

Klinische chemie: Van Labstraat naar Zorgpad

REDE

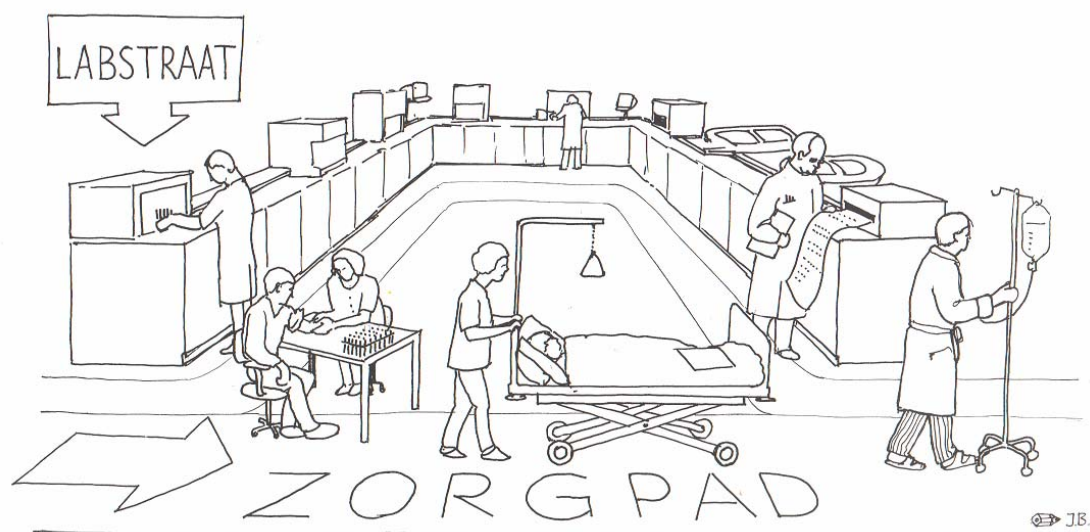
uitgesproken bij
de aanvaarding van het ambt van
gewoon hoogleraar in de Klinische Chemie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam,
op 9 september 2005
door

JAN LINDEMANS

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de voorzitter, Mijne Heren leden van het College van Bestuur van de
Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Mevrouw, Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Dames en heren, medewerkers van de afdeling klinische chemie,
Zeer gewaardeerde familie, collega's, studenten en overige toehoorders,

Inleiding

Klinische chemie heeft betrekking op de veranderingen die ziekte in de samenstelling van lichaamsvloeistoffen als bloed, urine of hersenvloeistof teweegbrengt. Klinisch chemisch onderzoek ondersteunt door het meten van die veranderingen de arts bij het stellen van een diagnose of voorspellen van het verloop van een ziekte. De titel van mijn oratie: “van labstraat naar zorgpad”, brengt tot uitdrukking dat dit klinisch chemisch onderzoek, aangeduid met labstraat, zich niet in het isolement van het laboratorium afspeelt maar juist in nauw contact staat met de patiëntenzorg, het zorgpad.



De uitslag van het diagnostisch laboratoriumonderzoek dient als bruikbare informatie tijdig en begrijpelijk voor de behandelaar op het zorgpad beschikbaar te zijn. Dat “bruikbaar” en “tijdig” in dit verband niet voor iedereen een vanzelfsprekend duo vormen blijkt uit de volgende anekdote:
Enkele jaren geleden werd ik gebeld door een journalist van het televisieprogramma “Willem Wever”. In dit programma kunnen kinderen vragen stellen en de programmamakers gaan dan op zoek naar een antwoord. De journalist legde mij een vraag voor van een jongen van 7 jaar met suikerziekte.

De vraag luidde: *“hoe kan het toch dat, als ik thuis mijn bloedsuikermeter gebruik, ik binnen enkele minuten het resultaat op het schermje kan aflezen en als ik voor controle naar het ziekenhuis moet, de uitslag van datzelfde onderzoekje pas na een week is op te vragen?”*

Misschien vroeg hij zich ook wel af: “wat heb je na een week nog aan die uitslag?”. De patiënt verwacht, net als zijn dokter, dat laboratoriumonderzoek niet alleen juiste informatie oplevert maar dat het resultaat zó snel bekend is, dat het nog te gebruiken is om de behandeling bij te sturen, zoals in dit geval de insulinetoediening of de koolhydraat inname.

Mijn antwoord op de vraag luidde dat wij in het laboratorium een iets ingewikkelder meting doen en dat die ongeveer 20 minuten kost. Tel daarbij op de tijd voor transport van het bloedmonster naar het laboratorium en wat administratieve handelingen en ongeveer één uur later is de uitslag voor de dokter beschikbaar. Maar die is ondertussen een paar patiënten verder en dus wordt de patiënt naar huis gestuurd met de mededeling om over een week nog eens te bellen. Dat is ook praktisch als er tegelijk onderzoeken zijn aangevraagd die wat meer tijd vergen dan een glucosemeting. Het laboratorium brengt een alarmerende testuitslag uiteraard wél meteen onder de aandacht van de arts zodat deze direct contact met de patiënt kan opnemen.

De zorgplektest

Niet alleen voor de patiënt thuis maar ook voor de verpleegkundige die patiënten met suikerziekte in het ziekenhuis verpleegt, kan het gebruik van een glucosemeter praktisch zijn. Voor de patiënt spreken we van een zelftest; in de hand van een verpleegkundige of een dokter spreken we van een Point-of-Care Test, in goed Nederlands vertaald: “Zorgplektest”. Naast de glucosemeter kennen we nog een verscheidenheid aan striptesten waarmee zwangerschap, blaasontsteking of eiwit in de urine kan worden aangetoond. Op de Intensive Care’s staan complete analysesystemen waarop direct pH, bloedgasen, elektrolyten, glucose en lactaat in bloed kunnen worden gemeten. Deze apparatuur wordt door de klinische chemie geïnstalleerd en onderhouden, de medewerkers van de IC worden door ons getraind en wij houden de kwaliteitscontrole in de gaten: een echte verschuiving van de labstraat naar het zorgpad.

De kwaliteit van deze apparatuur is zodanig dat de “lab-leek” betrouwbare resultaten kan produceren. Een lastig punt was lang de vastlegging van deze resultaten in het patiëntendossier. Onze IT-specialisten hebben ervoor gezorgd dat de meeste van deze apparaten nu wél direct online hun resultaten aan de centrale patiënten-database kunnen doorgeven. In het Erasmus MC staan nu op vijf verschillende IC’s zeven bloedgasanalysers geïnstalleerd en verspreid over het gehele ziekenhuis worden circa 30 bloedsuikermeters gebruikt onder ons beheer. Van de bloedgasanalysers kan vanaf het beeldscherm in het laboratorium het correct functioneren van de apparatuur op afstand real time worden gevolgd. Met al deze apparatuur worden inmiddels meer dan 10 000 zorgplektest-metingen per maand verricht, ongeveer 3% van onze totale productie.

Hoever zou de uitbreiding van zorgplektesten doorgaan en is in de nieuwbouw, die wij over vijf jaar gaan betrekken, nog wel een klinisch chemisch laboratorium nodig? Ik denk van wel. Het aantal verschillende bepalingen dat thans langs het zorgpad kan worden uitgevoerd, bedraagt ongeveer 15 en het aantal bepalingsmogelijkheden van het centrale laboratorium ligt in de buurt van de 300. Op grond daarvan zie ik voor de komende tien jaar en verder nog steeds een belangrijke rol voor het laboratorium weggelegd. Belangrijker is de vraag waar de grens van soort en aantal zorgplektesten gelegd moet worden. Zorgplektesten zijn duur, althans veel duurder dan de vergelijkbare bepalingen in het laboratorium. De extra kosten moeten worden gecompenseerd door de mogelijkheid om het zorgproces efficiënter in te richten. Er kan tijd worden bespaard als de arts met de snel beschikbare uitslag meteen medische beslissingen over behandeling of verdere diagnostiek kan nemen. De patiënt hoeft misschien minder vaak terug te komen of kan eerder worden ontslagen. We hebben daar op het moment nog te weinig inzicht in en daar moet meer onderzoek naar gedaan worden.

Voor veel bepalingen geldt dat snellere beschikbaarheid niet leidt tot snellere of efficiëntere behandeling. In die situaties betekent een zorgplektest alleen overdracht van werk van analisten naar verpleegkundigen en daar worden beide niet gelukkiger van. Wij zullen reëel effect op het zorgproces als maatstaf hanteren bij keuzes vóór of tegen zorgplektesten.

Historisch perspectief

De verplaatsing van diagnostiek vanuit het laboratorium naar het zorgpad is ook in historisch perspectief interessant. Immers, eeuwenlang beperkte zich klinische chemie, als je daarvan al zou willen spreken, tot uroscopie:

De lijfarts van Willem van Oranje, Pieter van Foreest,

over uroscopie:

Erasmus MC



“ Het onseker ende
bedrieghelijk oordeel der
wateren”



—HET CONSULT BIJ DEN PIJNSKER— NAAR EEN OUDTYP VAN H. VAN HEEFFEN



het bekijken, ruiken en proeven van urine in aanwezigheid van de patiënt. Hippocrates schreef er al over en ook de alchemist Paracelsus uit de 16^e eeuw. Van deze laatste bestaat een anekdote dat Erasmus hem bezocht voor een medisch advies tijdens een verblijf in Bazel¹. Tot in de loop van de 19^e eeuw heeft diagnostisch onderzoek zich beperkt tot urine of andere excreta. Pas in het eind van de 19^e eeuw breidde het werkterrein zich uit tot het bloed en ontstond behoefte aan echte ziekenhuislaboratoria. Het laboratorium van het oude Rotterdamse Coolsingel ziekenhuis was in die tijd een lichtend voorbeeld van deze nieuwe ontwikkeling. Er vormde zich ook geleidelijk een groep specialisten in laboratoriumdiagnostiek en dit leidde in 1947 tot de oprichting van de Vereniging van klinisch chemici en chemisch klinici, een jaar later omgedoopt in Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie.

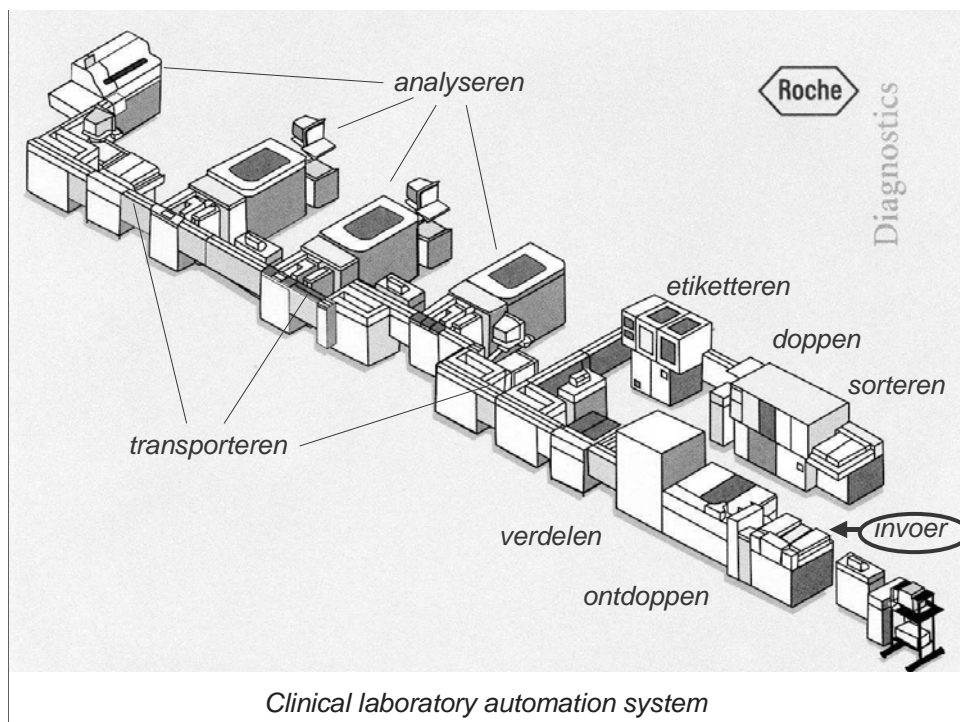
Hippocrates was overigens niet de eerste die over urinediagnostiek schreef. Op een papyrusrol uit de 13^e/14^e eeuw voor Christus treffen we al een voorschrift aan van een test om zwangerschap aan te tonen. Je kunt hier spreken van een S.O.P. avant la lettre. De test beruiste op stimulering van de ontkieming van tarwe door de hormonen in de urine van de zwangere vrouw. Het aardige is dat deze proef in de moderne tijd is getest en nog wel door de Nederlandse arts Kruisinga, die in de Geneeskundige Gids van 1953 beschrijft hoe hij de oorspronkelijke test zo getrouw mogelijk heeft nagedaan². Zijn conclusie uit de experimenten was dat tarwekorrels met urine van zwangeren beslist beter ontkiemden dan met urine van niet-zwangeren, maar dat dit verschil niet spectaculair en niet erg reproduceerbaar was.

De zelftest

Ik keer nog even terug naar mijn anekdote: de jeugdige vragensteller was kennelijk één van de 175 000 Nederlanders die een eigen glucosemeter gebruiken. In ons land heeft één op de drie diabetici zo'n meter. De omzet aan strips is daardoor bijna even groot als de totale omzet aan diagnostica voor de laboratoria; een megamarkt dus, maar wel één die de patiënt helpt bij het zelfmanagement van zijn ziekte. In Nederland gebruiken bovendien ongeveer 11 000 patiënten een mobiele stollingsmeter ter ondersteuning van hun orale antistollingstherapie. Los daarvan is er de vrije markt die al lang de zwangerschapstest kent en nog is uitgebreid met een totaal cholesteroltest, een HDL-cholesteroltest, een PSA-test, een HIV-test, een test voor het onderscheid tussen urine en vruchtwater, een test op het aantonen van bloed in feces en mogelijk nog andere, allemaal bij de drogist te koop of via het Internet te bestellen en thuis te laten bezorgen. Dit verandert niet zozeer het werk van de klinisch chemicus als wel dat van de arts. Die krijgt patiënten op zijn spreekuur die zelfstandig met klinisch-chemische testen aan de slag zijn gegaan en de resultaten daarvan mogelijk niet goed kunnen beoordelen. Een enkel laboratorium in Nederland heeft op die kennelijke behoefte in de bevolking ingespeeld door onder bepaalde voorwaarden aanvragen voor laboratoriumonderzoek van patiënten zelf in behandeling te nemen. Dit is zeker nog controversieel maar heeft het voordeel dat het onderzoek op kwalitatief verantwoorde wijze wordt uitgevoerd.

Automatisering en integratie

Waar komt de term Labstraat vandaan? In 1997 hebben zowel het Leids Universitair medisch centrum als het Erasmus MC, als eerste in Europa, besloten om de stap naar totale laboratoriumautomatisering te zetten door de installatie van een Clinical Laboratory Automation System.



In Japan stonden toen al tientallen systemen, maar voor de rest van de wereld was het nog betrekkelijk nieuw. Door verschillende analyse-instrumenten onderling door middel van een monstertransportband met elkaar te verbinden, loopt een eenmaal ingebracht rek met monsterbuizen verder langs de apparaten zonder tussenkomst van een analist. In het systeem wordt ook nog materiaal afgesplitst en gesorteerd weggezet voor onderzoek elders. De lengte van de opstelling gaf aanleiding om hiervoor de term labstraat te hanteren. In ons laboratorium zijn labstraten voor chemisch en en voor hematologisch onderzoek geïnstalleerd. Dankzij deze geïntegreerde systemen zijn wij in staat om voor 95% van onze aanvragen het resultaat binnen anderhalf uur terug te rapporteren. De Labstraat voorkomt dat er onnodige vertraging langs het Zorgpad optreedt. Bijkomende voordelen zijn vermindering van het fysieke contact van de analisten met mogelijk infectieus patiëntenmateriaal en verkleining van de kans op monsterverwisseling. Ons initiatief is geleidelijk door andere laboratoria gevolgd. Van een volgende generatie staan er nu 36 geïnstalleerd waarvan 7 met een preanalytische module. Op het Europese klinische chemie congres in Glasgow dit voorjaar lieten vrijwel alle grote fabrikanten vormen van geïntegreerde pre-analytische en analytische systemen zien. De testmenu's breiden zich nog steeds uit terwijl de apparatuur zelf steeds compacter wordt. Bij de

inrichting van het laboratorium in het nieuw te bouwen Faciliteitencentrum zullen wij onze labstraat moeten vervangen en ontstaat een uitgelezen kans voor het Erasmus MC om van de nieuwe technische mogelijkheden te profiteren. Wij zullen de aan ons verwante laboratoriumdisciplines uitnodigen hun hoog-volume diagnostiek op dit systeem onder te brengen om van al die logistieke en kwalitatieve voordelen gebruik te maken.

Onderzoek naar nieuwe diagnostische parameters.

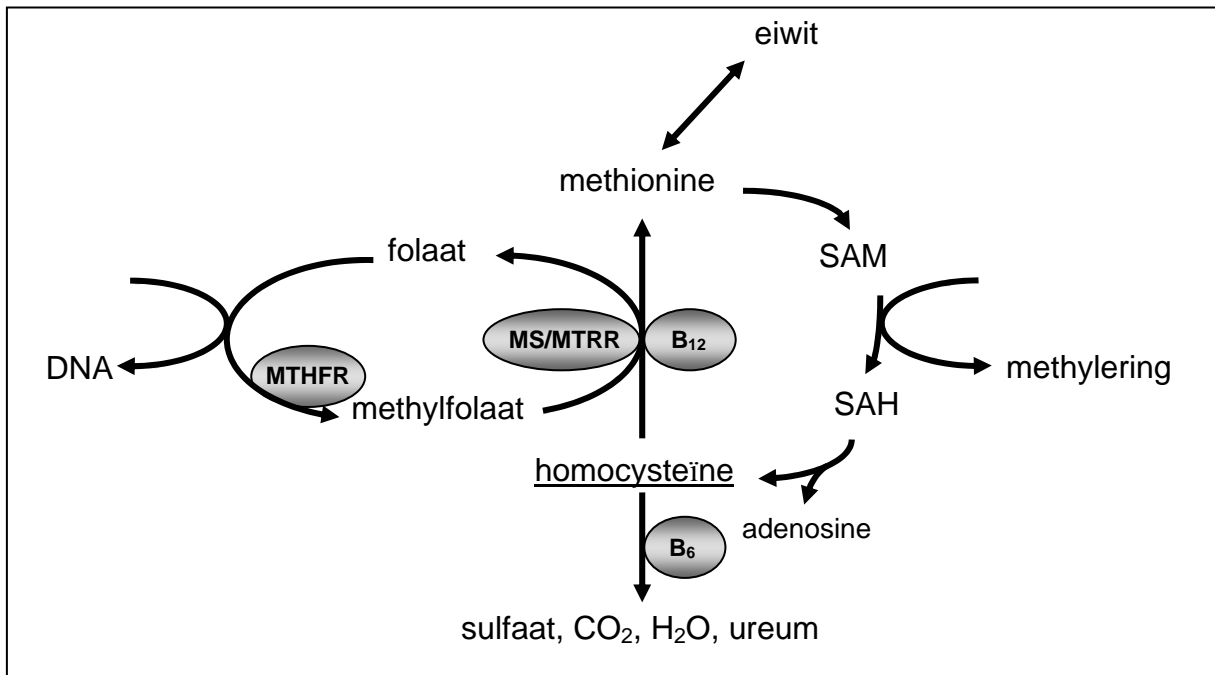
In het begin van mijn oratie heb ik aangegeven dat klinisch chemisch onderzoek bijdraagt tot het stellen van een diagnose. Een steeds groter aandeel van ons werk heeft echter betrekking op het schatten van het risico op het voor het eerst of opnieuw optreden van een ziekte. Daaronder valt ook onze research naar oorzaak en effecten van een verhoogd plasma homocysteïne.

Homocysteïne

Ons laboratorium doet al vele jaren onderzoek naar de stofwisseling van vitamine B12, foliumzuur en homocysteïne en blijkt daarmee in de voetsporen te zijn getreden van één van de wegbereiders van onze medische faculteit, prof. Bruins Slot. Zijn oratie bij de aanvaarding van zijn hoogleraarschap ten behoeve van de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs Rotterdam in 1959, ging helemaal over de ziekte pernicieuze anemie en de behandeling daarvan met vitamine B12. De hematologische effecten van vitamine B12-tekort hadden óók de speciale belangstelling van de hooggeleerde Abels, die in 1972 mij aantrok om op dit gebied biochemisch georiënteerd onderzoek op te zetten. Ik heb die lijn voortgezet binnen de klinische chemie, en sinds enige tijd samen met dr. Robert de Jonge.

De laatste jaren ligt het accent op hyperhomocysteïnemie dat begin 90er jaren sterk de aandacht ging trekken vanwege associaties met myocardinfarct en beroerte, met diep-veneuze trombose, met aangeboren afwijkingen als spina bifida en schizis, met osteoporose en met neurologische ziekten als dementie, schizofrenie en depressie. Hoe hyperhomocysteïnemie ontstaat, kunnen we aflezen uit het schema van de stofwisseling, getoond in figuur 3. Vanuit de voeding nemen wij het essentiële aminozuur methionine op. Dit wordt in ons lichaam direct gebruikt in de eiwitsynthese of het wordt omgezet in de geactiveerde vorm S-adenosylmethionine, afgekort SAM. SAM draagt zijn methylgroep over aan DNA, eiwitten, lipiden en hormonen en wordt daarmee omgezet in S-adenosylhomocysteïne (kortweg SAH). Dit wordt op zijn beurt gesplitst in homocysteïne en adenosine. Homocysteïne kan vervolgens twee wegen inslaan: de weg van hergebruik waarlangs het weer wordt terug omgezet in methionine, of het transsulfureringspad waarlangs het overschot aan homocysteïne stapsgewijs wordt afgebroken tot water, ureum, CO₂ en sulfaat.

Figuur 3:



De onderlinge verhouding in concentraties van methionine, SAM, SAH, adenosine en homocysteïne worden sterk bepaald door de bij deze reacties betrokken enzymen, in rood, en door vitaminen (in blauw). Folaat en vitamine B12 zijn betrokken bij de remethylering en vitamine B6 is essentieel voor de transsulfurering. Tekorten aan één of meer van deze vitaminen en verminderde activiteit van één of meer van de enzymen leiden tot ophoping van homocysteïne en SAH in het bloed.

Als verklaring voor de met hyperhomocysteinemie geassocieerde ziektebeelden bestaan drie basale theorieën:

1. beschadiging van de vaatwand doordat homocysteïne bindt aan enzymen en membranen van het endotheel of door oxydatieve processen
2. belemmering van de vaatverwijding onder invloed van stikstofoxide (NO) en adenosine
3. gestoorde gen-functie als gevolg van verminderde methylering van DNA

Zolang geen van deze theorieën is bewezen, is het voor de patiënt vooral belangrijk dat onderzocht wordt of de genoemde aandoeningen kunnen worden voorkomen door het homocysteïnegehalte van het bloed te verlagen met inname van extra foliumzuur. Veel landen, maar niet Nederland, hebben al besloten om extra foliumzuur aan voedingsmiddelen toe te voegen ter voorkoming van het optreden van spina bifida, open ruggetje. In de Verenigde Staten heeft dat geleid tot een 25% daling daarvan. Mogelijk is er ook enige daling in het vóórkomen van myocardinfarct. De verschillende interventietrials waarin inname van extra foliumzuur centraal staat, lopen nog te kort om

daaruit concrete conclusies over de werkzaamheid op hart- en vaatziekten te kunnen trekken. Over effectiviteit bij de overige aandoeningen is nog minder bekend.

Ondertussen gaat ook bij ons het onderzoek naar oorzaak en gevolg van hyperhomocysteinemie door in de hoop daaruit duidelijker aanwijzingen voor het nut van diagnostiek en een gerichte keuze van therapie te kunnen opmaken. Ik noem een aantal voorbeelden.

Samen met de interniste dr. Willy Visser, hebben wij gekeken naar het vóórkomen van hyperhomocysteinemie bij patiënten die een pre-eclampsie hadden doorgemaakt. In deze patiëntengroep bleek het homocysteïne verhoogd, zelfs drie maanden na afloop van de zwangerschap, maar de hoogte van het homocysteïne in het bloed voorspelde niet hoe hoog de kans op herhaling was bij een volgende zwangerschap.

Hyperhomocysteinemie tijdens en na pre-eclampsie lijkt mij daarom meer een gevolg van de ziekte dan de oorzaak daarvan.

Ook patiënten met chronische myeloïde leukemie vertonen hyperhomocysteinemie en samen met de internist Dr. Vlasveld uit het Bronovo ziekenhuis hebben wij gevonden dat dit ook optreedt bij gezonde personen als door middel van groeifactoren de aanmaak van witte bloedcellen sterk wordt gestimuleerd. Kennelijk ontstaat er door sterke vraag naar bouwstoffen voor de nieuwe cellen een relatief vitamine tekort. Deze observatie heeft praktische betekenis bij het verzamelen van perifere stamcellen voor behandelingsdoeleinden. De vraag is of aanvulling van vitamines de opbrengst aan stamcellen zou kunnen verhogen.

Onderzoek bij ouderen uit de ERGO-populatie in samenwerking met de prof. Huib Pols en dr. André Uitterlinden, toonde aan dat een verhoogd homocysteïne in verband staat met een groter risico op botbreuk³. Osteoporose en botbreuk komen veel voor bij ouderen en het is dus van groot maatschappelijk belang om vast te stellen of inname van meer foliumzuur of vitamine B12 het aantal botbreuken bij bejaarden zou kunnen verminderen. In vervolgonderzoek willen wij daarom verder uitzoeken welke rol homocysteïne hier speelt.

Pathologische effecten van hyperhomocysteinemie treden waarschijnlijk pas op als die toestand langere tijd bestaat. Dat maakt *in vivo* onderzoek naar het werkingsmechanisme lastig. Er is één situatie waarin patiënten welbewust en om diagnostische redenen worden blootgesteld aan een hoge homocysteïneconcentratie, namelijk bij de methioninebelastingstest. Bij die test wordt onderzocht of de patiënt afwijkend reageert op een hoge inname van methionine. Daarbij treden kortdurend, sterk verhoogde homocysteïneconcentraties op. Wij wilden weten welke effecten dat had op de monocytten, omdat deze cellen doorgaans betrokken zijn bij het ontstaan van atherosclerose. Daartoe is bij ongeveer 50 patiënten het RNA-expressieprofiel van de circulerende monocytten bestudeerd vóór de inname van methionine en op de piekwaarde van de homocysteïnecurve. Uit de voorlopige resultaten blijkt dat dergelijke korte termijn effecten maar zeer beperkt optreden, hoewel ze wel beschreven zijn bij *in vitro* experimenten. Evenmin hebben wij tijdens de periode van verhoogd homocysteïne een effect op de concentratie circulerende adhesiefactoren V-CAM en MCP-1 kunnen waarnemen. Onze conclusie is dat kortdurende hyperhomocysteinemie waarschijnlijk

weinig effecten op vaatwand en bloedcellen teweegbrengt en dat dus ook de tijdelijke hyperhomocysteinemie in de methionine belastingstest geen nadelige effecten voor de patiënt heeft.

Hyperhomocysteinemie kan ook worden veroorzaakt door verminderde activiteit van één of meer van de betrokken enzymen en in ons onderzoek richten wij ons daarom ook op polymorfismen in de genen die coderen voor die enzymen. Polymorfismen zijn genetische varianten die bij tenminste één op de honderd individuen in een bevolkingsgroep voorkomen. Zij hebben doorgaans gematigde effecten op de enzymactiviteit. De meest beschreven variant, het 677 C>T polymorfisme in het enzym MTHFR, komt in Nederland voor met een genfrequentie van ongeveer 33%. De 6-8% homozygoten hebben een thermolabiel MTHFR met slechts 30% van de normale activiteit. Mensen met dit genotype hebben meer foliumzuur nodig om een verhoogd homocysteïne te voorkomen. Wij betrekken de genen van nog een 15-tal andere enzymen bij ons onderzoek en uiteindelijk moet dit leiden tot het vaststellen van genotypecombinaties waarvoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperhomocysteinemie en daarmee samenhangende aandoeningen bestaat. Analyse daarvan bij de individuele patiënt kan dan aanleiding zijn voor een gericht voedingsadvies, vitaminesuppletie of andere specifieke medicatie.

Eén van de interessantere theorieën over de werking van hyperhomocysteinemie gaat uit van een verstoring van het methyleringsproces, met name in het DNA. Verminderde DNA-methylering wordt verantwoordelijk geacht voor disregulatie van genfunctie, met als eventueel gevolg een verhoogd risico op maligniteit. Misschien ligt hier ook een verband met de gestoorde celregulatie die als oorzaak wordt gezien van het ontstaan van open ruggetje of schizis.

De beste maat voor beoordeling van de methyleringscapaciteit is de verhouding SAM/SAH. Wij zullen de meting van de SAM/SAH verhouding dan ook gaan inzetten bij het onderzoek van Dr. Regine Steegers naar aangeboren afwijkingen, bij het onderzoek naar hyperhomocysteinemie bij CML en meer in het algemeen voor onderzoek naar de relatie tussen hyperhomocysteinemie en kanker. De voor deze metingen benodigde Tandem-MS massaspectrometer wordt binnenkort, samen met de Apotheek van het Erasmus MC, aangeschaft en zal dan ook voor de diagnostische doeleinden benut kunnen worden.

Op grond van de invloed van enzym-polymorfismen op het homocysteïnegehalte verwachtten wij ook een invloed op de effectiviteit en toxiciteit van cytostatica die werken via remming van het foliumzuurmetabolisme. Zo wordt Methotrexaat als cytostaticum gebruikt o.a. bij de behandeling van leukemie bij kinderen, maar is het ook een veel toegepaste medicatie bij reuma. In samenwerking met de betreffende afdelingen binnen het Erasmus MC, het VU medisch centrum en het LUMC hebben wij vastgesteld dat er inderdaad een duidelijk verband is tussen de gevoeligheid van leukemiecellen van individuele patiënten voor MTX en specifieke polymorfismen in de enzymen van het foliumzuurmetabolisme⁴. Voorlopige resultaten van onderzoek aan patiënten met reuma wijzen in dezelfde richting. Wij verwachten in de naaste toekomst

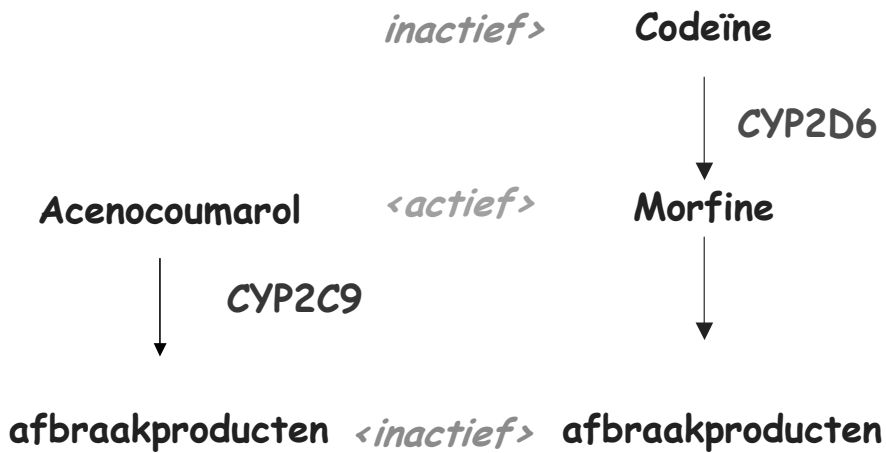
het polymorfismeprofiel van de individuele patiënt te gaan bepalen om te voorspellen hoe die op een MTX-behandeling zal reageren, zodat daarop therapiekeuze of dosering kan worden afgestemd.

Farmacogenetica

Dit laatste onderwerp sluit naadloos aan bij het tweede thema van onderzoek van de afdeling klinische chemie, de farmacogenetica, geleid door dr. Ron van Schaik. Kern van de vraagstelling is hier of door analyse van de genetische constitutie van het individu, in het bijzonder ten aanzien van de enzymen die in het lichaam verantwoordelijk zijn voor transport en metabolisme van geneesmiddelen, de effectiviteit van die geneesmiddelen kan worden bevorderd en de toxiciteit kan worden beperkt.

Er bestaat een lange lijst van geneesmiddelen waarvan de kinetiek sterk wordt bepaald door één of enkele genetische factoren. Een bekend voorbeeld is de orale antistollingsbehandeling.

Metabolisme van acenocoumarol en codeïne



De optimale dosering om de juiste mate van ontstolling te bereiken wordt bepaald op geleide van de uitkomst van een stollingsbepaling. Een therapeutische verlenging van de stollingstijd tot 2,5 INR vraagt voor elke patiënt om een individueel bepaald dosisschema. Reden daarvoor is o.a. de variatie in activiteit van het enzym Cytochroom

2C9 in de lever dat het antistollingsmiddel afbreekt. In de bevolking treffen we globaal drie niveaus van enzymactiviteit aan. Hoge enzymactiviteit betekent snelle afbraak en dus hoge dosisbehoefte; lage enzymactiviteit betekent trage afbraak en een lage dosering, maar ook groter risico op overdosering en en bloedingen.

Bij andere geneesmiddelen ligt het juist andersom: het geneesmiddel zelf is niet effectief maar moet door het lichaam in een actief product worden omgezet. De activiteit van het benodigde enzym, in de meeste gevallen ook een cytochroom, bepaalt daarmee sterk de effectiviteit van het betreffende geneesmiddel. Een bekend voorbeeld hiervan is de werking van codeïne in hoestdrank; bij de meeste personen onderdrukt codeïne de hoestprikkel dankzij omzetting in het actieve morfine; bij 7% van de mensen ontbreekt het cytochroom CYP2D6 en vindt die omzetting niet plaats. De hoestdrank heeft dan geen effect.

Sommige geneesmiddelen worden slechts door één specifiek enzym gemetaboliseerd, andere worden door verschillende cytochromen omgezet. In de getoonde tabel is te zien welke cytochromen, aangeduid als CYP met een letter-cijfer combinatie per subtype, bij de omzetting van een aantal min of meer bekende geneesmiddelen betrokken is ⁵.

Tabel 3

CYP:	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4/5	TPMT
Geneesmiddel:						
Amitriptyline			x	x		
Fenytoïne		x	x			
Atorvastatine					x	
Efavirenz					x	
Azathioprine						x
Tamoxifen				x	x	
Ibuprofen		x				
Omeprazol			x			
Metoprolol				x		
Tacrolimus					x	
Acenocoumarol		x				
Caffeïne	x					

Het heeft natuurlijk weinig zin om, als je hoofdpijn niet overgaat van een Ibuprofen-pil, een genetische analyse te laten doen. Maar als het geneesmiddel een levensbedreigende ziekte als kanker of HIV moet bestrijden, de risico's op toxiciteit groot zijn en de behandeling ook nog duur en langdurig is, zoals bij psychofarmaca, dan neemt het belang van voorafgaande kennis over de geneesmiddel-metaboliserende enzymen snel toe. Wij besteden in ons onderzoek dan ook speciale aandacht aan de CYP-genen voor juist die middelen ^{6,7}. Wij beperken ons daarbij niet tot de cytochromen maar kijken ook naar polymorfismen in fase II-enzymen, transporter-eiwitten en receptoren. In totaal beschikt ons laboratorium inmiddels over testmethoden voor 110 polymorfismen in 30 verschillende genen.

De volgende tabel laat zien in hoeveel verschillende vormen CYP2D6 en CYP2C19 alléén al niet voorkomen. Elke *-cijfer-combinatie staat voor een uniek identificeerbare variant.

Tabel 3

Polymorfismen van Cytochroom P450	
<i>CYP2D6</i> :	*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *17, *35, *41, (-1584C>G)
<i>CYP2C19</i> :	*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12

CYP2D6 is verantwoordelijk voor de omzetting van een lange lijst van veel gebruikte geneesmiddelen. De firma Roche heeft daarom beide enzymen als eerste doelgebied gekozen voor de zogenaamde P450 AmpliChip. Deze DNAchip is dit voorjaar door de Amerikaanse FDA is goedgekeurd voor toepassing door artsen bij het bepalen van geneesmiddeldoseringen voor individuele patiënten. De chip analyseert tegelijkertijd alle 30 relevante genetische varianten van de cytochromen, CYP2D6 en CYP2C19, op beide chromosomen. In een lopend evaluatieonderzoek bestuderen wij of inderdaad deze P450 AmpliChip geschikt is voor de klinisch praktijk en er inderdaad therapie- en dosisbeslissingen op kunnen worden gebaseerd.

Voor de overige polymorfismen zijn wij nu nog aangewezen op de PCR-test waarmee elk polymorfisme afzonderlijk wordt aangetoond.

In ons wetenschappelijk onderzoek proberen wij in uiteenlopende patiëntengroepen, in samenwerking met behandelaar, klinisch farmacoloog, en apotheker, de vraag te beantwoorden of voorafgaande kennis van het relevante genotype van de patiënt leidt tot een sneller en beter effect van medicijnen. Voor individuele patiënten, bij wie onverwachte toxiciteit of gebrek aan effect van een geneesmiddel is opgetreden, gaan wij op zoek naar een genetische verklaring. Een gevonden polymorfisme kan dan reden zijn om type of dosis van behandeling voor die patiënt te wijzigen. In de wat verdere toekomst zullen de polymorfismen waarvan via dit soort onderzoek is gebleken dat zij relevant zijn voor therapiebeslissingen, waarschijnlijk ook in DNA-chips worden opgenomen.

Genomics

Ons laboratorium heeft vorig jaar, in het kader van een met de firma Affymetrix® gesloten samenwerkingsverband, geïnvesteerd in een systeem voor de gelijktijdige analyse van niet 30 maar 10 000, 100 000 tot zelfs 500 000 SNP's ofwel Single Nucleotide Polymorphisms in het totale genoom van het individu.

Het idee achter deze technologie is dat door het vinden van associaties tussen enerzijds een specifiek kenmerk of een bepaalde ziekte in een grote groep personen en specifieke patronen van afwijkende SNP's in hun DNA, sneller de plek in het genoom gevonden wordt waar de erfelijke achtergrond van dat kenmerk of die ziekte is te vinden. In de literatuur zijn al enkele resultaten van onderzoek met deze vooruitstrevende technologie verschenen |^{8,9}. Onder andere is de erfelijke component die betrokken is bij macula degeneratie van het oog, opgespoord. De opzet is dat ons laboratorium vooral voor de

klinische toepassing van deze technologie service verleent aan onderzoekers door beschikbaarheid van apparatuur, expertise en menskracht.

Een enkele keer lees je in de populaire pers de suggestie als zou het in de toekomst mogelijk worden om “even” voor de patiënt zijn genenpaspoort op te maken. De hier beschreven technologie zou één methode zijn om dat te doen. Als u zich realiseert dat wij nu nog drie dagen flink wat handwerk, volumineuze en kostbare apparatuur en chips van zo’n 1000 Euro nodig hebben, dan zult u begrijpen dat er nog een lange weg te gaan is voor het genenpaspoort *even* in de labstraat, laat staan aan het zorgpad, kan worden opgemaakt. De verwachting is wel dat de prijs van de chips uiteindelijk gaat zakken naarmate het nut in de diagnostiek of preventie van bepaalde ziekten meer zal blijken. Het Erasmus MC heeft de ambitie om op dit punt aan het front te opereren en de afdeling klinische chemie heeft daarin nadrukkelijk geïnvesteerd.

Proteomics

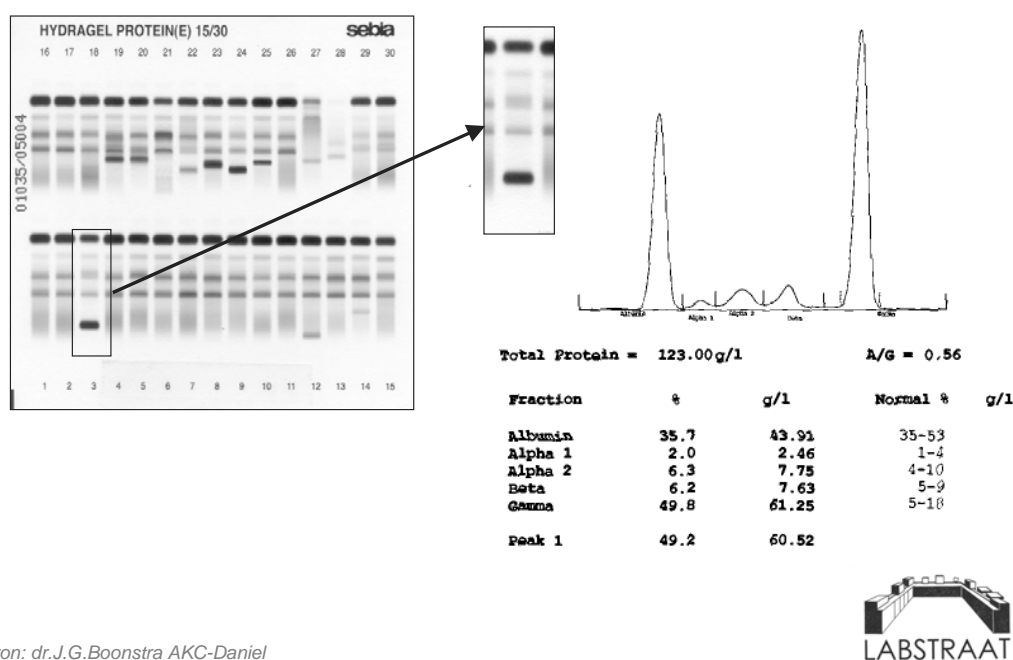
Vanuit de genomics is het biochemisch gezien een kleine stap naar de proteomics. Allerwege, ook binnen de klinische chemie, zijn de verwachtingen hooggespannen ten aanzien van de wetenschappelijke opbrengst van deze relatief nieuwe technologie. Nieuw is vooral de toepassing van massaspectrometrie voor de analyse van eiwitten en peptiden. Voor de diagnostiek worden de resultaten op twee verschillende manieren geanalyseerd:

1. kijkend naar het totale piekenprofiel dat als een soort vingerafdruk diagnostisch zou zijn voor een specifieke aandoening
2. zoekend naar nieuwe eiwitten die als individueel kenmerk of in combinatie met andere gebruikt kunnen worden voor de diagnostiek.

De eerste benadering doet enigszins denken aan die van het klassieke eiwitspectrum dat dateert uit de jaren '50 maar sindsdien wel enige ontwikkeling heeft doorgemaakt

Figuur 4

Het eiwitspectrum



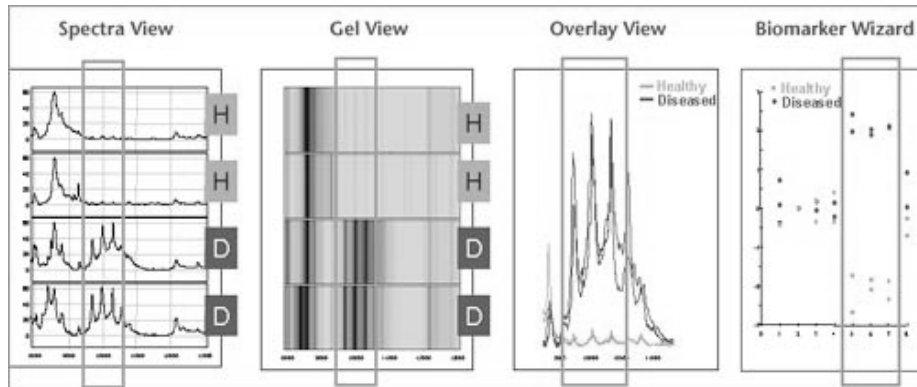
Bron: dr.J.G.Boonstra AKC-Daniel

Het patroon van vijf eiwitfracties: albumine, α_1 -globuline, α_2 -globuline, β -globuline en γ -globuline, werd als profiel geïnterpreteerd en getypeerd als passend bij bv. acute fase, chronische ontsteking, ijzergebrek of monoklonale gammopathie. Met de komst van turbidimetrische en nefelometrische bepalingen in de 70-er jaren werd het mogelijk specifiek en gevoelig individuele eiwitten kwantitatief te meten. Een acute fase reactie hoefde niet meer te worden ontleend aan een gestegen alpha-1 en -2 fractie maar aan het verloop van het ontstekings-specifieke CRP. Voor de diagnostiek van ijzergebrek meten we ferritine en voor diagnostiek en monitoring van maligniteiten maken we gebruik van nog gevoeliger immunoassays om individuele tumormerkstoffen te meten. De enig overgebleven indicatie voor het eiwitspectrum is de detectie van monoklonale gammopathie.

Zo is dus de analyse en interpretatie van een eiwitprofiel vervangen door meting van individuele, goed gedefinieerde eiwitten. In die zin lijkt de profielbenadering van proteomics een stap terug. Elke eiwitpiek in het massaspectrogram heeft zijn eigen biologische variabiliteit; hoe meer pieken hoe meer variabiliteit van het gehele profiel. Je kunt je afvragen of de stijging van het informatieniveau door uitbreiding van het aantal eiwitpieken het ooit zal kunnen winnen van de stijging van het onzekerheidsniveau als gevolg van de toename in variabiliteit. Veel meer opbrengst is te

verwachten van proteomics als middel om nog onbekende biomarkers te ontdekken, vooral in het lage concentratiegebied dat nog nauwelijks is onderzocht. Dat lijkt bijvoorbeeld het geval in een recent gepubliceerde studie aan patiënten met longkanker¹⁰.

Geïdealiseerde weergave van SELDI-profielen



H = gezond, D = ziek

Bron: www.ciphergen.com/techapps

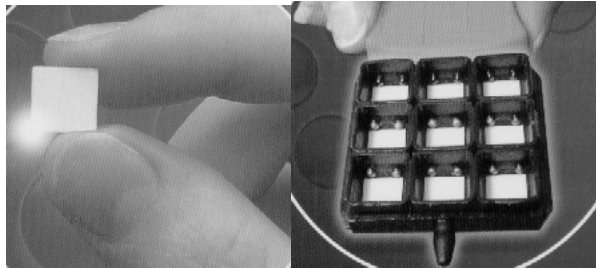


Gebruik makend van Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, afgekort SELDI-TOF-MS, heeft een groep Chinese onderzoekers uit een populatie van 158 patiënten met verschillende vormen van longkanker uit totaal 64 eiwitpieken in een subfractie van het serum een set van vijf eiwitpieken geselecteerd die onderscheidend bleken voor de diagnose longkanker. In een testset van 73 patiënten en controles werd vervolgens met een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 80% de diagnose longkanker gesteld. De sensitiviteit was daarmee beter dan van de andere gangbare tumormarkers voor longkanker; niet genoeg voor screeningsdoeleinden, maar wellicht wel nuttig in een high-risk populatie.

Er zijn ook valkuilen. In een soortgelijk multicenter onderzoek naar markers voor borstkanker werden ook verschillende karakteristieke patronen geselecteerd, echter deze waren niet kenmerkend voor de vraag of de patiënte al of niet borstkanker had maar wel voor het ziekenhuis waaruit de monsters afkomstig waren; lees, voor de manier waarop de monsters verzameld waren¹¹. Dat wijst nog eens scherp op ervaringen uit eerdere publicaties over proteomics, waaruit blijkt dat het soms slecht gesteld was met de standaardisatie van methoden., vooral wat betreft verzameling en voorbereiding van onderzoeksmateriaal. Recentelijk verschijnen in de literatuur gelukkig richtlijnen hoe dit moet worden aangepakt¹². Die zullen we in ons eigen onderzoek zeker ter harte nemen. Het is nog de vraag of deze SELDI-analyse de meest logische en kosteneffectieve manier zal blijken om in het kader van diagnostiek de concentratie van vijf specifieke eiwitten in plasma te meten. Daarvoor lijkt een multiplex-immunoassay eigenlijk beter

geschikt. Die techniek bestaat al en wordt o.a. op de markt gebracht door de firma Randox (Figuur 5). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een biochip die op één vierkante centimeter met een ELISA-techniek 20 verschillende eiwitten tegelijk kan meten¹³. Andere fabrikanten zullen ongetwijfeld volgen.

Figuur 5:



Ik keer terug naar de diagnostiek van vandaag

Natriuretische peptiden en hartfalen.

Tot voor kort bestond er in de klinische chemie geen test waarmee hartfalen kon worden gesignaleerd of uitgesloten. Met de komst van de bepaling van Brain Natriuretisch Peptide, kortweg BNP of het daarvan afgeleide N-terminale proBNP is daar verandering in gekomen. Dit peptide is niet ontdekt via een proteomics-benadering van het serum van patiënten met hartfalen maar is voortgekomen uit klassiek experimenteel onderzoek. Ratten die fijn gemalen hartweefsel van soortgenoten ingespoten kregen, gingen meteen grote hoeveelheden natriumionen via de urine verliezen. Zuivering van de actieve plasma-eiwitten leverde een peptide op dat specifiek de nier aanzet tot natriumuitscheiding en waarschijnlijk dus een belangrijke rol speelt in de regulatie van het bloedvolume en de bloeddruk. BNP wordt weliswaar ook in de hersenen aangemaakt maar de myocyten van de ventrikels van het hart zijn toch de belangrijkste syntheseplaats. Onder invloed van stelselmatige uitrekking van de ventrikelwand, bijvoorbeeld door slappe van de hartspier, neemt de synthese van BNP toe. Van die toestand kan diagnostisch gebruik worden gemaakt in de zin dat een normaal NT-proBNP of BNP hartfalen zo goed als uitsluit¹⁴. Dat is in de eerste plaats van belang voor de huisarts die nu snel antwoord kan krijgen op de vraag of zijn chronisch kortademige patiënt soms hartfalen heeft. Ook de Spoedeisende Hulparts kan met deze snel beschikbare test hartfalen als oorzaak van acute kortademigheid sneller uitsluiten en zijn patiënt sneller de juiste diagnostiek en behandeling laten ondergaan. Wij zijn betrokken bij een onderzoek in het Erasmus MC om deze laatste belangrijke toepassing in de praktijk te toetsen.

NTproBNP lijkt ook betrouwbare informatie te geven over de kans op verdere complicaties na een doorgemaakt hartinfarct. Gebruik van de test voor die indicatie heeft pas echt zin als je weet hoe je die patiënt anders kan behandelen om dat risico weer te verkleinen.

Het aantal patiënten met hartfalen in Nederland wordt geschat op ruim 200 000 met ongeveer 50 000 nieuwe gevallen per jaar. Vanwege deze grote aantallen is zorgvuldige afweging van het gebruik van deze relatief dure test op zijn plaats. Dit kostenaspect heeft de introductie vertraagd ondanks de goed gedocumenteerde meerwaarde. Het ontbreken van algemeen aanvaarde evaluatieprotocollen en een “erkenninginstituut”, zoals de FDA in de Verenigde Staten, maakt dat elke fabrikant zijn eigen snelwegen en sluiproutes moet zoeken om een nieuwe test aan de man te brengen. Mij lijkt dat een landelijk, multidisciplinair samengesteld forum moet worden ingesteld dat evaluatiestudies in Nederlandse ziekenhuizen beoordeelt en indien de uitkomst positief is, aan de betreffende parameter een keurmerk verleent, waarmee vergoeding en dus toepassing in de klinische diagnostiek mogelijk wordt gemaakt. Met de volgende tabel laat ik u zien dat naast NTproBNP er nog meer nieuwe parameters zijn waarvoor een meer gestructureerd introductietraject een aanwinst zou zijn.

Tabel 5:

Diagnostische parameter	Indicatiegebied
high-sensitive CRP	risicoschatting hart- en vaatziekten
cystatine C	nierfunctie
procalcitonine	bacteriële infectie, sepsis
fatty acid binding protein	myocardinfarct
ischemia-modified albumin	myocardinfarct
vrij-PSA	prostaatkanker
screeningsprogramma pasgeborenen	aangeboren stofwisselingsziekten
pre-albumine	ondervoeding
HER2neu	borstkanker
pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)	plaque-instabiliteit bij atherosclerose
β-amyloid en Tau-eiwit	ziekte van Alzheimer

De geschatte creatinineklaring

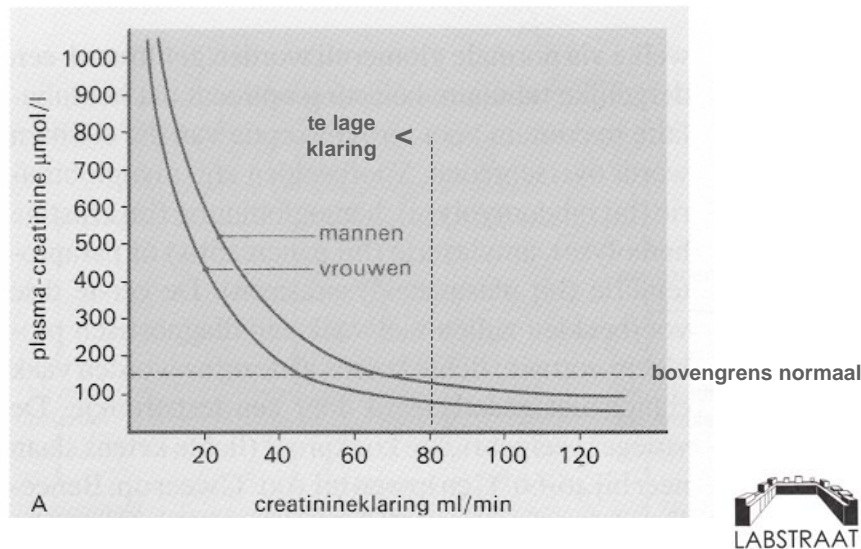
Meer informatie hoeft niet altijd te komen van meer testen. Door het reciproke verband [Figuur 6] tussen de creatinineklaring en het plasma-creatinine waarschuwt alleen het plasmacreatinine te laat voor een teruglopende klaring.

In verband met de stijging in het aantal nieuwe patiënten met chronische nierziekte heeft de National Institute of Health via het National Kidney Disease Education Program aan de Amerikaanse laboratoria gevraagd om bij elke plasmakreatininebepaling automatisch een via een rekenmodel verkregen kreatinineklaring mee te rapporteren ¹⁵.

Figuur 6

Het verband tussen plasma-creatinine en nierfunctie
(uitgedrukt in creatinineklaring ml/min)

Erasmus MC
Erasmus



Dat vonden wij een prima idee van de Amerikanen en hebben in overleg met de nefrologie vanaf mei dit jaar deze berekende klaring aan onze rapportage toegevoegd. Dit is een duidelijke illustratie hoe soms met simpele middelen de betekenis van een diagnostisch parameter sterk kan worden verbeterd.

CE-markering en traceability

Zodra, als in het geval van de kreatinineklaring, aan laboratoriumuitslagen algemeen geldende klinische beslisgrenzen worden verbonden, wordt het nog belangrijker dat bij dezelfde patiënt in verschillende laboratoria gemeten, dezelfde uitslagen worden verkregen. Door de veelheid van verschillende meettechnieken is dat geen vanzelfsprekendheid. Al vele jaren doen de Nederlandse klinisch chemici via hun kwaliteitsorganisatie SKML er alles aan om dit doel toch te bereiken. Dat was ook de opzet de invoering van de *In Vitro Diagnostic medical devices-directive* van de EU. Die meldt onder andere:

“It is essential that results reported to physicians and patients are adequately accurate, meaning true and precise, to allow correct medical interpretation and comparability over time and space”.

Alle producten voor *in vitro* diagnostiek dienen sinds 1 december 2004 te zijn voorzien van een CE-keurmerk. Toekenning van dit keurmerk vindt plaats onder de voorwaarde dat de fabrikant afdoende kan aantonen dat de betreffende bepalingsmethode zo is

gekalibreerd dat de meetwaarden via een doorlopende lijn van vergelijkingsstudies zijn terug te voeren op een mondiaal erkende standaard of op een afgewogen hoeveelheid van de zuivere stof.

Ons eigen Lipiden-Referentielaboratorium Rotterdam fungeert in verband daarmee als testcentrum voor fabrikanten van *in vitro* diagnostica die de traceability van hun cholesteroltesten willen laten vaststellen. Met de hernieuwde aandacht voor de chronische nierziekte in gedachte wordt nu eenzelfde benadering voor het serum creatinine opgezet in samenwerking met de eerder genoemde SKML.

Onderwijs

Alle hiervoor geschetste ontwikkelingen in het vakgebied ten spijt is de klinische chemie in het onderwijs voor medisch studenten de laatste jaren steeds verder uit beeld geraakt. Hoewel verwacht zou mogen worden dat in het geïntegreerde onderwijs van vandaag het diagnostische laboratoriumonderzoek op een natuurlijke wijze wordt verweven met alle overige aspecten van de pathologie, blijkt de in de praktijk benodigde kennis om doeltreffend gebruik te maken van het laboratorium, toch voor verbetering vatbaar. Ik ben daarom zeer gelukkig met het initiatief om zowel in het medisch probleemgeoriënteerde onderwijs in het derde studiejaar als in de Algemene Klinische Trainings-fase extra aandacht aan laboratoriumdiagnostiek te gaan schenken. Dames en heren studenten, de klinisch chemici van het Erasmus MC zullen graag met u de leemten in uw kennis aanvullen.

Opleiding

Klinisch chemici hebben in Nederland doorgaans een universitaire opleiding scheikunde, biologie of farmacie als ondergrond voor hun vierjarige on-the-job opleiding tot erkend klinisch chemicus. Opleiding vindt plaats in daartoe aangewezen opleidingsinstituten, waarvan het Erasmus MC er één is. In totaal zijn er ca. 50 klinisch chemici in opleiding maar dat is onvoldoende om de terugloop door pensionering te compenseren. De komende tien jaar zouden jaarlijks minstens elf assistenten meer aan de opleiding moeten beginnen om de reeds ontstane achterstand in te lopen en nieuwe vacatures op te vullen. Het is mijn stellige overtuiging dat zonder voldoende academisch geschoolde en goed opgeleide klinisch chemici geen van de in deze oratie besproken ontwikkelingen had plaatsgevonden en zal gaan plaatsvinden. De minister heeft, op de drempel van besluitvorming over erkenning van het beroep van klinisch chemicus, te elfder ure besloten om dit ontwerp-besluit terug te trekken. Het achterwege blijven van die erkenning blijkt nu ook tot discussie te leiden over de vraag of de opleiding voor klinisch chemici wel binnen het nieuwe financieringsstelsel voor medisch specialistische opleidingen zou mogen vallen. Ik wens de beleidsmakers de wijsheid toe om over deze formele drempel heen te stappen en zo te voorkomen dat de financiering van onze opleiding even kwetsbaar en onvoldoende blijft als zij nu is.

DE KERNPUNTEN UIT HET VOORGAANDE SAMENGEVAT

-In deze oratie heb ik op caleidoscopische wijze verschillende aspecten van het vak klinische chemie in het Erasmus MC laten zien. Onze leidraad is het streven naar optimale dienstverlening en innovatie: dat betekent voortdurende verkenning van het researchveld op nieuwe ontwikkelingen en mogelijkheden voor nog betere diagnostische ondersteuning aan de kliniek. Dat heeft geleid tot enerzijds vergaande automatisering en robotisering in het centrale laboratorium maar anderzijds juist tot een export van bepalingen in de vorm van zorgplektesten. Onderzoek naar effectiviteit van zorgplektesten is gewenst.

- Vernieuwing in de diagnostiek moet komen van wetenschappelijk onderzoek. Op het gebied van het homocysteïnemetabolisme proberen we tot de risicofactoren en oorzaak van de pathologie door te dringen om argumenten te vinden voor een juiste keuze van diagnostiek en behandeling. Hyperhomocysteïnemie bij leukocytose en bij osteoporose vraagt om verder onderzoek naar effect van homocysteïne-verlagende therapie. Er lijkt aanleiding door middel van DNA-onderzoek risicofactoren bij de behandeling met MTX vroegtijdig in kaart te brengen.

- Dat laatste is eigenlijk een farmacogenetische benadering van therapie en die past daarmee perfect bij ons tweede speerpunt, de farmacogenetica. Van enkelvoudig CYP-polymorfisme tot geïntegreerde P450 DNA-Chip zoeken we naar de juiste test ter voorspelling van optimale, op het individu gerichte therapie.

- Genomics en proteomics zijn de grote beloften voor de diagnostiek aan het begin van de 21^{ste} eeuw. De tijd voor toepassing in de individuele patiëntenzorg is duidelijk nog niet rijp, maar het lijkt geen twijfel dat hieruit nieuwe diagnostische mogelijkheden voortkomen. De afdeling klinische chemie heeft in die toekomst geïnvesteerd.

- Ondertussen staat de tijd niet stil en worden nieuwe, maar nog klassiek ontwikkelde parameters als NTproBNP en high sensitive-CRP geïntroduceerd, zij het dat dit wordt vertraagd door het ontbreken van een Nederlands FDA-achtig instituut.

- Benutting van nieuwe technologie en daaruit voortkomende laboratorium-diagnostiek vraagt om deskundigheid binnen en buiten het laboratorium. Intensivering van het onderwijs op het gebied van laboratoriumdiagnostiek aan geneeskundestudenten en uitbreiding van het aantal opleidingsplaatsen voor klinisch chemici zullen daar stellig aan kunnen bijdragen.

- Als dan ook nog het financieringsstelsel voor medisch ondersteunend onderzoek wordt omgebouwd zodat innovatie niet wordt geremd maar gestimuleerd, dan gaan we nog een fascinerende tijd tegemoet.

- Klinische chemie ontleent zijn betekenis aan de relatie met de kliniek: van labstraat naar zorgpad. Vanuit het laboratorium gezien heeft dat het karakter van een simultaanwedstrijd waarbij op elk bord een ander specialisme als tegenspeler optreedt en bovendien zijn eigen spel meeneemt. Wij proberen er een samenspel van te maken dat door onze voortdurende inbreng van nieuwe stukken levendig en boeiend blijft.

Dankwoord

Met deze opwekkende woorden ben ik gekomen aan het einde van mijn betoog en maak ik graag van de gelegenheid gebruik mijn grote dank uit te spreken aan al diegenen met wie ik in de achterliggende jaren zo vruchtbaar en plezierig heb samengewerkt en die hebben gemaakt dat ik hier vandaag mag staan.

In meest directe zin zijn dat het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC die in mij hun vertrouwen hebben gesteld en het initiatief hebben genomen om de klinische chemie na 14 jaar opnieuw met een gewone leerstoel te verrijken.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn opleider en voorganger, de hooggeleerde Leijnse. Het doet mij groot genoegen dat hij bij deze plechtigheid aanwezig kan zijn. Zijn grote betrokkenheid bij het vak in al zijn facetten en zijn eruditie hebben mij voortdurend geïnspireerd. Het begrip traceability ofwel herleidbaarheid tot een oerstandaard is tijdens mijn opleiding hecht verankerd geraakt, evenals de onverbreekelijke band van ons vak met automatisering en informatietechnologie.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan mijn promotor, de hooggeleerde Abels. Van hem heb ik de fakkel van het onderzoek naar de stoornissen in het vitamine B12-transport en metabolisme mogen overnemen. Hij stelde mij voor de opleiding tot klinisch chemicus te gaan volgen omdat dit goed zou zijn voor mijn toekomst. Met de gebeurtenis van vandaag in beeld kun je dat met recht een visionaire gedachte noemen. Aan de 16 jaar die ik binnen de hematologie heb gewerkt, bewaar ik uitstekende herinneringen en ik heb mij als biochemisch buitenbeentje voortreffelijk thuis gevoeld in deze klinische gemeenschap. In die jaren hebben vele studenten en stagiaires hun bijdragen aan het onderzoek geleverd en ik denk met veel plezier terug aan de samenwerking met de promovendi Ton Ermens en Louis Kroes, van wie de laatste vorig jaar benoemd is tot hoogleraar Virologie aan het LUMC.

De kiel voor mijn interesse in de geneeskunde is echter gelegd in het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Als pril doctoraal student had ik mij gemeld voor een bijvak hematologie bij de hooggeleerde Sixma. Ik mocht mij wijden aan de eigenschappen van thrombostenine, een spiereiwit dat in de bloedplaatjes zorgt voor het samentrekken van een bloedstolsel. Dit was geweldig leuk onderzoek en het leverde mij mijn eerste publicatie op. Ik ben Jan Sixma, Jan Willem Akkerman en Bonno Bouma nog steeds buitengewoon dankbaar voor hun stimulerende, medisch wetenschappelijk scholing.

Bij mijn aantreden als hoofd van de afdeling klinische chemie in 1990 was één van mijn voornemens de klinische chemie in het Erasmus MC opnieuw een academisch profiel te geven. Dat vraagt van de gehele afdeling een bereidheid om in onderlinge balans zowel wetenschap als patiëntenzorg te dienen. Ik dank mijn collega klinisch chemici Joke Boonstra, Yolanda de Rijke, Bert Blijenberg, Robert de Jonge, Ron van Schaik en Albert van Toorenenbergen voor hun inzet voor die ontwikkeling. Wij vormen met elkaar een dynamische groep waar ik nog hoge verwachtingen van heb. Dank ben ik ook verschuldigd aan de groep assistenten in opleiding die in de afgelopen jaren zowel aan eigen carrière als aan het imago van de afdeling heeft bijgedragen.

Het echte werk wordt binnen de afdeling natuurlijk geleverd door degenen die zorgen voor de bloedafname, de materiaalvoorbereiding en de analyses. De toewijding van onze analisten en andere laboratoriummedewerkers in Sophia, Daniel en de Centrumlocatie, dwingt respect en waardering af en ik voel mij bevoorrecht dat ik aan hen leiding mag geven. Dat leiding geven wordt gelukkig wel verlicht door even toegewijde unithoofden: Greet, Jannette, Lou, Rens en Richard, dank voor jullie inzet. Onmisbaar is ook de taak van de leden van het stafbureau; zij ondersteunen het primaire proces met hun deskundigheid op het gebied van IT, techniek en kwaliteit. Ik ben nog steeds trots en dankbaar dat wij, onder aanvoering van onze kwaliteitsfunctionarissen, Madeleine van Tilborg en Arina Groen, als eerste laboratorium van het Erasmus MC het CCKL-kwaliteitscertificaat binnenhaalden.

Veel steun heeft mij vanaf het begin onze vroegere manager bedrijfsvoering Ed Giskes gegeven en sinds “Beter besturen” onze clustermanager Ine Zijlstra. Hoewel de samenstelling van cluster 7 niet de meest voor de hand liggende is, hebben we elkaar in het bestuur steeds goed kunnen vinden en beschouw ik de onderlinge contacten, professioneel en persoonlijk, met Gabriel Krestin en Herman Pieterman, Erik Krenning en Marion de Jong, Peter Roos en Arnold Vulto als een verrijking.

Dames en heren hoogleraren van het Erasmus MC, als afdelingshoofd voelde ik mij al jaren thuis in uw midden. Met velen van u hebben wij samenwerkingsverbanden kunnen opbouwen, vóór velen van u heeft de AKC bijgedragen aan uw patiëntenzorg en wetenschappelijke projecten.. Ik hoop ook in mijn nieuwe rol op een verdere uitbouw van die samenwerking.

Graag wil ik ook mijn dank uitspreken aan alle collega-klinisch chemici met wie ik in de afgelopen jaren vruchtbare professionele en persoonlijke contacten heb kunnen opbouwen.

Dank tenslotte aan Hans Brouwer, die labstraat en zorgpad zo treffend in beeld heeft gebracht.

Het heeft niet zo mogen zijn dat mijn ouders deze gebeurtenis konden meemaken. Ze zouden trots en tevreden zijn geweest dat ik de van hen geërfde talenten ben blijven ontwikkelen om zo hoog mogelijk te reiken. Ik voel hun bijzijn in de aanwezigheid van zoveel dierbare familieleden. Mijn schoonmoeder heeft gelukkig nog wel in de vreugde van mijn benoeming kunnen delen maar helaas was de 9^e september voor haar te ver in de toekomst.

Lieve Inge, wij vormen al vanaf onze biologiestudie een hecht duo. “Samen” is het meest karakteristieke begrip in ons leven. Dat geldt voor de manier waarop wij naar dit moment hebben toegeleefd en dus ook voor de vreugde en waardering die er mee gepaard gaat.

Lieve Caroline en Anouk, de weg naar het hoogleraarschap is mooi maar jullie zien opgroeien en tot ontwikkeling komen is nog veel mooier. Met jullie keus voor de kindergeneeskunde en de ziekenhuisfarmacie geven jullie mij bovendien het voorrecht om aan te kunnen voelen wat jullie drijft en te begrijpen wat jullie doen.

Zeer gewaardeerde toehoorders, dank voor uw aandacht en belangstelling.

Ik heb gezegd.

Referenties

¹ Paracelsus. Opera. Schedula de urinis. Bücher und Schriften, soviel deren zur hand gebracht. Huser J, Ed. Straatsburg: Lazarus Zetzner, 1603;1:764.

² Kruisinga GCJ, „ De graanproef“, een oude zwangerschapsreactie. De invloed van menselijke en dierlijke hormonen op de plant. Geneeskundige Gids 1953; 31: 59-61

³ Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med. 2004;350(20):2033-41.

⁴ De Jonge R, Hooijberg JH, Van Zelst BD, Jansen G, Van Zantwijk CH, Kaspers GJ, Peters FGJ, Ravindranath Y, Pieters R, Lindemans J. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005;106:717-720.

⁵ zie www.drug-interactions.com, opgesteld door David A. Flockhart, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA.

⁶ van Schaik RH. Implications of cytochrome P450 genetic polymorphisms on the toxicity of antitumor agents. Ther Drug Monit. 2004;26:236-40

⁷ Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? Pharmacogenomics. 2005 Jun;6(4):323-337.

⁸ Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005;308:385-9

⁹ Syvanen AC. Toward genome-wide SNP genotyping. Nat Genet. 2005;37 Suppl:S5-10.

¹⁰ Yang SY, Xiao XY, Zhang WG, Zhang LJ, Zhang W, Zhou B, Chen G, He DC. Application of serum SELDI proteomic patterns in diagnosis of lung cancer. BMC Cancer. 2005;5:83.

|¹¹ Karsan A, Eigel BJ, Flibotte S, Gelmon K, Switzer P, Hassell P, Harrison D, Law J, Hayes M, Stillwell M, Xiao Z, Conrads TP, Veenstra T. Analytical and preanalytical biases in serum proteomic pattern analysis for breast cancer diagnosis. Clin Chem. 2005;51:1525-8

|¹² Hortin GL. Can mass spectrometric protein profiling meet desired standards of clinical laboratory practice? Clin Chem 2005;51:3-5.

|¹³ Fitzgerald SP, Lamont JV, McConnell RI, Benchikh el O. Development of a high-throughput automated analyzer using biochip array technology. Clin Chem. 2005;51:1165-76.

|¹⁴ McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. Rev Cardiovasc Med. 2003;4:72-80.

|¹⁵ zie www.nkdep.nih.gov. NKDEP staat voor National Kidney Disease Educational Program.