

Hoe snel is een testkit?

Hoe snel is een testkit, of beter gezegd: hoe lang duurt het voordat een testkit wordt ontwikkeld van idee tot marktintroductie? Om antwoord op deze vraag te krijgen, reisde VMT af naar het Duitse Darmstadt waar R-Biopharm vorig jaar haar nieuwe hoofdvestiging in gebruik nam.



Foto: VMT

“Zou het niet aardig zijn om jullie lezers te laten zien wat er allemaal moet gebeuren voordat zij een testkit kunnen gebruiken?” Zo’n aanbod krijgt de redactie niet iedere dag en dus reisden Michael Fijnenberg, die vanuit Zaandijk R-Biopharm in Nederland vertegenwoordigt, en ik enige tijd later af naar Darmstadt. Algemeen directeur en groot aandeelhouder Ralf Dreher is helaas niet aanwezig, divisie manager Food and Feed Doktor Sigrud Haas-Lauterbach neemt hem waar. Uit de powerpoint-presentatie (van Dreher) blijkt dat R-Biopharm in 1988 startte met zes werknemers.

Twee jaar later werd de eerste testkit (voor antibiotica) geïntroduceerd, het jaar daarop nam Dreher via een management buy-out het bedrijf over. Daarna groeide het bedrijf gestaag, zie kader. “Zowel in 2004 als 2005 stond R-Biopharm in de top 50 van de snelst groeiende technologiebedrijven in Duitsland (resp. 17e en 36e, red.)”, vertelt Haas-Lauterbach trots.

Marktonwikkelingen

Haas-Lauterbach ziet de nodige verschuivingen in de markt. “PCR-testen, maar ook testkits voor allergenen en pathogenen zijn groeimarkten. De markt voor GMO-testen is stabiel, die voor antibiotica – door de invoering van LC-MSMS-

‘Jaarlijks produceren we ongeveer 600 lots’

apparatuur in de landen van herkomst – dalend. Verder zien wij het traditionele labwerk steeds meer vervangen worden door veldtesten. Bij allergenen zijn wij marktleider. Behalve dat deze laatste bij afnemers geen hoge investeringen vergen, kunnen deze ook zeer flexibel worden ingezet. Commerciële labs die met LC-MSMS mycotoxinen bepalen, gebruiken lang niet altijd de volledige capaciteit.”

Voor R-Biopharm ziet Haas de komende jaren het meeste perspectief voor allergenentesten (“een aantal nieuwe kits zit-

Veel testkits worden met de hand ingepakt; een controleweger voorkomt dat incomplete kits worden uitgeleverd. Desgewenst ontvangt de klant deze binnen 24 uur.

ten in de pijn”), mycotoxinen (“grote markt die nog niet goed gedekt is”) en biosensoren voor vitaminen. “Maar ook het relatief kleine aandeel van microbiologische testkits biedt nog veel mogelijkheden.” Dergelijke ontwikkelingen, maar ook mate van concurrentie, ontwikkelkosten en dergelijke geven richting aan de R&D-afdeling.

R&D

In het R&D-lab aangekomen, vertelt Doktor Marcus Lacorn, hoofd R&D, dat de meeste tests worden aangestuurd vanuit marketing. “Circa tien tot twintig procent is eigen initiatief.”

Veel testen zijn en worden ontwikkeld op basis van antilichamen. “Vaak zijn die al door universiteiten ontwikkeld en kunnen we die kopen, maar anders ontwikkelen wij die zelf. Het is een afweging van tijd en kosten. Kopen is vaak duur, maar zelf ontwikkelen duurt al gauw drie tot negen maanden.”

Het ontwikkelen van antilichamen gebeurt met behulp van proefdieren. Vaak zijn dat muizen of konijnen, soms schapen of geiten. Deze dieren krijgen meerdere keren (in de regel 5 tot 15 keer, afhankelijk van hoe sterk het proefdier reageert) de lichaamsvreemde stof ingespoten. In de regel duurt het drie tot negen maanden totdat het gehalte aan anti-lichamen in het bloed zo hoog is dat deze commercieel kunnen worden gewonnen.

Een volgende ontwikkelstap is het vinden van twee stoffen, de fixeerder en de marker. Met behulp van de fixeerder wordt het antilichaam op een ondergrond (bijvoorbeeld cup of dipstick) ‘gehecht’. Met de marker wordt het aan de cup of dipstick gehechte allergeen, toxine of micro-organisme, herkenbaar gemaakt, bijvoorbeeld door een lichtsignaal of verkleuring. Hoe meer licht of kleur, des te groter de hoeveelheid van de gezochte stof in de matrix. Klinkt simpel, maar vergt nog altijd één tot zes maanden, afhankelijk van bekendheid met de werkingsmechanismen, maar vooral bekendheid met geschikte stoffen die als fixeerder of marker kunnen dienen. In principe is het werkingsprincipe, zeg maar de kern van de snelle testkit, daarna gereed. Vervolgens testen Lacorn en zijn laboranten het werkingsmechanisme op zo’n 50 tot 60 voedingsmiddelen. “We willen weten of de test in elke matrix werkt”, aldus Lacorn. “In feite ontwikkelen we hier het testprotocol; welke behandelin-

gen moet het monster ondergaan wil het allergeen worden ontdekt. Onvoorspelbaar werk waarbij ervaring veel onnodig werk kan voorkomen. De ontwikkeling van de voorbereidingsstap voor een matrix duurt van twee dagen tot vier weken.”

Een laatste fase is het opschalen naar de productie van veel grotere hoeveelheden testkits. Lacorn: “Het gehele traject van het vinden van een geschikt antilichaam tot uitleveren van de eerste testkit duurt in de regel circa twee jaar.”

Speciaal lab

Eenmaal ontwikkeld en opgeschaald volgt een allesbepalende kwaliteitscontrole. Per matrix worden 20 monsters getest. R-Biopharm streeft bij testen minimaal 95% nauwkeurigheid na, en vaak zelfs 99%. Daarbij wordt ook getest met negatieve monsters. Afhankelijk van de resultaten wordt het minimale detectieniveau vastgesteld dat hoort bij de gewenste nauwkeurigheid. “Met behulp van alternatieve methoden en referentiemonsters verifiëren we dit regelmatig”, vertelt hoofd QA Edda Rohm.

De kwaliteitscontroles van de geproduceerde batches antilichamen, fixeermiddel en marker worden uitgevoerd door een van de drie fulltime laboranten van het zogeheten Anwendung Technik Labor (ATL). Dit Labor controleert ook de kwaliteit van alle grondstoffen (bijvoorbeeld drie leveranciers per grondstof). Dit ATL vormt dus als het ware de schakel tussen R&D en Productie. “Met ingang van de verhuizing naar dit gebouw hebben we besloten dit lab toch als een zelfstandige eenheid te positioneren, zodat dit geheel onafhankelijk zijn werk kan doen”, aldus Rohm.



Marcus Lacorn (l) en Michael Fijnenberg in het R&D lab. Door het raam is de andere vleugel van het gebouw te zien waar testkits voor micro-organismen worden ontwikkeld.

R-Biopharm

R-Biopharm werd in 1988 opgericht door chemieconcern Röhm GmbH Darmstadt. Er werkten toen zes mensen. Twee jaar later werd de eerste testkit (voor antibiotica) op de markt gebracht. In 1991 nam de huidige algemeen directeur Ralf Dreher via een management buy-out het bedrijf over. In 1999 werd gefuseerd met Innova Labor-dagnostik (testkits voor de klinische markt) GmbH. In 2000 werden exclusief de wereldwijde distributierechten verkregen voor de enzymatische testkits (voor o.a. de analyse van suikers, zuren en alcoholen) van Roche Diagnostics. Een jaar later werd Rhône Diagnostics Technologies Ltd (testkits voor mycotoxinen) overgenomen. Eerder dit jaar werden het Deense Reflab (testkits voor allergenen) en het Amerikaanse Trilogy (commercieel laboratorium voor mycotoxine analyses) ingelijfd.

De inmiddels 330 medewerkers behaalden in 2009 een omzet van ruim €70 miljoen (1999: €7 miljoen). Ruim de helft (53%) werd buiten Duitsland gerealiseerd. Het aandeel van de divisie Food & feed is wereldwijd 63%.

Kwaliteitszorg

Voor het op de markt brengen van een nieuwe test worden er eerst drie proefbatches gemaakt. R&D test deze uitgebreid, waarbij nauw wordt samengewerkt met de afdeling Kwaliteit die de kwaliteit van de daaropvolgende batches testkits moet bewaken. Van de eerste duizend testkits controleren zij er drie, daarna gemiddeld 1, op elke 1.000 kits. De stabiliteit van de testkits worden elke twee tot vier maanden na de productiedatum gecontroleerd tot uiterlijk drie maanden na de houdbaarheidsdatum. Telkens worden daarbij drie kits getest; een daarvan wordt een week bij 37°C

Foto: VMT

bewaard. Bij een klacht dienen deze interne kwaliteitsgegevens als basis. Soms blijkt een klacht terecht, maar vaak is een slecht testresultaat terug te voeren op verkeerde bewaaromstandigheden dan wel afwijken van het voorgeschreven testprotocol; vooral gebruik bij bewaartemperaturen (meestal 5°C in plaats van de voorgeschreven kamertemperatuur) komt relatief veel voor.

Per test bepaalt marketing in overleg met R&D en Kwaliteit of een testkit wordt gevalideerd bij bijvoorbeeld het Franse AFNOR, AOAC of Microval. Een dergelijke procedure kost namelijk al gauw €50.000.

“We hebben gemiddeld ongeveer 20 projecten bij food & feed en 20 bij klinische diagnostiek. Als je uitgaat van gemiddeld €100.000 kosten per project, dan praat je al gauw over vier miljoen euro oftewel 5-6% van onze jaaromzet”, licht Ronald Niemeijer toe die verantwoordelijk is voor de internationale marketing. Hoewel de markt vaak vraagt om validatie, relateert hij het belang ervan. “De monstername bepaalt voor wel 50-60% de juistheid van de meting, de nauwkeurigheid van de test zelf hooguit 10%.”

Niemeijer signaleert belangrijke verschuivingen in de vraag. “In de VS zijn de tests voor DON en aflatoxinen absolute ‘runners’, vooral in de graanverwerkende industrie. In Europa is de vraag naar antibioticatests er nog nauwelijks, die is verschoven naar de toeleverende landen, denk aan de garnalenweek in Azië. Verder dicht hij Zuid-Amerika, in het bijzonder Brazilië, veel potentieel toe. In tegenstelling tot Zuid-Afrika komt daar in toenemende mate geld beschikbaar voor het testen op allerlei stoffen.”



Foto: R-Biopharm

Het nieuwe gebouw dat begin vorig in gebruik werd genomen; na zes jaar was R-Biopharm uit het oude pand in Darmstadt gegroeid.

Productie

De productie van de platen met cups (EIA) is opgesplitst in drie fases. Op dag één worden de cups gevuld met een vloeistof met daarin antidiodes of allergenen, de volgende dag wordt de vloeistof er uitgezogen en worden de cups drie, vier keer gespoeld en daarna gevuld met de fixeervloeistof. Op de derde dag wordt de fixeervloeistof uit de cups gezogen en worden de cups samen met een zakje absorber in een aluminium zakje verpakt. “Jaarlijks produceren we ongeveer 600 lots”, vertelt afdelingshoofd Jens Gerard. Onder een lot verstaat hij een aange-

maakte batch die diezelfde dag wordt verwerkt. Dat lijkt weinig voor een bedrijf dat zoveel verschillende testen fabriceert. “Dat klopt, maar via lange houdbaarheidstermijnen van gemiddeld 24 maanden proberen we zo optimaal mogelijk te produceren”, repliceert Gerard. Het vullen van de flesjes met spoelvloeistof en marker gebeurt op drie afvullijnen. De nieuwste lijn die een investering van een half miljoen euro vergde, kan tot 2.000 flesjes per uur van 4 tot 120 ml inhoud vullen en etiketteren.

Inpakken en wegwezen

Medewerkers verpakken alle componenten van een kit in een doosje. Vorig jaar werden in Darmstadt 280.000 kits geproduceerd. Weegcontroles zorgen ervoor dat er geen incomplete doosjes worden uitgeleverd.

De kits worden opgeslagen en verstuurd vanuit het magazijn met maar liefst 770 opslaglocaties. Van daaruit worden in de meeste gevallen de bestelde producten rechtstreeks naar de klant verstuurd. Gerard: “We hebben daarvoor speciale afspraken gemaakt met vervoerders als DHL. Indien gewenst kunnen we klanten binnen 24 uur de door hen bestelde tekstkit leveren.”



Foto: R-Biopharm

R-Biopharm produceert behalve testkits voor micro-organismen (op de foto de RidaScreen SET voor het aantonen van Staphylococcus enterotoxinen) ook kits voor allergenen, vitaminen, gmo's.

Hans Damman