

LABORATORIUMGENEESKUNDE: VAN EVOLUTIE NAAR REVOLUTIE

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, zeer gewaardeerde toehoorders,

INLEIDING

Jennifer Rufer was een jonge Amerikaanse vrouw met vurige kinderwens. Op 22-jarige leeftijd meende zij een miskraam te hebben wegens onverklaard bloedverlies. Ze zocht medische hulp. Naast anamnese en lichamelijk onderzoek onderging ze een zwangerschapstest, de Axsym β -hcG test van Abbott Diagnostics, die aantoonde dat ze een verhoogde hcG hormoonspiegel had. hcG is het hormoon dat normaal geproduceerd wordt door de placenta. Een positieve uitslag kan passen bij zwangerschap maar ook bij chorioncarcinoom, een agressieve kanker van het reproductieve systeem. Nadat vastgesteld werd dat Jennifer Rufer niet zwanger was, is de test meer dan 40 keer herhaald. Telkens, waren de testresultaten positief. Zij werd verwezen naar een kankerspecialist verbonden aan het medisch centrum van de Universiteit van Washington in Seattle, VS. Omdat er geen foetus was en haar hcG alarmerend hoog bleef, besloot haar behandelaar om te starten met intensieve chemotherapie. Toen ook dat geen effect had op de hcG spiegels, onderging zij een baarmoederverwijdering. Omdat de hcG spiegels wederom niet significant daalden en vlekjes op de longen werden gezien, onderging Rufer nog meer chemotherapie en chirurgie: een deel van haar rechterlong werd verwijderd. Rufer en haar man troffen voorbereidingen op haar nabije sterven. Tot ontdekt werd dat de Abbott zwangerschapstest vals-positieve resultaten gaf door interfererende antidierlijke antistoffen: aanwezigheid van deze antistoffen leidt tot de bevinding van spook hcG.

Het echtpaar Rufer spande een rechtszaak aan tegen de firma Abbott Diagnostics voor het op de markt brengen van een onveilige zwangerschapstest, én tegen haar behandelend arts wegens medische wanpraktijken. Twee jaar later werden de beklaagden door de voltallige King County jury unaniem schuldig bevonden en werd aan het echtpaar Rufer een bedrag van 16 miljoen dollar smartengeld toegewezen wegens onnodig lijden gedurende ruim 3 jaar door misdiagnose kanker ten gevolge van een fout-positieve zwangerschapstest (zie <http://abcnews.go.com/Primetime/story?id=132213>).

Gedurende mijn rede wil ik u deelgenoot maken van het feit dat accurate, veilige en effectieve medische testen een onmisbare en niet meer weg te denken schakel vormen bij het opsporen en bestrijden van ziekten. Maar, zoals geschetst met de casus Rufer, is er ook ruimte voor verbetering van laboratoriumdiagnostiek.

LAAT ONS EEN KIJKJE NEMEN IN DE WERELD VAN DE MEDISCHE LABORATORIA. WAT IS NOU LABORATORIUMDIAGNOSTIEK?

Laboratoriumdiagnostiek is onderzoek dat op basis van analyse van humaan lichaamsmateriaal in principe **accurate informatie** oplevert over iemands gezondheid of ziekteproces. Dit onderzoek gebeurt met behulp van *in-vitro* diagnostica, de zogenaamde

IVDs. Het onderzoeksmateriaal, bloed, urine, feces, speeksel, weefsel, cellen, etc., wordt buiten het lichaam, ofwel *in vitro*, onderzocht. IVDs zijn hoogwaardige medische testen en/of analysesystemen of technologie voor onderzoek in lichaamsmateriaal. IVDs worden ingezet om minieme hoeveelheden van specifieke biomerkers in lichaamsmateriaal te meten, teneinde een ziekte vast te stellen of uit te sluiten, effecten van een therapie te voorspellen en/of te volgen, het beloop van een ziekte te voorspellen, de kans op ontwikkeling van een ziekte te schatten en bevolkingsonderzoek uit te voeren (screening). Beeldvormende diagnostiek zoals MRI, CT-scan of echoscopie behoren niet tot de IVDs.

De IVD-omzet bedraagt in Nederland 0,4% van het totale gezondheidszorgbudget, terwijl de resultaten van laboratoriumonderzoek van invloed zijn op ca. 70% van alle medische beslissingen, de zogenaamde 70% claim (1). Dit positioneert de klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde als een hoge impact discipline. Met effectief en doelgericht gebruik van IVDs kan het zorgproces worden verbeterd, zowel in termen van méér gezondheid, als in termen van minder kosten. Als in het begin van het zorgproces de juiste keuzes worden gemaakt, kan de patiënt eerder, beter en gericht worden geholpen. Juist nu de kosten voor de gezondheidszorg zo sterk stijgen, loont het te investeren in relatief goedkope laboratoriumdiagnostiek.

HOE IS DE KWALITEIT VAN IVDs IN EUROPA GEWAARBORGD?

IVDs worden ontwikkeld en op de markt gebracht door de diagnostica industrie en dienen een CE-markering te dragen. CE staat hierbij voor Conformité Européenne, wat zoveel betekent als in overeenstemming met Europese regelgeving. De kwaliteitseisen voor product en gebruik zijn vastgelegd in het besluit IVD en de Kwaliteitswet zorginstellingen. De kwaliteit van *in-vitro* diagnostiek rust op twee pijlers: veilige en doeltreffende tests enerzijds én professioneel gebruik anderzijds. Diagnostica industrie en laboratoria zijn, elk vanuit hun eigen perspectief, verantwoordelijk voor goed en veilig gebruik van IVDs. Voor het in de handel brengen van IVDs is aanmelding bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) verplicht. De IGZ houdt toezicht op de naleving van de wet- en regelgeving. Enige vorm van kritiek is hier op zijn plaats: het CE-keurmerk vertelt helaas niets over de klinische effectiviteit van de medische test en creëert daardoor pseudo-veiligheid.

Als voor een specifieke toepassing geen CE-goedgekeurde testen beschikbaar zijn, kan het laboratorium zelf een test ontwikkelen. Deze zogeheten *in huis* testen vallen in beginsel niet onder het Besluit IVD zolang ze alleen *in huis* worden toegepast. Zodra een *in huis* test buiten het oorspronkelijke laboratorium wordt toegepast, is er sprake van 'aflevering aan een andere rechtspersoon' en gelden de eisen van het Besluit IVD volledig.

Speciale aandacht voor zelftesten

Er is de laatste jaren een groeiend aanbod van zelftesten via internet. Heeft u twijfel over uw cholesterol? Wilt u de diagnose diabetes mellitus bij uzelf niet missen? Heeft u last van een maagzweer? Bent u bang dat u een Sexueel Overdraagbare Aandoening heeft opgelopen of in de overgang bent beland? En wilt u de huisarts er graag buiten laten? Wend u zich dan tot de online shop van uw drogisterijketen met betaalbare thuistesten voor al uw medische problemen!

Voor verantwoord gebruik van zelftesten is duidelijke consumentenvoorlichting noodzakelijk. Zo moet de bediening eenvoudig zijn en de testuitslag eenduidig. Ook moet de consument worden geïnformeerd over de beperkte waarde van een enkele testuitslag, en over het feit dat een arts geraadpleegd moet worden voor elke besluitvorming van medische aard.

WIE DRAAGT VERANTWOORDELIJKHEID VOOR LABORATORIUMDIAGNOSTIEK IN MEDISCHE LABORATORIA?

Vanaf het moment dat bloed of ander lichaamsvocht wordt afgenomen totdat het testresultaat aan de arts wordt gerapporteerd, vallen materiaal en testproces onder de verantwoordelijkheid van de **laboratoriumspecialist klinische chemie** (of vroeger: de klinisch chemicus). In Nederland is de laboratoriumspecialist klinische chemie arts dan wel academisch opgeleid in een betarichting, doorgaans gepromoveerd en post-academisch gespecialiseerd in de klinische chemie en laboratoriumgeneeskunde. Het uitoefenen van het specialisme is onderworpen aan 5-jaarlijkse persoonlijke herregistraties volgens criteria opgesteld door de Visitatie- en Registratiecommissie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie.

De laboratoriumspecialist klinische chemie heeft **meerdere kerntaken**. Hij/zij is primair verantwoordelijk voor het totale diagnostische proces van klinisch chemische en hematologische testen inclusief consultatieve dienstverlening. Daarnaast is de laboratoriumspecialist klinische chemie mede verantwoordelijk voor opleiding, onderwijs en het opzetten van een integraal kwaliteitssysteem voor medische laboratoria volgens ISO 15189:2012 (<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en>). In de academische setting is hij/ zij trekker van een specifieke onderzoekslijn die bijdraagt aan de verdere ontwikkeling van het klinisch-chemische vakgebied.

De labspecialist klinische chemie stelt het testmenu samen en draagt er zorg voor dat dit *state-of-the-art* is. De visie op het gebruik van testen is momenteel in transitie en evolueert van **essentialisme** (gebruik van testen met analytische focus) **naar consequentialisme** (gebruik van testen met klinische focus). Dit impliceert dat alleen klinisch effectieve testen opgenomen worden in het testmenu (2). Alles draait immers om de patiënt! We dienen ons te realiseren dat een **medische test** uitvoeren **ook een interventie** is: er wordt na analyse van een lichaamsvloeistof een resultaat gegenereerd waar een medische beslissing op gestoeld is die moet bijdragen aan gezondheidswinst voor de patiënt.

BELANG VAN INTERNATIONALE STANDAARDISATIE VAN TESTRESULTATEN

De perceptie van u als toehoorder is wellicht dat iedere patiënt, onafhankelijk van het ziekenhuis dat hij bezoekt, dezelfde testresultaten, diagnose en behandeling krijgt. Ik kan u verzekeren dat dat niet altijd het geval is!

Stel: uw kind heeft een groeiachterstand t.o.v. leeftijdgenootjes en u wordt hiervoor verwezen naar een kinderarts. Door verschillen in groeihormoon testresultaten tussen ziekenhuizen kan het zijn dat uw kind met groeiachterstand in het ene ziekenhuis wél recht heeft op behandeling met groeihormoon, en in het andere ziekenhuis niet. Zo ook kunnen

verschillen in gemeten hartschademerkers in het bloed van uw vader in het ene ziekenhuis leiden tot een opnameindicatie en in het naburige ziekenhuis niet.

Uitwisselbare testresultaten zijn dus randvoorwaardelijk voor vergelijkbaar medisch handelen. Daarom is het van belang dat medische testen gestandaardiseerd zijn. Standaardisatie van testen is nodig om het testresultaat juist te kunnen interpreteren t.o.v. passende referentiewaarden of beslisgrenzen. Testresultaten dienen in Europa bij wet (IVD directieve 98/79/EC; thans onder revisie) herleidbaar of metrologisch traceerbaar te zijn naar standaarden van hogere orde. Voor minder dan 15% van de routine testen in een medisch lab is standaardisatie een feit. Voor 85% van de routine testen zijn de testresultaten methode- en/of fabrikant- afhankelijk en veranderen ze in de tijd bij opeenvolgende generaties testen of analyzers. Deze situatie is een nachtmerrie voor iedere behandelaar en iedere onderzoeker.

Ik constateer dat mondiale standaardisatie van medische testen traag en moeizaam verloopt, o.a. door heterogeniteit van biomerkers en door de vaak indirecte, op immunoassay gebaseerde wijze van meten. Vele partijen zijn betrokken bij standaardisatie, elk met een deelverantwoordelijkheid en met eigen belangen. Betrokken partijen zijn met name metrologie instituten, producenten van referentiematerialen, erkende calibratielaboratoria en IVD-fabrikanten. Overkoepelend pleitbezorger van wereldwijde standaardisatie van testen is het Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM; www.bipm.org). En ... wat is de rol van onze beroepsgroep? Blijven we dit gebrek aan standaardisatie en onvergelijkbaarheid van testresultaten met nadelige consequenties voor de patiënt accepteren?

Nederlandse laboratoriumspecialisten klinische chemie zijn in zijn algemeenheid doordrongen van het belang van standaardisatie van medische testen. Dankzij landelijke initiatieven zoals Calibratie 2000 -geïnitieerd door collega Rob Jansen in 1998 (3)- zijn we er met de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria en Nederlandse calibratielabs in geslaagd om de variatie tussen ca. 220 Nederlandse ziekenhuislaboratoria voor een 25-tal klinische chemische testen te reduceren tot ca. 5%. Dientengevolge zijn in de Nederlandse laboratoria testresultaten voor serum elektrolyten, substraten en enzymactiviteiten vergelijkbaar, hetgeen in het belang is van patiënt en behandelaar (4-8).

Om juiste testresultaten te verkrijgen is ook de standaardisatie van alle processtappen in het diagnostische testproces essentieel. Het recente verhaal van Ellen de Visser in de Volkskrant -d.d. 16/01/2016- over commerciële bloedtests en de **ongerust-maak-industrie** illustreert wat er zoal fout kan gaan bij ongestandaardiseerd per post versturen van bloed naar commerciële laboratoria: inadequate bewaar- en transportcondities van bloed brengen afwijkende testresultaten mee, met nodeloze ongerustheid van de cliënt als gevolg (<http://www.volkskrant.nl/wetenschap/ziekenhuizen-werken-mee-aan-dubieuze-bloedtests~a4225478/>).

Metrologie staat voor “de kunst van het meten”. Als lid van de wetenschappelijke divisie van de IFCC met aandachtsgebied metrologie wens ik het belang van bestaan en behoud van calibratielaboratoria nadrukkelijk te bepleiten (<http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division>). Calibratielabs vormen de schakel tussen metrologie instituten én IVD-fabrikanten en zijn essentieel om de juistheid en vergelijkbaarheid van testen op duurzame wijze te waarborgen.

Leiden heeft een goede reputatie op het gebied van Trombose & Hemostase. In het verlengde daarvan ben ik verheugd met de voortzetting van de International Normalized Ratio (INR)-standaardisatie activiteiten van de vroegere Stichting RELAC in het Stollings Referentie Laboratorium van onze afdeling. Door deze stap én met de inhoudelijke expertise van Ton van de Besselaar en de stollingsmedewerkers wordt de internationale standaardisatie van de meest voorkomende INR-stollingsapparaten gecontinueerd, in het belang van veilige orale antistolling. Bijna 470.000 patiënten werden in 2014 behandeld door de Nederlandse trombosediensten waarbij 6,4 miljoen INR-testen uitgevoerd werden (http://www.fnt.nl/media/docs/FNT_Samenvatting_Medisch_JV_2014.pdf).

MEGATRENDS IN DE GEZONDHEIDSZORG

Nu u vernomen heeft wat er zich in de beslotenheid van een medisch diagnostisch laboratorium afspeelt, gaan we thans buiten het laboratorium kijken naar de megatrends in de gezondheidszorg. Ik licht graag zes relevante trends met impact op laboratoriumdiagnostiek toe.

1. Demografische ontwikkelingen

Europa wordt geconfronteerd met een enorme demografische uitdaging veroorzaakt door een vergrijzende bevolking en teruglopende geboortecijfers (Bron: CBS, 2013). Dit zet druk op het gezondheidszorgbudget omdat het aandeel werknemers dat bijdraagt aan de economie en sociale voorzieningen terugloopt.

2. Transformatie van de gezondheidszorg: van reactief naar proactief

Het overheidsbeleid in Nederland richt zich op toegankelijke, kwalitatief goede **curatieve** zorg die ook betaalbaar is. In 2013 ging er € 94 miljard om in de zorgsector, hetgeen volgens trendvolgers kan stijgen tot € 150 miljard in 2030. De curatieve zorg met ca. 1,42 miljoen arbeidsplaatsen is één van de grootste en snelst groeiende collectieve uitgavenposten (Bron: CBS, 2013). In de periode 2001-2011 groeide de zorg met 4,5% per jaar, terwijl het Bruto Binnenlands Produkt met slechts 2% per jaar groeide. Bij ongewijzigd overheidsbeleid dreigen de kosten van de gezondheidszorg in Nederland op korte termijn onbeheersbaar te worden. Het roer moet om!

Systeembioïologie én de digitale revolutie laten toe om de **curatieve zorg te transformeren naar proactieve zorg** die Preventief, Predictief en Persoonlijk is, en Participatie toelaat (9). Daarbij wordt het vóórkomen van ziekten door gezond leven én actieve participatie van de burger erg belangrijk. Met een integrale benadering van gezondheid en ziekte wordt moleculair inzicht verkregen in de ziektemechanismen, en wordt bloed een diagnostisch venster voor het onderscheiden van ziekte en gezondheid. Complexe aandoeningen worden onderverdeeld in verschillende subtypes die met specifieke medicatie effectief behandeld kunnen worden.

Preventie, actieve Participatie van burgers, Personalisering van diagnoses en therapie en betere Predictie op basis van *big data* leveren in gezamenlijkheid een unieke kans op om de kosten in de zorgsector in de toekomst wél beheersbaar te houden. Het hele ecosysteem van de zorgsector moet op de schop om deze **P4-zorginnovatie** te realiseren, hetgeen visie,

politieke moed en daadkracht van de minister van VWS en alle betrokken *stakeholders* zal vergen.

3. Kritische barrières bij de ontwikkeling van biomerkers tot medische testen

De ontdekking van nieuwe biomerkers -dit zijn meetbare stoffen in bloed, urine, CSV, ...- staat in het brandpunt van de belangstelling bij zowel onderzoekers in de academische als in de private sector. Tot 2011 verschenen 150,000 publicaties die de ontdekking van duizenden biomerkers claimden (10). Maar ondanks deze "tsunami" van beloftevolle biomerkers is implementatie van nieuwe testen in de klinische praktijk zeer beperkt (11). Uit reviews van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* blijkt dat de laatste 20 jaar gemiddeld minder dan 1 nieuwe medische test per jaar verscheen voor klinische toepassing. Biomarker pijplijnen vertonen een *gap* tussen *bench research* en *bedside* klinische toepassing. Daardoor is de *return-on-investment* van biomarker *discovery* onderzoek onvoldoende. De betekenis van deze kritische barrière komt schrijnend tot uiting in het licht van de hoge ontwikkelingskosten van nieuwe geneesmiddelen die meer dan een miljard dollar kunnen bedragen en 15 jaar ontwikkeltijd kunnen vergen. Een medische test die 10% verbetering in de voorspellende waarde van werkzaamheid van medicatie kan inschatten zou al snel tot besparingen van \$100 miljoen/geneesmiddel leiden. Er is dus duidelijk behoefte aan biomerkers die dit probleem kunnen adresseren.

Hoewel vele technologische standaarden zijn verschenen, zijn er nauwelijks geaccepteerde richtlijnen of standaarden aangaande de ontwikkeling van biomerkers. Gebrek aan interdisciplinaire samenwerking tussen de partijen betrokken bij biomarkerontwikkeling heeft geleid tot grote aantallen publicaties met niet-reproduceerbare *data* en tegenvallende uitkomsten van biomarker-gedreven klinische *trials*. De **behoefte aan een trans-sector netwerk** van alle bij biomarkeronderzoek betrokken partijen is duidelijk en de tijd voor implementatie is daar.

4. Companion diagnostics: van generieke naar patiëntspecifieke behandeling

Decennia lang lag de focus van behandeling op de ontwikkeling van *blockbusters*: de zogenaamde "*one-size-fits-all*" medicatie gebaseerd op het principe één diagnose, één behandeling. Maar in ziekten zoals bijvoorbeeld depressie vertonen selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRIs) een werkzaamheid van ongeveer 50%. En in de oncologie is het gewoon om werkzaamheden te hebben beneden de 25%. **Precisiegeneeskunde** onderzoekt welke behandeling voor welke patiëntgroepen het meest effectief is, rekening houdende met genetische opmaak, omgeving en levensstijl.

In toenemende mate worden anti-kankermiddelen ontwikkeld gericht tegen moleculaire subtypes van kanker. Cruciaal daarbij is de ontwikkeling van specifieke diagnostische testen die toelaten om patiënten te selecteren die gevoelig zijn voor de behandeling. Dergelijke testen heten **companion diagnostics (CDx)**. De CDx test wordt gebruikt als selectiemiddel voor het inzetten van specifieke therapie en wordt daardoor een belangrijk onderdeel van de gepersonaliseerde zorg.

Een bekend voorbeeld van een CDx test is de opsporing van het Philadelphia-chromosoom - met PCR- bij Chronische Myeloïde leukemie (CML). Door translocatie van chromosomen 9 en 22 ontstaat het Philadelphia-chromosoom en het BCR/ABL fusie-eiwit. Het gebruik van specifieke tyrosinekinase remmers zoals imatinib (merknaam: *Glivec*) verhindert fosforylering waardoor het BCR/ABL-tyrosinekinase wordt gedeactiveerd en de myelopoëse normaliseert. Gerichte behandeling met imatinib bij volwassenen met Philadelphia-chromosoom-positieve CML laat een meerjaren overlevingspercentage van ca. 90% zien.

5. Opmars van *big data*, informatie- en nanotechnologie

Ook de ontwikkelingen van **informatietechnologie en nanotechnologie** zijn cruciaal en onontbeerlijk om de zorg haalbaar en betaalbaar te houden.

“*Big data*” van patiënten verschaffen ons fundamenteel nieuwe inzichten in genotype - fenotype correlaties en in voorspellende geneeskunde. De geneeskunde wordt daarmee een informatiewetenschap. De gezondheidszorg heeft daartoe een ICT-niveau nodig dat ver uitstijgt boven de digitalisering van medische dossiers, iets waartoe de medische professie zich nu vaak beperkt.

Nanotechnologie is de techniek die zich bezighoudt met de manipulatie van deeltjes in de orde van grootte van nanometers (een miljardste van een meter); d.i. een schaalgrootte die net boven die van atomen en moleculen ligt. Toepassingen van nanotechnologie binnen de geneeskunde, de zogenaamde nanogeneeskunde, richten zich op de kleinst mogelijk versie van allerlei medische apparaten, de *labs-on-a-chip*, én de integratie met draadloze ICT zodat de registraties van het nanoapparaatje buiten het lichaam af te lezen zijn. Diagnose en behandeling kunnen dan extramuraal plaatsvinden, op elke gewenste plek en door de patiënt zelf.

6. Opkomst van consumenten-*eHealth*

Een ander helder signaal van ongekende mogelijkheden is de onstuitbare opmars van health-apps en smart devices. Deze ontwikkeling is mogelijk door exponentiële groei in rekenkracht van computers, door doorgedreven miniaturisatie van sensoren, en door uitrol van draadloze technologieën voor het transport van data (3G, 4G, Wifi). De digitale en *online* producten en diensten worden doorgaans niet ontwikkeld door bedrijven uit de ‘traditionele’ medische wereld en zijn, in tegenstelling tot traditionele *eHealth*-diensten, niet expliciet gericht op de relatie tussen zorgprofessionals en patiënten. We spreken daarom van **consumenten-*eHealth***. Belangrijke partijen in het ontluikende ecosysteem van consumenten-*eHealth* zijn giganten zoals Apple, Google en Samsung, alsook grote aantallen startende bedrijven, die via de verschillende *app-stores* hun diensten verkopen (Bron: TNO 2014 R11712: Doe-het-zelf-Zorg. Disruptieve effecten van consumenten-*eHealth*).

Consumenten-*eHealth* rekt het begrip “**gezondheid**” op omdat er nu producten en diensten komen die gebruikers in staat stellen om de kwaliteit van leven (zoals voeding, slaappatronen, beweging, werk en stress) te evalueren vanuit het perspectief van gezondheid, functioneren en welzijn. Consumenten-*eHealth* is een typisch voorbeeld van P4-zorginnovatie dat grote gevolgen zal hebben voor de zorg door de kenmerkende gebruiksvriendelijkheid en de verminderde noodzaak tot tussenkomst van een medische professional.

STRATEGISCHE KEUZES VOOR MEDISCHE LABORATORIA

De genoemde megatrends in de gezondheidszorg bieden kansen voor medische laboratoria en nopen tot heroriëntatie. Ik vertel u graag over de strategische keuzes die wij in het lumc gemaakt hebben om de afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde toekomstbestendig te maken.

1. Bouwen aan een toekomstbestendige laboratoriumorganisatie

De diagnostische laboratoria van het LUMC waren tot voor enkele jaren zelfstandige afdelingen, elk met een eigen loket en eigenstandige dienstverlening. Die situatie was anno 21^{ste} eeuw niet langer doelmatig. Bij mijn aantreden als afdelingshoofd -december 2009- kreeg ik de opdracht om o.a. de diagnostische laboratoria te ontschotten. In het programma **Build to Last** is de organisatieverandering in het LUMC, die zal resulteren in een krachtig en efficiënt diagnostisch laboratorium, uitgewerkt. Met een interdisciplinaire stuurgroep is initieel draagvlak gecreëerd. Met de centralisatie van ca. 30 prikposten tot één Centrale Bloedafname en met de integratie van de labs algemene hematologie, algemene en speciële stolling, bloedtransfusie en klinische chemie in één centraal diagnostisch lab is de verantwoordelijkheid voor bloedafname, laboratoriumdiagnostiek en uitgifte bloedprodukten bij de Afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (KCL) neergelegd (12).

Anno 2016 werken er ca. 180 medewerkers op de afdeling die op jaarbasis ongeveer 125 000 patiënten prikken, 8 miljoen testresultaten produceren en 25 000 bloedprodukten uitgeven. Jaarlijks krijgen ca 1000 arts-assistenten een venapunctie training op de Centrale Bloedafname vóór aanvatten van hun klinische stage. Alle klinisch chemische zorg vindt plaats in een geaccrediteerde setting. De professionele aansturing van het laboratorium gebeurt door de laboratoriumspecialisten klinische chemie, ieder met een eigen aandachtsgebied; de operationele aansturing gebeurt door hoofdanalisten. De professoren Eikenboom en Zwaginga blijven als medisch consulent nauw betrokken bij de activiteiten van respectievelijk het speciële stollingslab en het bloedtransfusielab. Met het Laboratorium Speciële Hematologie zijn werkafspraken gemaakt om kwaliteit en continuïteit van de dienstverlening te waarborgen. Met de samenvoeging van prikposten en 24/7 labs is een belangrijke kwaliteits- en efficiency slag gemaakt. Toch is deze mate van concentratie geen eindpunt want LUMC-brede centralisatie van monsterontvangst van lichaamsmaterialen is evenzeer wenselijk om integrale kwaliteit van zorg te garanderen.

2. Optimalisatie van diagnostische labprocessen met Delftse systeemkunde

Ten behoeve van optimale dienstverlening aan arts-aanvragers en patiënten, is besloten om het primaire diagnostische proces opnieuw in te richten. Uitgangspunten bij de herinrichting van het diagnostische proces zijn het streven naar operationele excellentie, procesvereenvoudiging en kostenbeheersing. In plaats van de oude processen te verbeteren of ons te schikken in wat beschikbaar is aan labrobotiseringsconcepten, is gekozen voor een eigen benadering. Na uitgebreid vooronderzoek is een eigen functioneel ontwerp gemaakt van het gewenste diagnostische testproces in het LUMC. Dit is vervolgens Europees aanbesteed met de procedure van Concurrentiegericht Dialoog. Met deze manier van aanbesteden zochten we als LUMC de dialoog met de IVD-markt om de beste invulling te

krijgen van een functioneel gespecificeerde vraag. Dit is een manier van aanbesteden die de beleidsdoelstelling om medische meerwaarde te genereren ondersteunt. (<https://www.pianoo.nl/lumc-innoveert-met-concurrentiegerichtedialog>).

Medio 2015 is de aanbesteding gegund. Met hoofd- en diverse onderaannemers wordt momenteel **Totale Lab Automatisering** voorbereid teneinde alle processtappen vanaf de Centrale Bloedafname -inclusief monstertransport, monsteropwerking, analyse- tot opslag in het gekoelde archief volautomatisch te laten verlopen. Randvoorwaardelijk was de aanschaf van een **modulair tracksysteem** dat toelaat om alle preanalyse-, analyse- en postanalyseapparatuur te koppelen, inclusief *car* concept voor individueel transport van humane monsters. Het flexibele track systeem is een voorbeeld van een disruptieve innovatie omdat hiermee de mogelijkheid ontstaat om gericht analysesystemen en testen te selecteren die "*fit-for-clinical-purpose*" zijn binnen de eigen setting. Over ruim één jaar is de realisatie van het geïntegreerde kernlaboratorium met snelle 24/7 dienstverlening een feit; over ca. twee jaar is de realisatie van een innovatief speciëel laboratorium inclusief medische testomgeving gerealiseerd.

Naast de klinisch-chemische zorg voor de patiënt is er bij de procesherinrichting ook ruim aandacht voor de **academische component, in het bijzonder het faciliteren van onderzoek**. Jaarlijks worden tientallen vriesprotocollen, klinische studies en biobanken aangeboden en gefaciliteerd. De klinisch chemische staf verzorgt hiervoor de consultatieve functie in de volle breedte van alle specialismen in het LUMC. Desgevraagd neemt onze afdeling ook testen uit de research setting over voor klinische toepassing.

Bij het uitvoeren van biobank en trial werkzaamheden is het van belang dat er garanties zijn t.a.v. de monsterintegriteit en -stabiliteit, en de *track & trace* van de bewerkte lichaamsmaterialen. Dit laatste is randvoorwaardelijk voor het realiseren van een gecertificeerde LUMC research infrastructuur. Met de herinrichting van het diagnostische proces wordt hierin voorzien. Het professionaliseren van het biobankieren in het LUMC gebeurt sinds de opstart in gewaardeerde samenwerking met Prof. Hein Verspaget.

3. Introductie van strategische technologie

Kwaliteit en veiligheid van medische testen moeten gegarandeerd zijn. Uit de odyssee van Jennifer Rufer is gebleken dat dit niet vanzelfsprekend is. Naast interferentie door auto- en heterofiele antistoffen ligt o.a. ook variabele kruisreactiviteit van antilichamen met structuuranalogen op de loer. Omdat de selectiviteitsproblemen met de huidige immunoassays niet oplosbaar zijn is het principebesluit genomen om endocrinologische testen, zoals steroïden, met massaspectrometrie te bepalen. Massaspectrometrie kan beschouwd worden als strategische technologie: het is een krachtige kwalitatieve en kwantitatieve analytische techniek die niet de beperkingen van immunoassays heeft. Het principe is gebaseerd op gekoppelde massaspectrometers voor analyse van complexe lichaamsvochten, waarbij twee massa filters serieel zijn gepositioneerd, gescheiden door een botsingskamer. De filters kunnen gebruikt worden in statische of *scanning* modus teneinde een specifieke massa-lading (m/z) ratio of *range* te selecteren. In de botsingskamer botsen precursorionen met gasmoleculen en worden ze gefragmenteerd in kleinere productionen. Tandem massaspectrometrie heeft superieure selectiviteit door 2-voudige fysische detectie van precursor- en fragmentionen. De techniek is flexibel en veelzijdig waardoor laboratoria

in huis testen kunnen ontwikkelen en tientallen ziektespecifieke biomerkers tegelijk kunnen detecteren én kwantificeren.

Kennende de megatrends en uitdagingen in de zorg, ervaar ik het als een voorrecht om in deze academische setting te mogen bijdragen aan innovatie van laboratoriumdiagnostiek. Ik licht u graag de recent opgestarte onderzoekslijn toe alsook de meerwaarde van deze lijn voor de patiëntenzorg.

TRANSLATIONEEL ONDERZOEK NAAR ZIEKTESPECIFIEKE EIWITPANELS

Het zal voor u geen nieuws zijn dat het genoom van vele organismen, waaronder dat van de mens, ondertussen bekend is. Het genoom bepaalt je erfelijke predispositie. In het verlengde daarvan is de behoefte ontstaan om alle eiwitten die door genen gecodeerd worden te identificeren en te meten. De verzameling van alle eiwitten van een organisme of van een cel noemt men het proteoom. **Proteomics** is de wetenschap die zich bezighoudt met de bestudering van het **proteoom**.

Het onderzoek van de Afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde van het LUMC richt zich op *in huis* **testontwikkeling van beloftevolle eiwit biomerkers met massaspectrometrie**, de zogenaamde **kwantitatieve klinisch chemische proteomics** (13). De kracht van MS-gebaseerde testen zit hem in het geven van inzicht in de moleculaire oorspong van ziekten, waardoor de diagnose preciezer gesteld kan worden en de medische beslissingen beter onderbouwd genomen kunnen worden. Net zoals je met een telescoop sterrestelsels beter kunt bestuderen dan met het blote oog, zo ook kun je met MS-gebaseerde kwantitatieve proteomics precieze moleculaire informatie krijgen over specifieke eiwitpatronen bij gezondheid en ziekte. Ook biedt kwantitatieve proteomics een beter perspectief voor mondiale standaardisatie van eiwitten via directe meting van proteotypische peptiden of intacte eiwitten. Tenslotte biedt kwantitatieve proteomics labspecialisten de flexibiliteit om **eerder** in te spelen op klinische behoeftes door *in huis* testen met betekenisvolle eiwitpanels te ontwikkelen en te valideren.

1. Zo zijn er voor vroege opsporing van nierschade -veroorzaakt door bijvoorbeeld chemotherapie- geen CE-gemarkeerde testen beschikbaar. Artsen sporen nierschade tot op de dag van vandaag op met een matig geschikte nierfunctiemerker, het serum creatinine.
2. Ook is er grote behoefte aan medische testen die ontsparingen bij kanker in een vroeg en reversibel stadium in beeld brengen.
3. Verder zijn hart- en vaataandoeningen, ondanks de beschikbaarheid van krachtige statines en nieuwe geneesmiddelen, wereldwijd nog steeds de voornaamste doodsoorzaak. Dit illustreert de behoefte aan geschikte predictieve testen die vroegtijdig nieuwe cardiovasculaire events voorspellen.

Traditioneel ligt de focus bij atherosclerotische cardiovasculaire ziekten (ASCVZ) nog steeds bij het meten van cholesterol en cholesterol fracties in bloed. Als ca. 70% van het residuele risico op terugkerende ASCVZ niet verklaard is, betekent dit dat de verkeerde biomerkers gemeten worden. Serum apolipoproteïnen zijn beloftevol maar zitten nog steeds in het research stadium ondanks hun cruciale rol in pre-, pro-, en antiatherosclerotische processen. Na jaren van pionieren is door onze onderzoeksgroep voor evaluatie van dyslipidemie bij CVZ

een accurate MS-gebaseerde test voor simultane meting van zes serum apolipoproteïnen en voor apolipoproteïne E fenotypering ontwikkeld (14-19). De performance van deze proteomics test is dusdanig dat de analytische kwaliteit vergelijkbaar is met die van traditionele immunoassays. De klinische (meer-)waarde van apolipoproteïne profielen wordt momenteel onderzocht in samenwerking met arts-onderzoekers van het profileringsgebied Vasculaire en Regeneratieve Geneeskunde.

Het *in huis* ontwikkelen van medische testen met kwantitatieve proteomics vereist hoogcomplexere massaspectrometrische infrastructuur en veel expertise. De ontwikkeling gebeurt daarom in nauwe samenwerking met Yuri van der Burgt en Manfred Wuhrer van het Centre of Proteomics & Metabolomics (CPM). Recent is de samenwerking tussen de afdelingen CPM en KCL geformaliseerd, waardoor in het LUMC de brug is geslagen tussen *discovery* van eiwit biomerkers enerzijds en klinische toepassing anderzijds. Door deze collaboratie is het pad gebaad om met kwantitatieve proteomics andere karakteristieke eiwitpanels te ontwikkelen voor o.a. vroegdetectie van nierschade en kanker. In de nog verder liggende toekomst is het wellicht mogelijk om de glycosylering van eiwitten te bepalen, wat de betekenis van proteomics nog verder zal doen toenemen.

Proteomics zal ook de toekomst van andere laboratoriumspecialismen beïnvloeden. In dat verband wil ik u de ontwikkeling van het intelligente chirurgische mes, genaamd *iKnife*, bij kankerchirurgie niet onthouden. *iKnife* is ontwikkeld in Imperial College London, Engeland. *iKnife* is gebaseerd op electrochirurgie, een technologie die ontdekt is rond 1920. Electrochirurgische messen gebruiken elektrische stroom die het weefsel verbrandt en incisies mogelijk maakt met minimaal bloedverlies. Tijdens electrochirurgie vindt evaporatie van het weefsel plaats. De vrijgekomen dampen worden opgevangen en in een massaspectrometer geleid. Het chemische profiel van de verdampte biologische matrix wordt ontleed en vergeleken met een referentiebibliotheek van kankerweefsels en gezonde weefsels. *iKnife* is een voorbeeld van geavanceerde chemische *profiling* technologie die *real-time* in de operatiekamer bijdraagt aan chirurgische beslissingen. Deze technologie laat toe om vaste tumoren integraal te verwijderen als onderdeel van een gepersonaliseerd behandelplan. De verwachting is dat *iKnife* met massaspectrometrie zal bijdragen aan minder heroperaties, minder recidief en hogere overleving.

(http://www3.imperial.ac.uk/newsandeventspggrp/imperialcollege/newssummary/news_17-7-2013-17-17-32).

SLOTBESCHOUWING: VAN EVOLUTIE NAAR REVOLUTIE

Medisch-diagnostische laboratoria staan aan de vooravond van grote veranderingen. Als 24/7 leverancier van klinisch chemische en hematologische testresultaten in de gezondheidszorg staat de laboratoriumspecialist klinische chemie in het hart van deze orkaan. Om de zorgkosten te beheersen zullen we transformeren van curatieve zorg naar preventieve, predictieve en gepersonaliseerde zorg met participatie van de patiënt (de zogenaamde P4-zorginnovatie), en van centrale naar mobiele laboratoria met *real-time* diagnostiek. Medische apparaten worden verder geminiaturiseerd en testen worden in de directe nabijheid van de patiënt in minuscule hoeveelheden lichaamsvloten bepaald. Testmenu's worden uitgebreid met orgaan- of ziektespecifieke profielen die aanknopingspunten bieden voor gepersonaliseerde behandelingen. Ook worden leefstijl-testpanels aangeboden aan zelfbewuste cliënten die zich preventief laten testen. Het is de

verantwoordelijkheid van de laboratoriumspecialist klinische chemie om het medische test arsenaal op ethisch verantwoorde wijze om te buigen naar een klinisch effectief testmenu dat aansluit bij de klinische behoeftes voor het realiseren van P4-zorginnovatie. Het ligt in de lijn der verwachtingen dat P4-laboratoriumdiagnostiek én specifieke behandelingen voor geselecteerde patiëntgroepen zullen leiden tot significante kostenbesparingen. De parallel kan getrokken worden met de financiële sector waar de introductie van internetbankieren consumenten ook meer controle heeft gegeven en kostenbesparing in de hand heeft gewerkt.

Nog méér nieuwe mogelijkheden voor **betere** laboratoriumdiagnostiek kondigen zich aan in het beloftevolle wetenschapsveld van de **kwantitatieve klinisch chemische proteomics**. De pijlsnelle ontwikkeling van klinische massaspectrometrie in het laatste decennium, en de transformatie naar proactieve zorg, rechtvaardigen het beeld dat een **revolutie** gaande is die de komende 5-10 jaar zal doorsijpelen naar de klinisch-chemische routinepraktijk. Dit zal leiden tot krachtiger en betrouwbaarder diagnostisch en prognostisch onderzoek, dat zowel gericht is op verbetering van de gezondheid, maar ook op beter begrip van de pathogenese van aandoeningen. Om dit te bewerkstelligen doe ik een oproep aan mijn beroepsgroep om strategische technologieën te exploreren en om eigen initiatief te ontplooiën teneinde o.m. kwantitatieve proteomics als hoogwaardig substituuat voor interferentiegevoelige immunoassays te evalueren.

Om de revolutie in het klinisch chemische domein te doen slagen dienen we de in opkomst zijnde nieuwe kennisdomeinen en innovatieve ontwikkelingen **in te bedden in het opleidingscurriculum van laboratoriumspecialisten klinisch chemie**. Technologieën zoals kwantitatieve proteomics genereren grote hoeveelheden data die bioinformatica *tools* en kennis van *data-mining* vergen. Kennis over netwerkbiologie is nodig om de integratie van verschillende “-omics” *data sets* mogelijk te maken en de wederzijdse interacties tussen genen en moleculen te kunnen identificeren. Het opleidingscurriculum dient meer dan nu het geval is te waarborgen dat assistenten opgeleid worden tot “integraal” laboratoriumspecialist klinische chemie, met zowel *state-of-the-art* kennis van klinische chemie, management en organisatie, kwaliteit, onderwijs, maar ook van onderzoek en innovatie. De waardevolle onderdelen in het huidige opleidingscurriculum moeten bewaard blijven, maar daarbovenop dienen we de nieuwe generatie voor te bereiden op de toekomst. Zo dient het opleidingscurriculum expliciet te anticiperen op technologische vernieuwingen en P4-zorginnovatie, en dienen toekomstige laboratoriumspecialisten klinische chemie opgeleid te worden tot consequentialisten, met focus op *patient outcome*. In plaats van lijdzaam nieuwe test- en technologische ontwikkelingen vanuit de IVD-industrie af te wachten, dient de nieuwe generatie laboratoriumspecialisten klinische chemie het heft in eigen hand te nemen en een herkenbare positie in te nemen bij efficiënte translatie van beloftevolle biomerkers naar de klinische praktijk. Zij dienen daarbij afstand te nemen van de sterke naar binnen gekeerdheid van laboratoria en zich expliciet te richten op het verstevigen van de relatie met arts-aanvragers en de buitenwereld. Er zal een continue dialoog tot stand moeten worden gebracht met alle *stakeholders* in de zorg, waarbij ook het zelf opzoeken van de media een belangrijk aspect is om een podium voor veranderingen in de zorg te creëren.

In het mysterie dat leven heet, hoop ik met onze Afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, onze onderzoeksgroep, en onze partners een bescheiden, maar wezenlijke bijdrage te leveren aan gezondheidswinst van patiënten en aan P4-zorginnovatie.

DANKWOORD

Nu ik aan het einde van mijn rede ben gekomen wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Het College van Bestuur van deze Universiteit, de leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, en allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen, wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Fibbe, beste Wim, eind 2009 heb je mij weten over te halen om naar het LUMC te komen. Ik wil je bedanken voor het aantrekken, voor het stimuleren van mijn internationale en wetenschappelijke ambities, alsook voor de wijze tips en adviezen. Ik had dit niet willen missen.

Beste Guillaine, ik herinner mij nog ons eerste telefoongesprek en de uitnodiging om te komen praten. Na maanden van afwezigingen heb ik de Gordiaanse knoop doorgehakt. Ik wil jou bedanken voor jouw pragmatische stijl van leidinggeven bij het doorvoeren van deze veelomvattende reorganisatie.

De leden van de voormalige stuurgroep *Build to Last* wil ik bedanken voor de constructieve samenwerking vóór en tijdens de reorganisatie. Bijzondere dank aan Tine Duiverman en Karin de Schipper voor het doorvoeren van de complexe personele reorganisatie.

Velen hebben bijgedragen aan de voorbereidingen voor de herinrichting van het diagnostische proces. Bijzondere dank wil ik uiten richting Ard Kot, Niels de Jonge, Carl Bouwens en Fred Haas. Verder wil ik Dolf Bruins, Victor de Quant en Dirk-Jan Stoeken danken voor de excellente begeleiding van de aanbestedingstrajecten.

De collegae-labspecialisten Arjan, Bart, Jaap, Judith en Paul dank ik voor hun collegialiteit en loyaliteit in de afgelopen jaren. Jullie vormen een complementair team waarmee we een mooie toekomst tegemoet gaan.

Dank aan alle medewerkers van de afdeling KCL voor jullie dagelijkse inzet voor de klinisch chemische zorg aan patiënten. Bijzondere dank wil ik uiten richting Pascal Schippers voor zijn veelzijdige ondersteuning en zijn wezenlijke bijdragen aan de ontwikkeling van ons laboratorium. Bianca en Conny dank ik voor hun punctualiteit en creativiteit. De research medewerkers Fred, Nico, Jan, Irene en Renee wil ik bedanken voor hun bijdrage om de onderzoeksambities van de afdeling waar te maken.

Hooggeleerde Jan, beste Bert en Geert: vanuit Leuven ben ik door jullie destijds aangesteld in het EMCR. De liefde voor standaardisatie en metrologie heb ik van jullie meegekregen.

Beste Rob, Cas, Marc, leden van de SKML sectie algemene chemie en Calibratie 2.000: bijna 20 jaar zijn we testen aan het standaardiseren en harmoniseren. Ik dank jullie voor de inspirerende samenwerking in deze belangrijke *joint effort*.

Beste EFLM-werkgroepleden (Rita, Patrick, Sverre, Sally, Andrew, Wilma, Phil, Christoph and Lieselot): bedankt voor het *commitment* om in Leiden een nieuwe internationale cursus over Test Evaluatie op te zetten.

Beste Yuri, ik herinner mij nog onze eerste verkennende gesprekken over het kwantitatieve proteomics onderzoek met professor Deelder. Het bleek dat we elk een eigen voorstelling hadden over het absoluut kwantificeren van eiwitten. Na jaren van samenwerken spreken we ondertussen elkaar's taal. Ik wil jou bedanken voor jouw expert inbreng en voor de vriendelijke samenwerking.

Hooggeleerde van der Laarse, beste Arnoud, ik prijs mij gelukkig dat jij participeert in de KCL-onderzoeksgroep. Het is een genot om met een inspirerend mens en wetenschappelijk klankbord als jou te mogen samenwerken. Jouw kennis en ervaring op het gebied van moleculaire cardiologie zijn van grote waarde voor onze onderzoeksgroep. Jouw inzet voor de proteomics onderzoekslijn verhoogt onze kansen op een betekenisvolle revolutie in de laboratoriumgeneeskunde. Ik ben je daar zeer erkentelijk voor.

Tot slot bedank ik mijn zorgzame ouders, schoonmoeder, familie en schoonfamilie voor hun steun en support bij alle kleine en grote *life events*. In het bijzonder bedank ik mijn schoonzus Etta voor haar hartverwarmende aanmoedigingen en support.

Lieve Aukje en Elke, het is verrassend om te zien hoe jullie je ontwikkelen en vastberaden jullie eigen weg kiezen.

Beste Ids, jij hebt me altijd gestimuleerd om nieuwe wegen te bewandelen. Ik dank je voor je onvoorwaardelijke steun in goede en kwade dagen.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Hallworth MJ, Epner PL, Ebert C, Fantz CR, Faye SA, Higgins TN, Kilpatrick ES, Li W, Rana SV, Vanstapel F; IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes. Current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. *Clin Chem* 2015, 61: 589-99.
2. Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lorenz S, Monaghan PJ, Verhagen-Kamerbeek WDJ, Ebert C and Bossuyt P.M.M. for the Test Evaluation Working Group of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta*. 2014; 427: 49-57.
3. Jansen RTP. Kalibratie 2000. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1998; 23: 261-4.
4. Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, Cobbaert C, Jansen R. External Quality Assessment in The Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 304-7.
5. Cobbaert C, Weykamp C, Baadenhuijsen H, Kuypers A, Lindemans J, Jansen R. Selection, preparation, and characterization of commutable frozen human serum pools as potential secondary reference materials for lipid and apolipoprotein measurements: study within the framework of the Dutch project "Calibration 2000". *Clin Chem* 2002; 48: 1526-38.
6. Baadenhuijsen H, Steigstra H, Cobbaert C, Kuypers A, Weykamp C, Jansen R. Commutability assessment of potential reference materials using a multicenter split-patient-sample between-field-methods (twin-study) design: study within the framework of the Dutch project "Calibration 2000". *Clin Chem* 2002; 48: 1520-5.
7. Cobbaert C, Weykamp C, Franck P, de Jonge R, Kuypers A, Steigstra H, Klein Gunnewiek J, van Loon D, Jansen R: Systematic monitoring of standardization and harmonization status with commutable EQA-samples-five year experience from the Netherlands. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 234-40.
8. Weykamp C, Franck P, Gunnewiek JK, Jonge R de, Kuypers A, Loon D van, Steigstra H, Cobbaert CM. Harmonisation of seven common enzyme results through EQA. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1549-55.
9. Hood L and Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.
10. Poste G. Bring on the Biomarkers. *Nature* 2011; 469: 156-7.

11. Polanski M, Anderson NL. A list of candidate cancer biomarkers for targeted proteomics. *Biomarker Insights* 2006; 2: 1– 48.
12. Wolthuis A. Reorganiseren vanuit wij-gevoel. *Laboratorium Magazine* 2015; 7: 14-16.
13. Lehmann S, Poinot P, Tiers L, Junot C, Becher F, Hirtz C. From "clinical proteomics" to "clinical chemistry proteomics": considerations using quantitative mass-spectrometry as a model approach. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50: 235-42.
14. van den Broek I, Smit NP, Romijn FP, van der Laarse A, Deelder AM, van der Burgt YE, Cobbaert CM. Evaluation of interspecimen trypsin digestion efficiency prior to multiple reaction monitoring-based absolute protein quantification with native protein calibrators. *J Proteome Res* 2013; 12: 5760-74.
15. Smit NPM, van den Broek I, Romijn FP, Haex M, Deelder AM, van der Burgt YEM, van der Laarse A, Cobbaert CM. Quality requirements for quantitative clinical chemistry proteomics. *News & views. Translational Proteomics* 2014; 2: 1-13.
16. Smit NP, Romijn FP, van den Broek I, Drijfhout JW, Haex M, van der Laarse A, van der Burgt YE, Cobbaert CM. Metrological traceability in mass spectrometry-based targeted protein quantitation: A proof-of-principle study for serum apolipoproteins A-I and B100. *J Proteomics* 2014; 109: 143-61.
17. van den Broek I, Romijn FP, Smit NP, van der Laarse A, Drijfhout JW, van der Burgt YE, Cobbaert CM. Quantifying protein measurands by peptide measurements: where do errors arise? *J Proteome Res* 2015; 14: 928-42.
18. van den Broek I, Nouta J, Razavi M, Yip R, Bladergroen MR, Romijn FP, Smit NP, Drews O, Paape R, Suckau D, Deelder AM, van der Burgt YE, Pearson TW, Anderson NL, Cobbaert CM. Quantification of serum apolipoproteins A-I and B-100 in clinical samples using an automated SISCAPA-MALDI-TOF-MS workflow. *Methods* 2015; 81:74-85.
19. van den Broek I, Romijn FP, Nouta J, van der Laarse A, Drijfhout JW, Smit NP, van der Burgt YE, Cobbaert CM. Automated multiplex LC-MS/MS assay for quantifying serum apolipoproteins A-I, B, C-I, C-II, C-III, and E with qualitative apolipoprotein E phenotyping. *Clin Chem* 2016; 62: 188-97.