsprogramma voor analisten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het softwareprogramma Wintoets. Wintoets is een commercieel toetsings- en trainingsprogramma voor het beheren van toetsvragen over gestructureerde leerstof. In onze setting is het programma opgezet om tientallen soorten theoretisch- en praktisch-gerichte toetsvragen, gesorteerd op werkplek, aan te bieden aan analisten.

Methode: Het programma Wintoets is in eerste instantie geïntroduceerd op de afdeling Citolaboratorium en bloedtransfusie (50 medewerkers, 36,5 fte). De Wintoets-databank bevat ruim 1000 vragen verdeeld over alle werkplekken van deze afdeling. Iedere twee maanden wordt er via het netwerk één toets (doorgaans 10 vragen) per werkplek vrijgegeven. Gedurende de testperiode is het maken van de toetsen over de werkplekken waarop de desbetreffende analist werkzaam is min of meer verplicht gesteld. Het maken van additionele toetsen is vrijblij-

vend. Onderlinge discussie, raadplegen van elk studiemedium is toegestaan. Via de uitgebreide statistiekmodule van Wintoets is op grond van de gemiddelde beoordeling en een nauwkeurige foutenanalyse het gemiddelde kennisniveau van de analisten in beeld gebracht.

Resultaat: Over een tijdsbestek van bijna een jaar (zes toetsen per werkplek) is het deelnemerspercentage ruim 95%. Er is een duidelijk stijgende tendens waarneembaar in de gemiddelde eindbeoordeling in een reeks opeenvolgende toetsen. Gespecialiseerde (senior-) analisten scoren doorgaans hoger dan basisanalisten. Part-time werken heeft geen invloed op de score.

Conclusie: De beschreven scholingmethodiek blijkt een zeer gedegen manier om de betrokkenheid van analisten met hun vakgebied te vergroten. Onderlinge discussies en uitwisseling van kennis wordt als zeer positief ervaren. De uiteindelijke doelstelling is hierdoor bereikt. Op korte termijn zal Wintoets laboratoriumbreed worden ingezet.