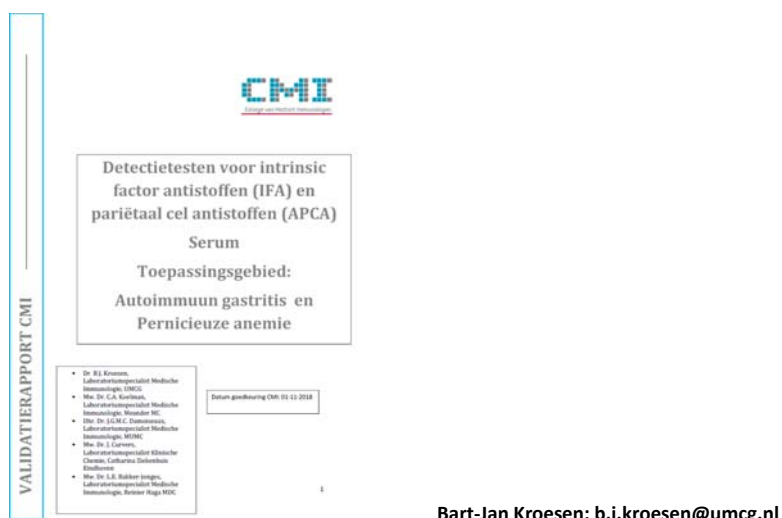


Pariëtaal-Cel-Antistoffen en Intrinsic-Factor-Antistoffen: Een CMI-validatie van huidig beschikbare testen



VALIDATIERAPPORT CMI

CMI
College van Medisch Immunologen

Detectietesten voor intrinsic factor antistoffen (IFA) en pariëtaal cel antistoffen (APCA)
Serum
Toepassingsgebied:
Autoimmuun gastritis en Pernicieuze anemie

- Dr. B.J. Kroesen, Laboratoriumspecialist Medische Immunologie, UMCG
- Mr. Dr. C.A. van der Wal, Laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Middelkerke
- Dr. Dr. J.M.C. Drenth, Laboratoriumspecialist Medische Immunologie, MCHC
- Mr. Dr. J. Carven, Laboratoriumspecialist Klinische Chemie, Laboratoria Interne Geneeskunde, Eindhoven
- Mr. Dr. L.H. Bakker-Jonges, Laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis

Datum goedkeuring CMI: 01-11-2018

Bart-Jan Kroesen: b.j.kroesen@umcg.nl




Laboratory Medicine, UMCG, The Netherlands


- achtergronden bij (autoimmuun) gastritis / pernicieuze anemie
- validatie ELiA APCA en IFA test en vergelijking van deze test met de huidig beschikbare testen


Description of 'Addison's anaemia' in a lecture given to the South London Medical Society in 1849:
the countenance gets pale, the lips, gums, and tongue seem bloodless. . . the disease . . . resists all remedial efforts and sooner or later terminates fatally . . .


"This fatal anemia follows a degenerative disease of the stomach reducing the amount of gastric juice so far that the assimilation of food is rendered wholly inadequate to the wants of the body."


Introductie van de naam Pernicieuze Anemie


T. Addison


A. Flint


A. Biermer


G. Minot & W. Murphy


W. Castle

M. Schwartz
&
J. Irvine

Journal of the American Medical Association 87:470-476, 1926.

Treatment of Pernicious Anemia by a Special Diet^a


George R. Minot and William P. Murphy


The Medical Clinic of Peter Bent Brigham Hospital, Boston, Massachusetts and The Medical Service of the Collis P. Huntington Memorial Hospital, Harvard University, Cambridge, Massachusetts


The special diet [32] was made as palatable as possible and for each day was practically as follows:


1. From 120 to 240 gm and even sometimes more, of cooked calf's or beef liver. An equal quantity of lamb's kidneys was substituted occasionally.


32. Details concerning this diet with sample menus are given in a paper to be published soon in the Boston Medical and Surgical Journal.
33. These changes in the blood and numerous


T. Addison


A. Flint


A. Biermer


G. Minot & W. Murphy

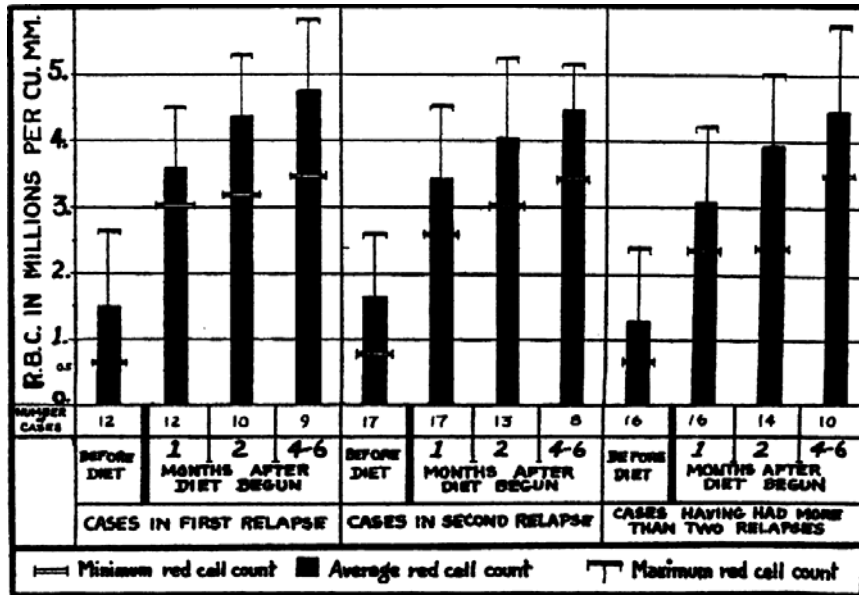

W. Castle

M. Schwartz
&
J. Irvine

Journal of the American Medical Association 87:470-476, 1926.

Treatment of Pernicious Anemia by a Special Diet^a

George R. Minot and William P. Murphy



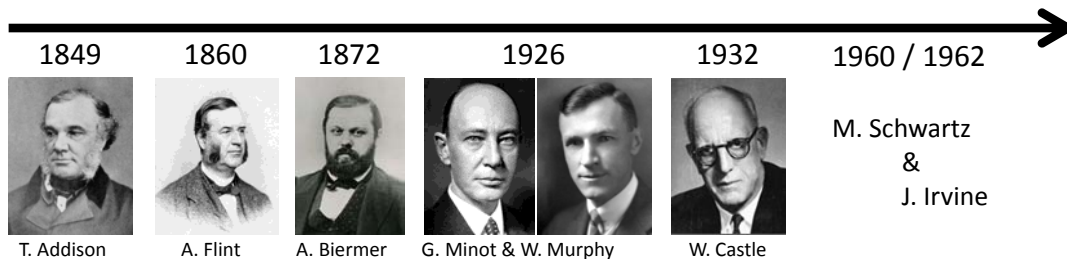
1. CASTLE, W. B., and LOCKE, E. A.: Observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia, Jr. Clin. Investigation, 1928, vi, 2.

N Engl J Med 1932; 207:55-59

THE NATURE OF THE EXTRINSIC FACTOR OF THE DEFICIENCY STATE IN PERNICIOUS ANEMIA AND IN RELATED MACROCYTIC ANEMIAS*

Activation of Yeast Derivatives With Normal Human Gastric Juice

BY MAURICE B. STRAUSS, M.D.† AND WILLIAM B. CASTLE, M.D.†



DECEMBER 10, 1960 THE LANCET 1263

**INTRINSIC FACTOR ANTIBODY
IN SERUM FROM PATIENTS WITH
PERNICIOUS ANÆMIA**

MICHAEL SCHWARTZ
M.D. Copenhagen
MEDICAL DEPARTMENT B AND CENTRAL LABORATORY,
BISPEBJERG HOSPITAL, COPENHAGEN, DENMARK *

454 AUG. 18, 1962 BRITISH MEDICAL JOURNAL

Preliminary Communications

**Immunological Relationship Between
Pernicious Anaemia and Thyroid Disease**

W. J. IRVINE, M.B., M.R.C.P.Ed.
S. H. DAVIES, M.B., Ph.C., M.R.C.P.Ed.
I. W. DELAMORE, M.B., M.R.C.P.Ed.
A. WYNN WILLIAMS, M.D., Ph.D., D.C.P.
Departments of Therapeutics, Medicine, and
Pathology, University of Edinburgh; and
the S.E. Regional Blood Transfusion
Service, Edinburgh.

1849

T. Addison

1860

A. Flint

1872

A. Biermer

1926

G. Minot & W. Murphy

1932

W. Castle

1960 / 1962

M. Schwartz
&
J. Irvine

pariëtaalcellen produceren
- zuur: vertering / ijzer absorptie
- intrinsic factor: vitB12 absorptie

G-cellen produceren
- gastrine: stimuleren maagsap productie pariëtaalcellen
stimuleren histamine productie van ECL cellen

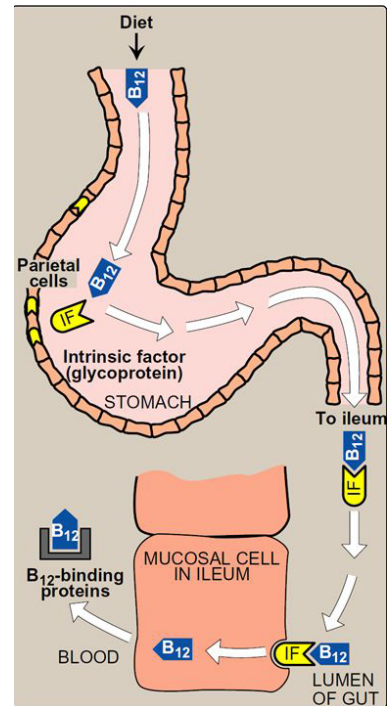
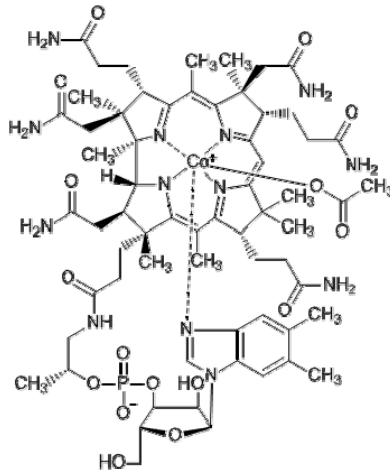
Human stomach

Legend: ⊕ Stimulating effect, ⊖ Inhibitory effect

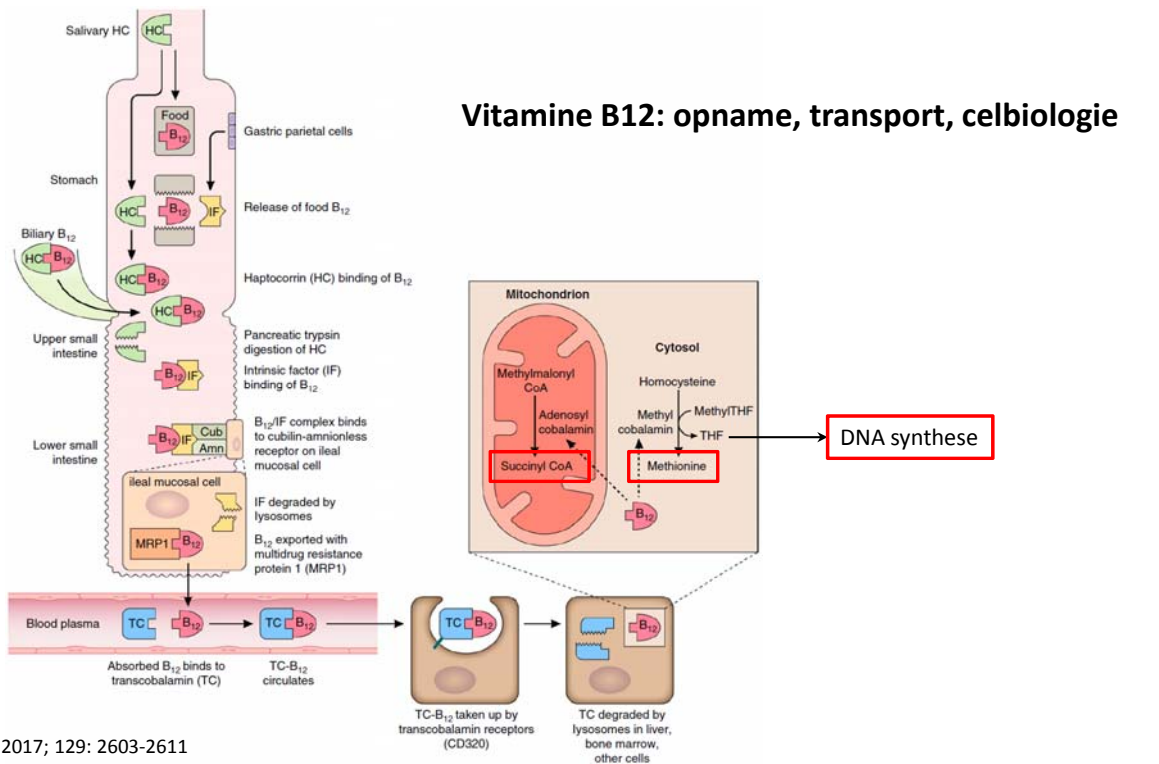
Vitamine B12

Vitamine B12:

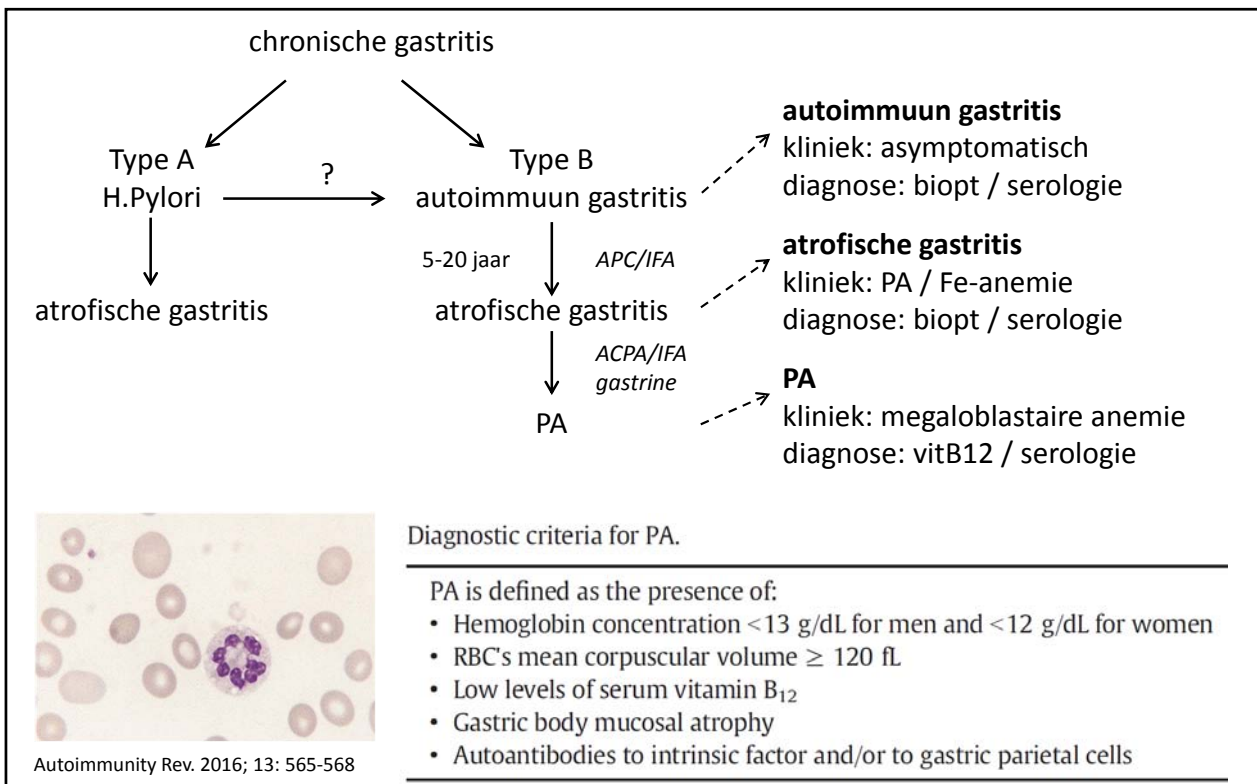
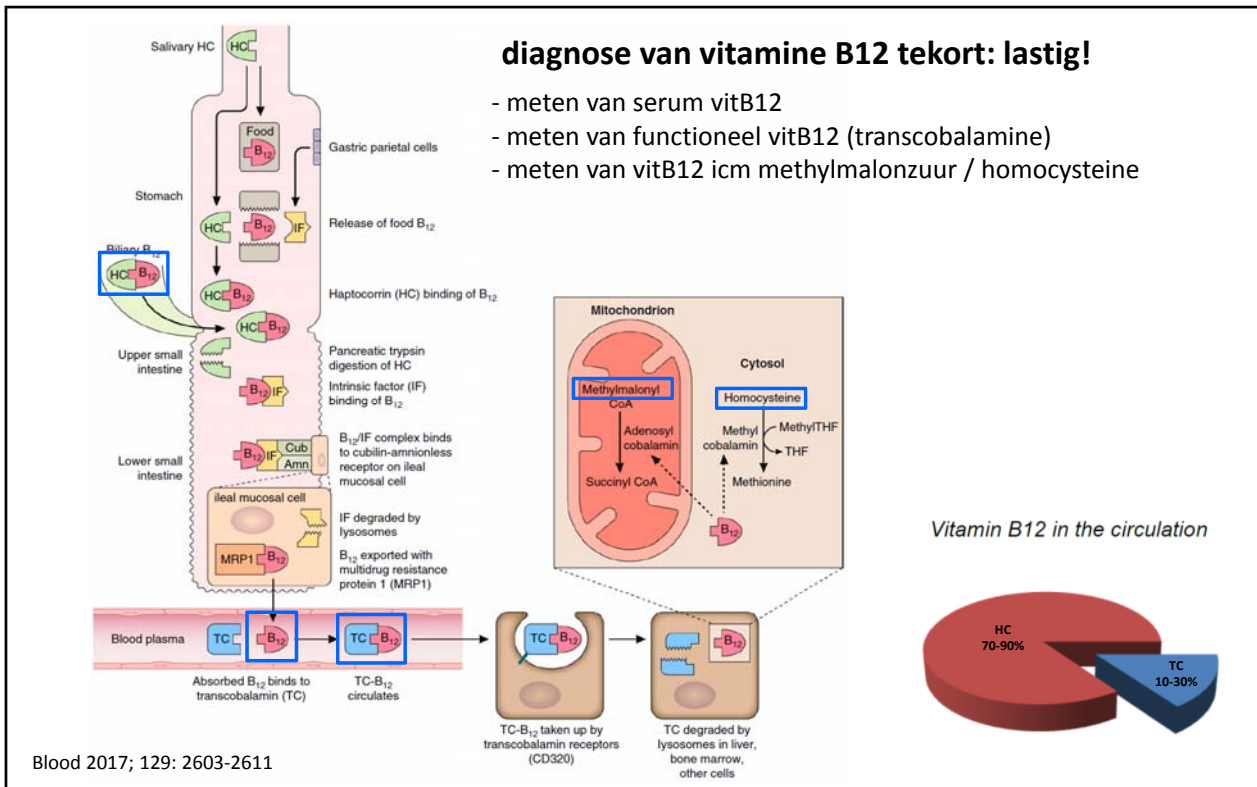
- wateroplosbaar
- vlees en zuivel
- Vit.B12 is essentieel voor:
 - DNA synthese
 - aminozuur metabolisme
 - vetzuurmetabolisme en myeline synthese
- opname van Vit.B12 is afhankelijk van IF
- IF wordt door pariëtaalcellen in de maag geproduceerd

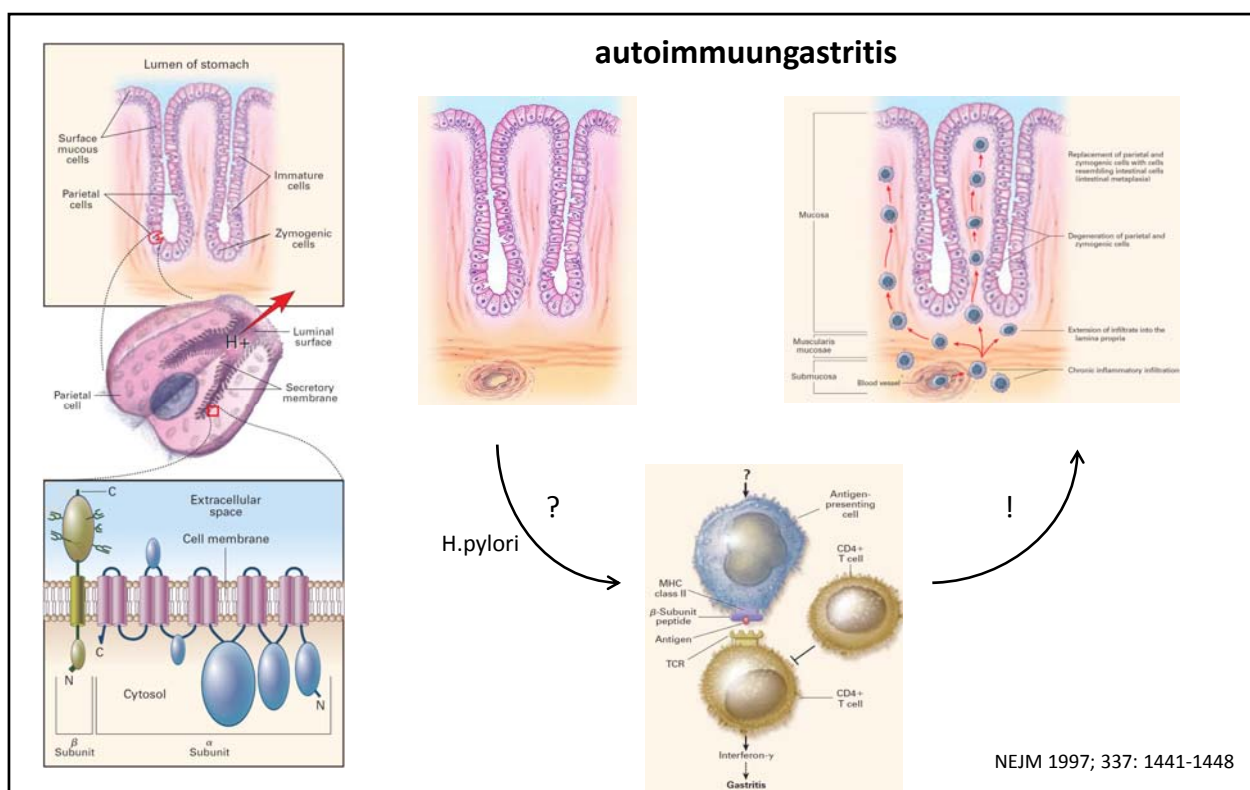


Vitamine B12: opname, transport, celbiologie



Blood 2017; 129: 2603-2611





prevalentie autoimmuun atrofische gastritis / pernicieuze anemie

algemeen:

- veel studies met veel confounding factoren
- prevalentie AIG: 2% - 10%, vnl afhankelijk van leeftijd

autoimmuungastritis / pernicieuze anemie:

- sterke associatie met andere (endocrien-)autoimmuun ziekten
- $F \geq M$
- etniciteit: gelijk verdeeld
- diagnose: vaak niet / onvolledig

pernicieuze anemie:

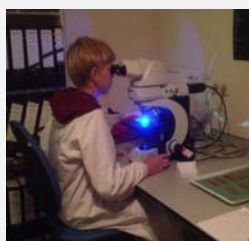
- leeftijd >30 jaar en prevalentie toenemend met leeftijd

eind 2017: initiatief van het CMI om APCA / IFA testen te valideren

achtergrond / samenwerking:

- introductie van een ELiA test voor detectie van APCA / IFA door Thermo Fisher
- verzamelen van sera / samenstellen van cohorten:
UMCG / MMC / MUMC / CZH
- firma's die bereid zijn testen te leveren:
Thermo Fisher / Orgentec / Inova / Euroimmun
- laboratoria die testen uitvoeren:
UMCG / MMC / MUMC / CZH / RH-MDC / Euroimmun (Lübeck)

indirecte immuunfluorescentie



Inova: APCA
Euroimmun: APCA / IFA

ELISA



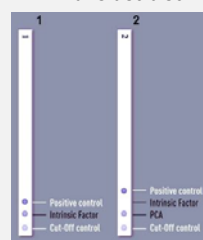
Inova: APCA / IFA
Euroimmun: APCA / IFA

alegria



APCA / IFA

immuno dot blot



BlueDiver: APCA / IFA

Phadia



APCA / IFA

redenen om voor één van deze testen te kiezen

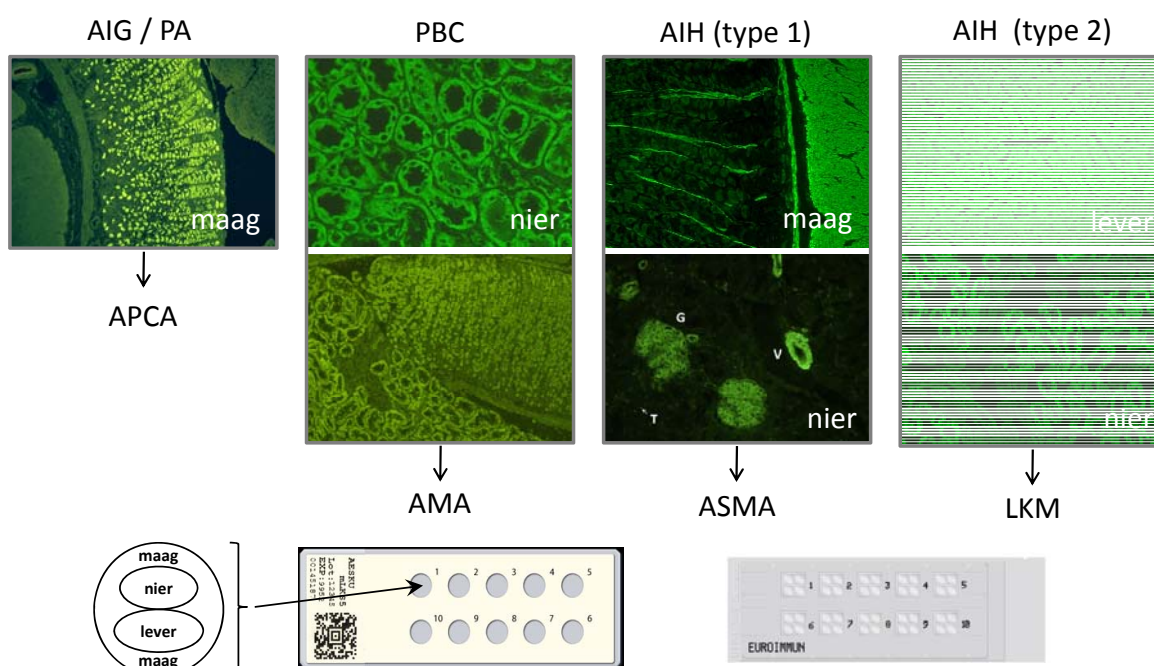
- gevoeligheid en specificiteit ELISA tov indirecte immuun fluorescentie
- combi met andere testen (LKS)
- random acces apparatuur

Parietal cell antibody identified by ELISA is superior to immunofluorescence, rises with age and is associated with intrinsic factor antibody

BAN-HOCK TOH^{1,2}, T KYAW¹, ROBERTA TAYLOR², WENDY POLLOCK², & WOLFGANG SCHLUMBERGER³

Autoimmunity, November 2012; 45(7): 527–532

Indirecte immuun fluorescentie: APCA: lever-nier-maag coupes



karacteristieken van de APCA testen

Test (n=7)	type	range en units	afkap	antigen
Alegria	microstrip	0 - 100 U/ml	10 U/ml	gezuiverd zwijn H ⁺ /K ⁺ -ATPase
BlueDiver	DIA	0 - 100 AU	10 AU	gezuiverd zwijn H ⁺ /K ⁺ -ATPase
Euroimmun	ELISA	berekende ratio	ratio 1	gezuiverd zwijn H ⁺ /K ⁺ -ATPase
Euroimmun	IIF	1:10 - 1:10.000	pos flu at $\geq 1:10$	biochip: maag (rat / aap)
Phadia	ELiA	0,2 - 193 U/ml	10 U/ml	gezuiverd zwijn H ⁺ /K ⁺ -ATPase
Inova	ELISA	U/ml	25 U/ml	gezuiverd zwijn H ⁺ /K ⁺ -ATPase
Inova	IIF	1:20	pos flu at 1:20	lever-nier-maag (rat)

karacteristieken van de IFA testen

Test (n=6)	type	range en units	afkap	antigen
Alegria	microstrip	0 - 100 U/ml	6 U/ml	recombinant humaan IF
BlueDiver	DIA	0 - 100 AU	10 AU	gezuiverd zwijn IF
Euroimmun	ELISA	berekende ratio	ratio 1	gezuiverd zwijn IF
Euroimmun	IIF	1:10 - 1:10.000	pos flu at $\geq 1:10$	gezuiverd zwijn IF
Phadia	ELiA	0,5 - 480 U/ml	10 U/ml	recombinant humaan IF
Inova	ELISA	U/ml	25 U/ml	recombinant humaan IF



Euroimmun-IIF: coated IF-droplets

cohorten

cohort	aard samples	n	aangeleverd door
1	gezond >65 jaar	25	UMCG
2	infectie (HCV / HIV)	20	UMCG
3	APCA/IFA aanvragen (zonder voorselectie)	50	MUMC
4	APCA positief	50	UMCG / MUMC / MMC / CZH
5	IFA positief	50	MMC / MUMC / CZH
totaal		195	

Interpretatie van “juist”

- geen klinisch gevalideerde sera (definitieve diagnose ontbreekt / onvolledig)
 - validatie “beperkt” zich tot een onderlinge vergelijking van testresultaten
 - 1) pos / neg (vertaling van kwantitatief resultaat naar uitslag pos / neg)
 - 2) testkarakteristieken (vergelijking kwantitatieve resultaten)
- ad 1)
- concordantie / Cohen’s kappa obv consensus (hier: >70% overeenkomst in testresultaat)
 - APCA testen: **5 vd 7** testen overeenkomstig resultaat
 - IFA testen: **5 vd 6** testen overeenkomstig resultaat
 - relatieve sensitiviteit / specificiteit obv surrogaat voor klinisch gevalideerd “juist”
 - 100% consensus bij de referentietesten
 - APCA testen: **6 vd 7** testen overeenkomstig resultaat
 - IFA testen: **5 vd 6** testen overeenkomstig resultaat

geïnccludeerd aantal samples voor de berekeningen
(cohorten 1- 5)

APCA	n	IFA	n
consensus (→ concordantie)	175/195 (90%)	consensus (→ concordantie)	180/195 (92%)
5 vd 7 testresultaten zijn overeenkomstig pos/neg		5 vd 6 testresultaten zijn overeenkomstig pos/neg	
“juist” (→ sens. / spec.)	164/195 (84%)	“juist” (→ sens. / spec.)	180/195 (92%)
6 vd 7 testresultaten zijn overeenkomstig pos / neg		5 vd 6 testresultaten zijn overeenkomstig pos/neg	

- consensus gebruikt voor berekening van concordantie en Cohen's kappa
- “juist” / “onjuist” gebruikt voor berekening van (relatieve) sensitiviteit / specificiteit

concordantie en Cohen's Kappa

- concordantie: percentage overeenkomst met consensus
- Cohens kappa: overeenkomst met consensus, gecorrigeerd voor kans

concordantie

Cohen's kappa

concordantie / Cohen's kappa		APCA (overall)	
92,0		consensus	
0,8		pos	neg
Ei-IIF	pos	78	0
	neg	14	83
		92	83
			175

concordantie / Cohen's kappa		APCA (overall)	
98,9		consensus	
1,0		pos	neg
Phadia	pos	90	0
	neg	2	83
		92	83
			175
100,0		consensus	
1,0		pos	neg
QL	pos	92	0
	neg	0	83
		92	83
			175
98,9		consensus	
1,0		pos	neg
Ei-ELISA	pos	92	2
	neg	0	81
		92	83
			175
97,7		consensus	
1,0		pos	neg
Alegria	pos	92	4
	neg	0	79
		92	83
			175
97,7		consensus	
1,0		pos	neg
BlueDiver	pos	88	0
	neg	4	83
		92	83
			175
95,3		consensus	
0,9		pos	neg
Inova-IIF	pos	81	1
	neg	7	82
		88	83
			171
92,0		consensus	
0,8		pos	neg
Ei-IIF	pos	78	0
	neg	14	83
		92	83
			175

concordantie / Cohen's kappa		IFA (overall)	
100,0		consensus	
1,0		pos	neg
Phadia	pos	40	0
	neg	0	140
		40	140
			180
100,0		consensus	
1,0		pos	neg
QL	pos	40	0
	neg	0	140
		40	140
			180
100,0		consensus	
1,0		pos	neg
Ei-ELISA	pos	40	0
	neg	0	140
		40	140
			180
98,9		consensus	
1,0		pos	neg
Alegria	pos	39	1
	neg	1	139
		40	140
			180
96,7		consensus	
0,9		pos	neg
BlueDiver	pos	34	0
	neg	6	140
		40	140
			180
81,1		consensus	
0,6		pos	neg
Ei-IIF	pos	40	34
	neg	0	106
		40	140
			180

“juistheid” resultaten APCA testen

NB referentie testen: 100% concordantie

overall concordantie
 ↑ concordantie met pos. uitslagen
 ↑ concordantie met neg. uitslagen

		100% ref consensus		
		pos	neg	
97,6	100,0			
95,1				
EI-IIF	pos	78	0	78
	neg	4	82	86
		82	82	164

concordantie tov 100% referentie consensus (APCA)				
100,0	100,0	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
Phadia	pos	82	0	82
	neg	0	82	82
		82	82	164
100,0	100,0	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
QuantaLite	pos	82	0	82
	neg	0	82	82
		82	82	164
99,4	98,8	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
EI-ELISA	pos	82	1	83
	neg	0	81	81
		82	82	164
98,2	96,3	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
Alegria	pos	82	3	85
	neg	0	79	79
		82	82	164
97,6	100,0	100% ref consensus		
95,1		pos	neg	
BueDiver	pos	78	0	78
	neg	4	82	86
		82	82	164
98,8	98,8	100% ref consensus		
98,7		pos	neg	
Inova-IIF	pos	78	1	79
	neg	1	80	81
		79	81	160
97,6	100,0	100% ref consensus		
95,1		pos	neg	
EI-IIF	pos	78	0	78
	neg	4	82	86
		82	82	164

relatieve sensitiviteit / specificiteit APCA	
rel. sensitiviteit Phadia	100
rel. specificiteit Phadia	100
rel. sensitiviteit QuantaLite	100
rel. specificiteit QuantaLite	100
rel. sensitiviteit EI-ELISA	100
rel. specificiteit EI-ELISA	99
rel. sensitiviteit Alegria	100
rel. specificiteit Alegria	96
rel. sensitiviteit BlueDiver	95
rel. specificiteit BlueDiver	100
rel. sensitiviteit Inova-IIF	99
rel. specificiteit Inova-IIF	99
rel. sensitiviteit EI-IIF	95
rel. specificiteit EI-IIF	100

“juistheid” resultaten IFA testen

NB referentie testen: 100% concordantie

overall concordantie
 ↑ concordantie met pos. uitslagen
 ↑ concordantie met neg. uitslagen

		100% ref consensus		
		pos	neg	
81,1	75,7			
100,0				
EI-IIF	pos	40	34	74
	neg	0	106	106
		40	140	180

concordantie tov 100% referentie consensus (IFA)				
100,0	100,0	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
Phadia	pos	40	0	40
	neg	0	140	140
		40	140	180
100,0	100,0	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
QuantaLite	pos	40	0	40
	neg	0	140	140
		40	140	180
100,0	100,0	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
EI-ELISA	pos	40	0	40
	neg	0	140	140
		40	140	180
98,9	99,3	100% ref consensus		
97,5		pos	neg	
Alegria	pos	39	1	40
	neg	1	139	140
		40	140	180
96,7	100,0	100% ref consensus		
85,0		pos	neg	
BueDiver	pos	34	0	34
	neg	6	140	146
		40	140	180
81,1	75,7	100% ref consensus		
100,0		pos	neg	
EI-IIF	pos	40	34	74
	neg	0	106	106
		40	140	180

relatieve sensitiviteit / specificiteit IFA	
rel. sensitiviteit Phadia	100
rel. specificiteit Phadia	100
rel. sensitiviteit QuantaLite	100
rel. specificiteit QuantaLite	100
rel. sensitiviteit EI-ELISA	100
rel. specificiteit EI-ELISA	100
rel. sensitiviteit Alegria	98
rel. specificiteit Alegria	99
rel. sensitiviteit BlueDiver	85
rel. specificiteit BlueDiver	100
rel. sensitiviteit EI-IIF	100
rel. specificiteit EI-IIF	76

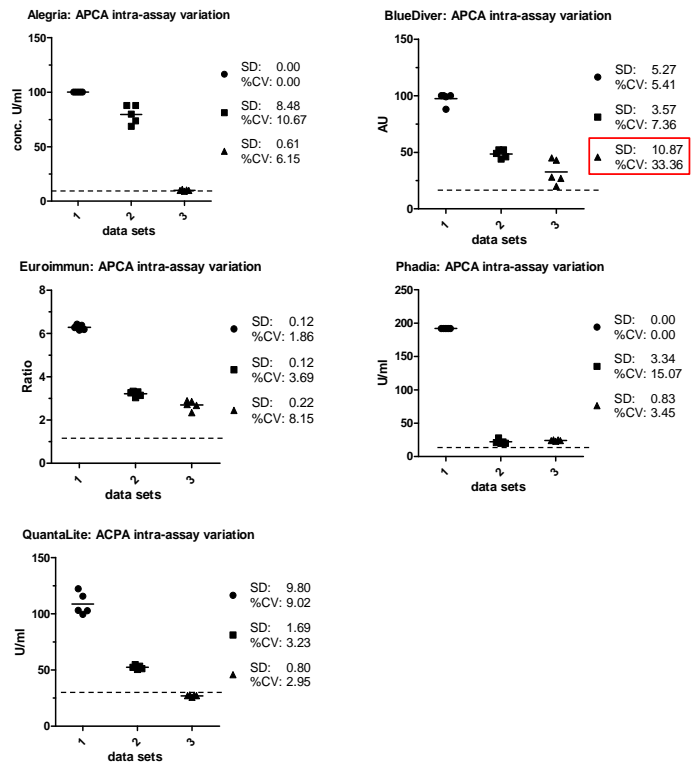
val.-id	APCA								IFA							
	IIF-IN	IIF-EI	ELIA	ELISA (IN)	ELISA (EI)	Alegria	BlueDiver	C	IIF-EI	ELIA	ELISA (IN)	ELISA (EI)	Alegria	BlueDiver	C	
1.5	neg	neg	2,1	15,4	1,6	12,6	0	NC	pos ^{##}	0,8	2,5	0,2	2,3	0	neg	
1.6	neg	neg	4,6	38,5	1,9	50,3	15	NC	pos ^{##}	0,6	2,1	0,2	2,4	0	neg	
1.7	neg ^{##}	neg	9,1	53,7	2,5	98,3	0	NC	pos ^{##}	0,4	2,6	0,2	2,1	0	neg	
1.13	pos	pos	85,0	85,0	5,3	>100	70	pos	pos	1,1	1,9	0,4	2,8	0	neg	
1.16	neg	neg	4,5	38,8	2,3	39,2	24	NC	pos	0,5	3,0	0,1	2,4	0	neg	
1.25	pos	neg	7,7	39,3	2,7	64,7	38	pos	pos ^{##}	0	1,6	0,5	1,2	0	neg	
3.8	pos ^{##}	neg	5,3	32,6	2,3	41,5	11	pos	pos ^{##}	0	1,6	0,3	1,5	0	neg	
3.24	neg	neg	16	63,9	3,7	>100,0	23	pos	pos	0	0,3	0,8	1,5	0	neg	
3.26	neg	neg	4,2	32,1	2,3	46,7	13	NC	pos	0	1,5	0,3	2,2	0	neg	
3.32	neg	neg	9,9	41,2	3,8	69,1	32	NC	pos ^{##}	0	0,8	0,2	1,5	0	neg	
3.45	pos ^{##}	neg	5,3	31,3	2,3	68,8	35	pos	pos	0,6	0,5	0,4	1,3	0	neg	
3.48	pos	pos	25	55,9	3,4	76,3	48	pos	pos	4,8	5,4	0,5	3,6	0	neg	
4.4	pos	pos	90	72,5	5,4	>100	97	pos	pos ^{##}	0	2,8	0,3	1,4	0	neg	
4.6	pos	pos	48	69,5	4,3	>100	66	pos	pos	6,9	16,1	1,0	5,4	0	neg	
4.7	pos	pos	46	62,4	4,4	68,9	64	pos	pos	4,2	14,1	0,6	3,6	0	neg	
4.20	NTB	neg	3,2	22,6	1,8	27,6	9	NC	pos ^{##}	1,1	6,4	0,3	2,5	0	neg	
4.21	pos	pos	29	36,3	3,2	25,4	16	pos	pos	1,3	1,7	0,5	2	0	neg	
4.22	NTB	neg	5,7	33,6	2,1	60,8	12	NC	pos ^{##}	1	2,1	0,3	3,2	0	neg	
4.26	pos	pos	42	53,2	4,4	77,8	29	pos	pos ^{##}	0,8	0,7	0,3	2,1	0	neg	
4.28	NTB	pos ¹	19	61,1	3,9	>100	54	pos	pos ^{##}	0	0,7	0,4	1,4	0	neg	
4.29	neg	neg	9,8	45,6	3,2	>100	52	NC	pos	0	0,8	0,5	1	9	neg	
4.30	neg	neg	7,9	35,0	2,9	>100	40	NC	pos	0	1,0	0,5	1,6	0	neg	
4.33	pos	pos	180	107,3	6,6	>100	99	pos	pos	4,4	7,8	0,4	2,1	0	neg	
4.35	NTB	neg	7,8	43,0	2,9	87,2	39	NC	pos ^{##}	0	0,8	0,4	1,5	0	neg	
4.36	neg	neg	12	36,4	2,9	58,6	28	pos	pos	0	0,4	0,3	2,4	0	neg	
4.40	pos	pos	72	76,5	5,8	>100	80	pos	pos ^{##}	<0,5	0,5	0,2	1,6	0	neg	
4.42	pos	pos	44	64,4	4,2	96,5	54	pos	pos	2,6	8,4	0,4	2,9	0	neg	
5.2	neg	neg	2,4	19,1	1,5	23,7	7	NC	pos ^{##}	1	0,7	0,2	3,1	0	neg	
5.5	pos	pos	>192	99,1	7,0	>100	100	pos	pos	5,3	4,8	0,6	4,2	0	neg	
5.13	NTB	neg	13	58,2	4,1	>100	51	pos	pos	0,8	2,5	0,6	2,7	0	neg	
5.19	neg ^{##}	neg	14	58,0	4,2	>100	63	pos	pos ^{##}	0,8	3,3	0,4	2	7	neg	
5.31	pos	pos	19	50,2	3,9	32,3	18	pos	pos	7,1	1,1	0,3	5,8	0	neg	
5.36	pos	pos	>192	112,2	7,1	>100	100	pos	pos	0,5	1,2	0,9	1,8	0	neg	
5.39	pos	pos	40	65,4	4,8	95,4	39	pos	pos	2,4	10,8	0,5	2,8	0	neg	

EI-IIF-test

- juist positief
- vals positief
- juist negatief
- vals negatief

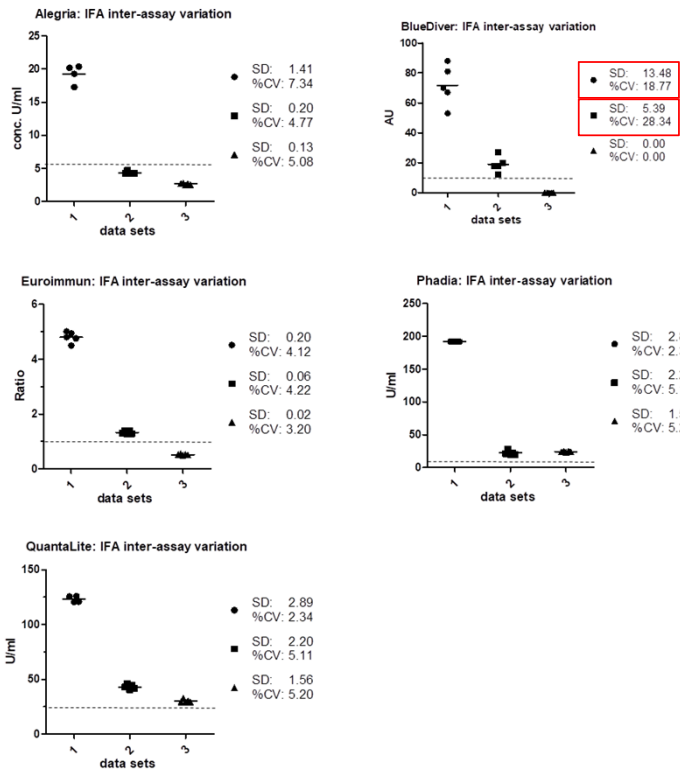
interassay variatie APCA

- sterk, matig, zwak positief serum
- 5 x afzonderlijk testen

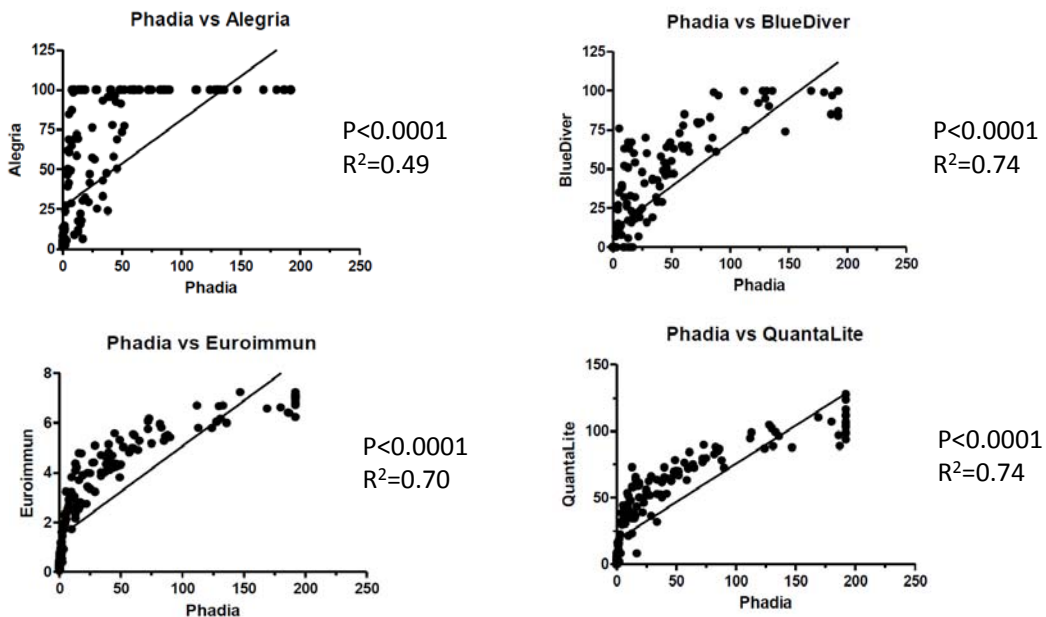


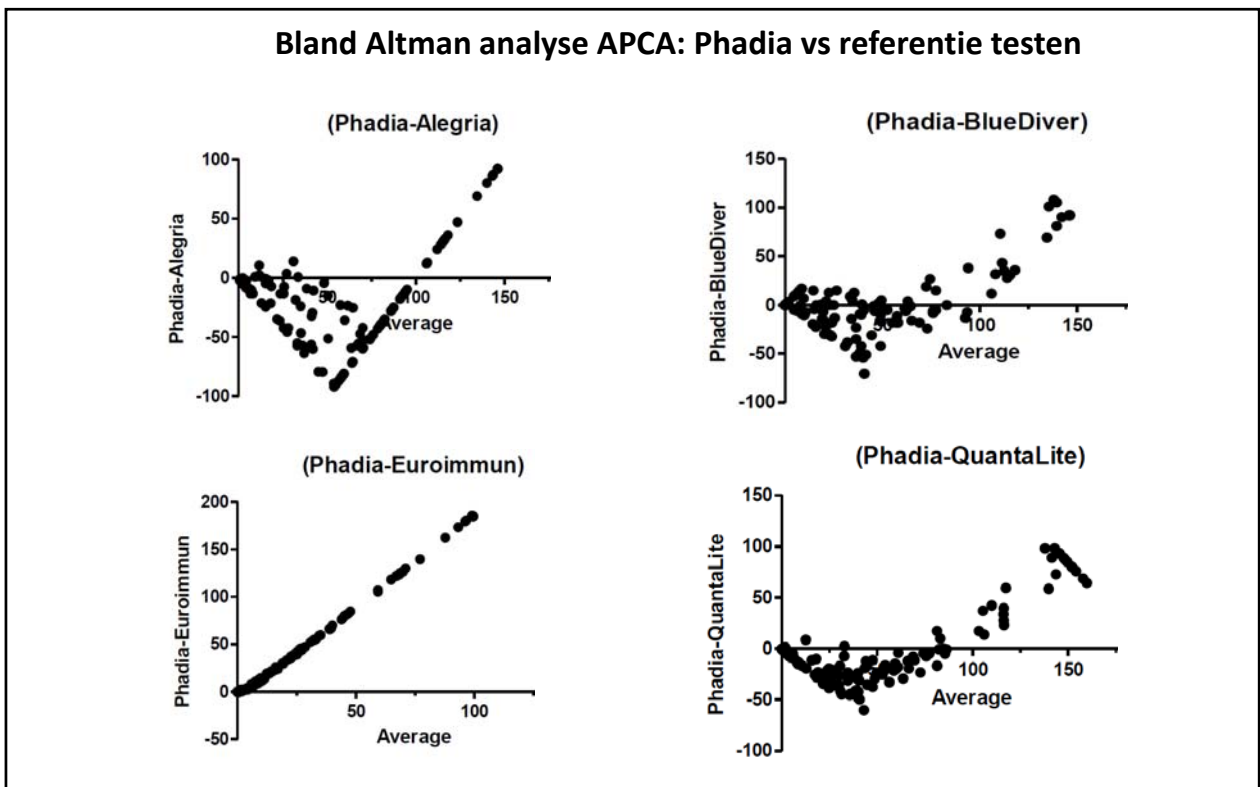
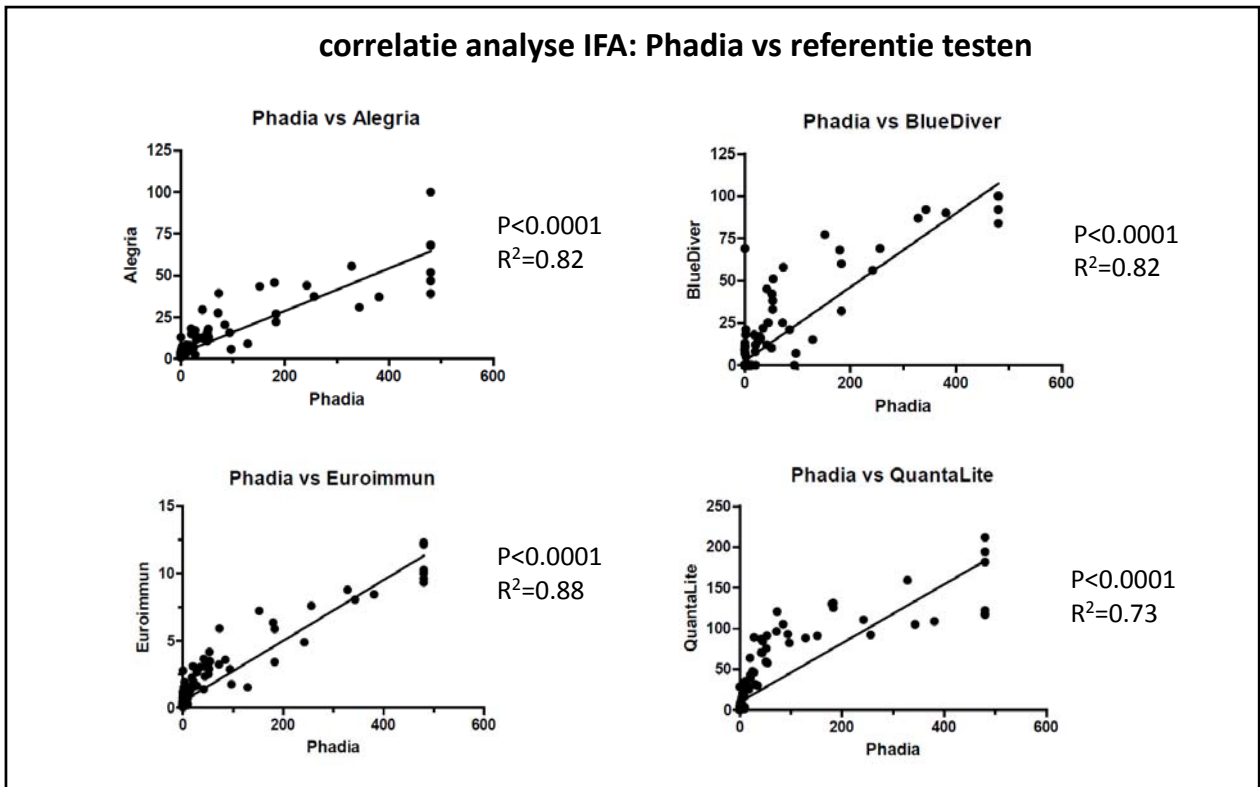
interassay variatie IFA

- sterk, matig, zwak positief serum
- 5 x afzonderlijk testen

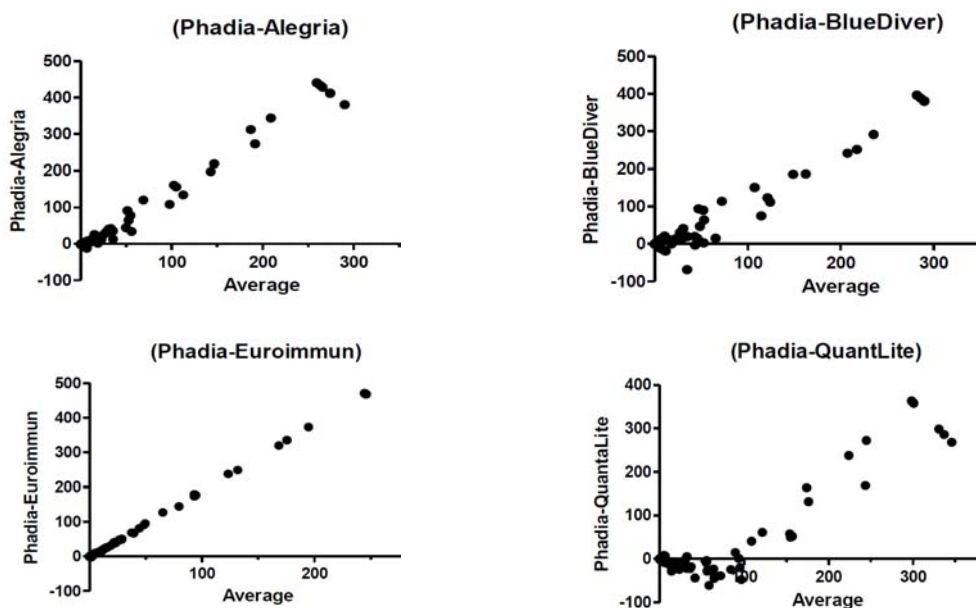


correlatie analyse APCA: Phadia vs referentie testen

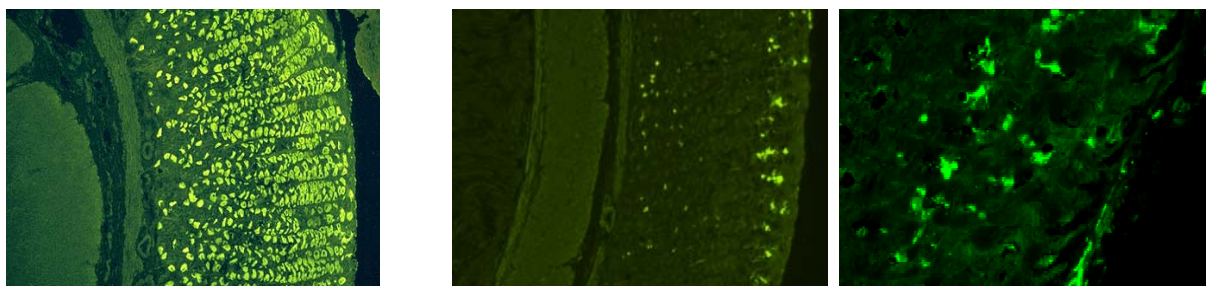




Bland Altman analyse IFA: Phadia vs referentie testen



IIF afwijkende PCA kleuring



blijken (consensus) positief in de solid-phase testen
 → ~4,5% van de positieve sera

val.-id	APCA							C
	IIF-IN	IIF-EI	ELIA	ELISA (IN)	ELISA (EI)	Alegria	BlueDiver	
1.7	neg ^{###}	neg	9,1	53,7	2,5	98,3	0	NC
5.18	neg ^{###}	neg	16	65,7	4,8	>100	67	pos
5.19	neg ^{###}	neg	14	58,0	4,2	>100	63	pos
5.41	neg ^{###}	neg	112	94,7	6,7	>100	100	pos

■ vals negatief ■ juist positief

neg^{###} : enkele cellen pos.

Conclusies (1)

- serum selectie niet obv klinische diagnose
- selectie van positieve sera obv een beperkt aantal testen
- primaire beoordeling op juistheid van het kwalitatieve (pos/neg) resultaat

Conclusies (2)

Algemeen: geen interferentie & lineariteit is uitstekend

APCA testen:

- uitstekende concordantie (Cohen's kappa) met consensus
- uitstekende relatieve sensitiviteit / specificiteit
- goede overeenkomst Alegria / BlueDiver / EI-ELISA / Inova-ELISA / IIF
IIF testen zijn iets minder sensitief (Inova-IIF: NTB / EI-IIF: fout-neg.)
Phadia afwijkende testkarakteristiek

IFA testen:

- uitstekende concordantie (Cohen's kappa) met consensus (behalve EuroImmun-IIF)
- uitstekende relatieve sensitiviteit / specificiteit (behalve BlueDiver en EuroImmun-IIF)
- goede overeenkomst Alegria / EI-ELISA / Inova-ELISA / Phadia
- Euroimmun IIF / BlueDiver testen afwijkend

acknowledgements

Meander MC

Carin Koelman
Hermien van der Meer

Maastricht UMC

Jan Damoiseaux
Kathleen Mallet

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Joyce Curver
Petra Custers

Reinier Haga-MDC

Liesbeth Bakker
Tamara Cieremans

Eurolmmun Lübeck

Christina Seebode
Kai Fechner

UMC Groningen

Bart-Jan Kroesen
Caroline Roozendaal
Jetske Anema