

Oratie

Het bloed is goed*

M.A. BLANKENSTEIN

Wanneer iemand zijn of haar arts heeft geconsulteerd en bij thuiskomst de omgeving van de uitkomst van die ontmoeting op de hoogte wil stellen, dan komt in het relaas vaak de kreet “*het bloed is goed*” voor, soms kracht bijgezet door de woorden “gelukkig” of “in elk geval”. Achter de woorden “*het bloed is goed*” schuilt de wereld van de klinische chemie, vaak onvermoed door de patiënt, meestal gelukkig vanzelfsprekend voor zijn of haar hulpverlener. Het is in deze wereld, waarin ik u de komende 40 minuten, door mijn bril uiteraard, een kijkje wil gunnen. Ik zal u daarbij aangeven hoe het klinisch-chemisch laboratorium er voor zorg draagt dat de patiënt die thuis zegt dat “het bloed goed is”, dat ook terecht zo zegt. Overigens spreekt het vanzelf dat wanneer ik over de patiënt en zijn arts spreek, ik uiteraard daarmee ook de patiënte en haar arts bedoel. De collegae van de niet-klinisch-chemische laboratoria vergeven het mij hopelijk als ik hier het klinisch-chemisch laboratorium als het laboratorium aanduid. Naast bloed zijn er uiteraard nog veel andere lichaamscomponenten die zich voor chemische analyse lenen, zoals bijvoorbeeld speeksel, urine en weefsel. Verreweg de meeste analyses gebeuren echter aan het bloed dat daarom terecht als spiegel van het lichaam wordt bestempeld.

Wat is klinische chemie?

Hoewel ik veronderstel dat indien nodig u zich gaandeweg mijn betoog wel een idee kunt vormen het werkterrein van de klinische chemie, lijkt een korte introductie op het vakgebied, mede gezien de gemengde samenstelling van mijn gehoor, niet onterecht. Helaas is er geen eenvoudige definitie van het vakgebied der klinische chemie voorhanden. Immers het klinisch-chemisch laboratorium staat ten dienste van een veelheid van medisch specialismen; van interne geneeskunde tot de urologie, van neurologie tot gynaecologie en van neonatologie tot geriatrie. Klinische chemie is van oudsher bij uitstek het vakgebied waar moleculaire processen worden bestudeerd in relatie tot ziekte en gezondheid. Een werkbare maar toch te simpele definitie is wellicht dat de

klinisch chemicus verantwoordelijk is voor een adequate uitvoering van het voor de diagnosestelling en behandeling van de patiënt benodigde laboratoriumonderzoek, zowel ten aanzien van de keuze van het materiaal, als voor de juiste toepassing van de juiste techniek als voor de interpretatie en rapportage van de uitkomst van het laboratoriumonderzoek.

Er zijn minimaal drie deelgebieden binnen het werkterrein van de klinisch chemicus te onderscheiden:

1. De (*patho*-)biochemie: kennis van de gevolgen van ziekte voor de chemische en cellulaire samenstelling van het lichaam.
2. De *analytische chemie* van complexe biologische materialen: kennis van de wijze waarop individuele componenten van bloed, urine, feces en andere lichaamsvloeistoffen kwalitatief, kwantitatief en met grote specificiteit geanalyseerd kunnen worden.
3. *Bedrijfskunde* van diagnostische laboratoria in de gezondheidszorg: kennis van de organisatiedeterminanten die het diagnostisch laboratorium optimaal dienstbaar maken aan de gezondheidszorginstelling waarin het is opgenomen.

Zonder het bedrijfskundige aspect te willen verwaarlozen wil ik vandaag de eerste twee deelgebieden, de (*patho*-)biochemie en de analytische chemie enigszins nader belichten, binnen de trias Patiëntenzorg, Onderzoek en Onderwijs.

Waarom laboratoriumonderzoek?

Er zijn diverse redenen aan te voeren voor het uitvoeren van laboratoriumonderzoek. Allen hebben zij gemeen het verkrijgen van informatie die nuttig en/of noodzakelijk is voor de behandeling van de patiënt, met andere woorden: voor het beantwoorden van een klinische vraagstelling. Ik zal hier een zevental redenen voor het uitvoeren van laboratoriumonderzoek aan de hand van voorbeelden toelichten.

1. *Het bevestigen of uitsluiten van een diagnose*. Een duidelijk voorbeeld hiervan is te vinden in de diagnostiek van diabetes mellitus, waar op basis van de bloedsuikerconcentratie de diagnose wordt gesteld.
2. *Nadere typering van de oorzaak van een aandoening*. Als voorbeeld moge hier het kind met de groeistoornis dienen. Voor het stellen van de diagnose van

*Rede door M.A. Blankenstein op 3 mei 2002 uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar klinische chemie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam.

de groeistoornis is geen laboratoriumonderzoek nodig, daarbij volstaat een centimeter. Als het echter gaat om de oorzaak van de groeivertraging vast te stellen dan speelt het laboratorium daar wel een rol in. Groei is een complex proces en hoewel de lengte van een kind voor een deel genetisch bepaald is, kan een groeiachterstand ook secundair zijn aan andere ziekteprocessen. De lengtegroei wordt bepaald door het groeihormoon, dat zijn werking echter niet rechtstreeks uitoefent, maar via de insuline-achtige groeifactor I, het IGF-I. Bepaling van de concentratie van deze beide hormonen kan uitsluitend geven. Zijn de concentraties van beide hormonen te laag, dan ligt de oorzaak in een te geringe productie van groeihormoon: een groeihormoondeficiëntie. Uiteraard kan ook de synthese van het groeihormoon-releasing hormoon, het GHRH, gestoord zijn. Is echter de concentratie van groeihormoon normaal, maar is er geen productie van IGF-I, dan is er mogelijk een gebrek in de transductie van het signaal dat het groeihormoon geeft en waarmee de IGF-I productie wordt gestimuleerd. Dat signaaltransductieproces kent vele stappen en in elk daarvan kan het defect schuilen. Een aansprekend voorbeeld is het ontbreken van de receptor voor het groeihormoon, zeg maar de antenne, waarmee het hormonale signaal moet worden opgepikt. Bepaling van het extracellulaire deel van deze receptor, die als het groeihormoonbindend eiwit, het GHBP, in het bloed voorkomt kan hier uitkomst brengen (1). Met een dergelijke bepaling moge dan de oorzaak van een aandoening worden opgehelderd, het instellen van een behandeling is een andere zaak.

3. *Het kiezen van een behandeling* is een derde reden voor het aanvragen van laboratoriumonderzoek. Patiënten met mammacarcinoom kunnen baat hebben bij behandeling waarbij de stimulerende werking van de vrouwelijke hormonen op de tumor wordt geblokkeerd. Het zijn voornamelijk de patiënten waarvan de tumor oestrogenreceptoren tot expressie brengt, die een positief effect van deze behandeling mogen verwachten en de bepaling van oestrogenreceptoren in borsttumorsewefsel is lange tijd in het repertoire van een select aantal laboratoria opgenomen geweest. Er bestaat via de EORTC, de European Organisation for Research on Treatment of Cancer, een hecht samenwerkingsverband voor de borging van de kwaliteit van de receptorbepalingen. De ontwikkeling van nieuwe bepalingstechnieken en de invoering van de ziekenhuisbudgettering hebben er mede toe geleid dat deze bepalingen niet langer in de daarvoor gespecialiseerde laboratoria worden uitgevoerd. Hoewel dat om diverse redenen te betreuren valt is het geruststellend dat ten aanzien van het schatten van de prognose voor de patiënten gelukkig geen nadelig effect van deze verandering is opgetreden (2).

4. *Het volgen van het resultaat van behandeling* is de vierde reden om laboratoriumonderzoek te verrichten. Legio voorbeelden zijn te noemen, waaronder de al eerder genoemde diabetes mellitus en de groeihormoondeficiëntie. Ook bij het volgen van het resultaat van behandeling van bloedarmoede en in de oncologie is laboratoriumonderzoek van belang. Voor het volgen van de behandeling van diabetes mellitus wordt

ook door patiënten zelf klinisch-chemisch onderzoek gedaan, met behulp van glucosemeters. Ik kom daar later nog op terug.

5. *Het schatten van de prognose* is soms mogelijk mede op basis van de uitkomst van laboratoriumonderzoek. Hier moet men altijd rekening houden dat prognoseschattingen van toepassing zijn op hele groepen patiënten en de patiënt in kwestie over het algemeen meer geïnteresseerd is in de eigen prognose.

6. Ook voor *de vroege opsporing van ziektes* staat het laboratorium klaar. Dat begint al erg vroeg in het leven, wanneer de pasgeborene middels de hielprik wordt onderzocht op de ziekten fenyketonurie (PKU), congenitale hypothyreoïdie (CHT) en het adrengenitaal syndroom (AGS). Zodra en soms ook al voordat de uitkomsten van het screeningsonderzoek aangeven dat het mogelijk om een baby met één van de betreffende aandoeningen gaat, komt het klinisch-chemisch laboratorium in actie om het screeningsresultaat nader te duiden. Ook vóór de geboorte kunnen aangeboren afwijkingen al middels laboratoriumonderzoek worden aangetoond, zoals met het chromosomenonderzoek naar Down-syndroom dat thans op verzoek aan aanstaande moeders van 36 jaar en ouder wordt aangeboden. In verband met de potentiële gevaren van het verkrijgen van foetaal materiaal voor chromosomenonderzoek is een minder belastend vooronderzoek beschikbaar, de z.g. triple-test in het tweede trimester van de zwangerschap, waarover de gezondheidsraad in mei vorig jaar de minister heeft geadviseerd (3). Ik neem hier zonder meer aan dat collega van Vugt, die over exact drie weken op deze plaats "de foetus centraal" stelt in zijn oratie, hierover meer zal vertellen. Ik volsta hier daarom met de opmerking dat het in samenwerking met hem thans lopend wetenschappelijk onderzoek, het op termijn mogelijk moet kunnen maken deze en andere aangeboren afwijkingen in een eerder stadium op te sporen, wellicht zelfs in foetale cellen die in het bloed van de moeder circuleren.

7. Het zevende en laatste voorbeeld wat ik hier aan wil halen van een reden om laboratoriumonderzoek aan te vragen is een *juridische*. Voorbeelden hier zijn de alcoholtest in bloed (reeds door mijn ambtsvoorganger aan de kaak gesteld (4)), de vaderschapstest en het vaststellen van de doodsoorzaak bijvoorbeeld bij verdenking op een onnatuurlijke dood door het toedienen van een overdosis insuline. Ook in dit laatste geval is soms van spoedonderzoek sprake, niet om medische redenen, maar omdat justitie een verdachte maar een beperkte tijd kan vasthouden.

Hoe laboratoriumonderzoek?

In het voorgaande ben ik uitgebreid ingegaan op een aantal aspecten van het waarom van laboratoriumonderzoek; ik wil mij nu richten op de uitvoering ervan. Het proces dat uiteindelijk leidt tot het verkrijgen van het antwoord op de eerder genoemde klinische vraagstelling is in drie stappen onder te verdelen.

De eerste fase is de pre-analytische, waarin de onderzoeksaanvraag wordt geformuleerd, het laboratorium

bereikt, wordt geregistreerd, het te onderzoeken materiaal verkregen wordt en een eventuele voorbewerking van het materiaal plaatsvindt. Met andere woorden: de fase zonder welke geen adequate analyse mogelijk is. Als er fouten zijn in de identificatie en/of bij het verkrijgen van het monster, de opslag en de voorbewerking ervan kunnen deze in het vervolgotraject niet of slechts zeer moeizaam hersteld worden. Het motto "garbage in, garbage out" is zeker ook hier van toepassing. Het is daarom dat ik grote waardering heb voor de medewerkers van het laboratorium die de pre-analytische werkzaamheden zo consciëntieus verrichten.

Het meest directe contact tussen de patiënt en het laboratorium is uiteraard wanneer er lichaamsmateriaal moet worden verkregen voor het doen van laboratoriumonderzoek. Behalve in die gevallen waarin het verkrijgen van het materiaal aan de arts is voorbehouden (liquor, gal, weefselbiopt, maaginhoud e.d.), verzorgt het laboratorium de pre-analytische fase van het onderzoek. In het geval urine- of fecesonderzoek is geïndiceerd, valt daaronder ook de instructie aan de patiënt voor het verzamelen en bewaren daarvan. Hoewel in alle genoemde lichaamsmaterialen met enige regelmaat chemisch onderzoek wordt verricht, spant het bloedonderzoek toch verreweg de kroon. Om u een indruk te geven van de omvang: in 2001 werden op de afdeling klinische chemie van het VUmc ruim 300.000 aanvragen voor laboratoriumonderzoek ontvangen. Hierin werden door de eigen afdeling bijna 2 miljoen onderzoeken gedaan.

De tweede fase is de analytische fase, waarin de feitelijke analyse plaatsvindt. Dit kan handmatig, semi-automatisch of volautomatisch geschieden. De voor de analyse benodigde tijd varieert van enkele minuten tot uren of dagen, de eventuele wachttijd nodig voor optimale laboratoriumorganisatie niet meegerekend. Ik wil hier niet verhehlen dat mijn eerste belangstelling voor de klinische chemie gewekt is door de handmatige analyses van o.a. fosfaat (voor de collega klinisch chemici: met de wolframaatmethode van Fiske-Subbarow) en cortisol (met de Mattingly-methode) onder leiding van Hans Koedam in het toenmalige Zeister Ziekenhuis. Op hetzelfde laboratorium zette ik de eerste schreden op het pad der automatisering. Immers de auto-analyzers hadden hun intrede gedaan. De term auto-analyzer was iets te ambitieus: regelmatig moest worden ingegrepen, bijvoorbeeld als er weer eens een dialysemembraan scheurde of een slang los schoot. Combinaties van auto-analyzers groeiden tot de inmiddels historische apparaten SMA 6 en 12; welke in staat waren 6 respectievelijk 12 componenten per bloedmonster tegelijk te meten. Ook voor moeilijker te mechaniseren immunologische, serologische, endocrinologische en hematologische bepalingen werd apparatuur uitgedacht. Thans staat de afdeling klinische chemie van het VUmc aan de vooravond van de in gebruik neming van een modulair analysesysteem, wat ons niet alleen in staat moet stellen om de van ons gevraagde chemische diagnostiek nog efficiënter te verrichten, maar wat ook, waar geïndiceerd en efficiënt, een integratie van verschillende technieken mogelijk moet maken.

Naast de volautomatische bepalingen bestaat er nog een groot aantal testen die of te gecompliceerd of geavanceerd zijn of te weinig voorkomen om geautomatiseerd te worden. Deze testen vormen het specieel klinisch-chemisch repertoire, hetgeen uitgevoerd wordt op het klinisch-chemisch laboratorium, het endocrinologisch laboratorium en het metabool laboratorium. Ook testen die voortkomen uit de vraagstellingen van het wetenschappelijk onderzoek en waarvan de klinische toepasbaarheid nog niet eenduidig is vastgesteld behoren vaak tot deze categorie. De derde en laatste fase van het laboratoriumonderzoek wordt gevormd door de postanalytische fase, waarin de kwaliteit van het analyseresultaat wordt beoordeeld en bij akkoordbevinding het resultaat ter beschikking van de aanvrager wordt gesteld en archivering van de uitslag plaatsvindt. In die gevallen waarbij spoed geboden is, bijvoorbeeld als er gevaar dreigt voor de patiënt, wordt de aanvrager telefonisch op de hoogte gesteld van de uitslag. Zowel in het pre-als in het postanalytisch traject is soms overleg tussen arts en klinisch chemicus noodzakelijk, bijvoorbeeld over de keuze van de test, de gewenste termijn waarbinnen de uitslag bekend moet zijn, over de interpretatie van het resultaat of over eventueel in te stellen vervolgonderzoek. Het is collega dr. Anneke Bouman die het leeuwendeel van de diagnostiek van de afdeling met verve voor haar rekening neemt.

Specialisaties in de klinische chemie

Door de sterke toename van de pathofysiologische kennis zowel als het scala van diagnostische testen was het logisch dat binnen de klinische chemie, net zoals binnen de geneeskunde, een zekere mate van specialisering is doorgevoerd. Vier specialisaties worden thans onderscheiden: metabole ziekten, toxicologie, hematologie en, *last but not least*, de endocrinologie. In veel ziekenhuizen worden ook microbiologische, immunologische en toxicologische onderzoeken binnen de klinisch-chemische laboratoria verricht, hoewel de exacte setting afhankelijk is van de lokale omstandigheden. Deze zogenoemde ontschotting wordt mede veroorzaakt door de ontwikkelingen in de bepalingstechnologie en de integratie van apparaten tot multifunctionele analytische platforms, waarop in hetzelfde monster bepalingen uit diverse vakgebieden door elkaar kunnen worden uitgevoerd. Aan deze consolidatie van verrichtingen kleven naast voordelen ook bezwaren, maar daarover later meer. De erkenning van specialisaties in de klinische chemie is van groot belang. Even belangrijk is dat voorwaarden worden geschapen voor de opleiding van deze superspecialisten. Binnen het VUmc zijn de opleidingen tot algemeen klinisch chemicus en in de specialisatie metabole ziekten thans officieel erkend. Het verkrijgen van erkenning van de opleiding in de endocrinologie wordt nagestreefd.

Wetenschappelijk onderzoek

Het wetenschappelijk onderzoek in de klinische chemie is er opgericht om meer inzicht te verkrijgen in de pathobiochemie van de diverse aandoeningen enerzijds en in de methoden om deze defecten mid-

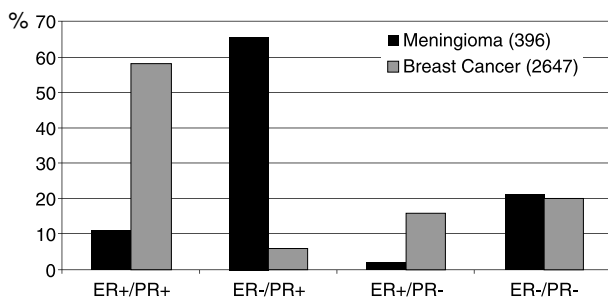
dels laboratoriumonderzoek op te sporen anderzijds. Een goede interactie en vruchtbare samenwerking met de kliniek zijn daarbij een vereiste zoals uit de volgende, uiteraard volstrekt willekeurig gekozen, voorbeelden hopelijk duidelijk zal worden.

In 1980, ik werkte toen nog op het laboratorium van de afdeling urologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam en was verantwoordelijk voor de bepaling van oestrogenreceptoren in borsttumoren, werd ik benaderd door de internist Lamberts en de neurochirurg Blaauw met de eenvoudige vraag of we deze receptoren ook in meningeomen, tumoren van de hersenvliezen, zouden kunnen aantonen. De vraag werd met epidemiologische gegevens onderbouwd: meningeomen komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen; de symptomen ervan verergeren reversibel tijdens de zwangerschap (zoals in 1932 reeds door Cushing beschreven) en in de tweede helft van de menstruele cyclus, en er was een associatie met het mammacarcinoom beschreven. Al met al duidelijke aanwijzingen dat vrouwelijke geslachtshormonen een rol speelden in de etiologie van het meningeoom. Bovendien was er al een publicatie (5) die beschreef dat er in twee van de vier onderzochte tumoren oestrogenreceptoren aanwezig zouden zijn. Ik had, mede op grond van de voor die tijd al opgedane ervaring met hormoonreceptoren op de afdeling Biochemie II in Rotterdam, bezwaar tegen de in die publicatie gebruikte methode en daarom ook tegen de bereikte conclusie, maar antwoordde aan de heren Lamberts en Blaauw iets in de trant van: "als zij het kunnen, kunnen wij het ook, maar dan wel met de juiste methodiek". Vervolgens hebben wij in 20 tumoren de metingen volgens de door de EORTC-receptorgroep

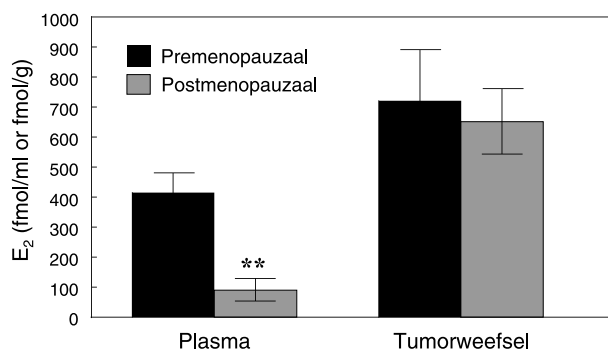
opgestelde richtlijnen uitgevoerd en bleek dat we in geen der weefsels de oestrogenreceptor konden aantonen. Wat we echter wel vonden waren progesteronreceptoren. Volgens de toenmalige opvattingen een uiterst controversiële bevinding. Immers, progesteronreceptoren werden geacht uitsluitend via de werking van de oestrogenreceptor tot expressie te worden gebracht. Toen begon het dus pas echt en dit bleek het begin van een zeer succesvolle onderzoekslijn die ik, via het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut en met steun van het Koningin Wilhelmina Fonds naar het Academisch Ziekenhuis mee kon nemen. De lijn verschafte ons een dieper, zij het nog steeds niet compleet, inzicht in werking van de vrouwelijke geslachtshormonen en leidde tot twee promoties (6, 7) en de nodige publicaties (8). Met meer verfijnde technieken konden we later niet alleen aantonen dat meningeomen toch wèl oestrogenreceptoren, zij het in een lage concentratie, bevatten (figuur 1), dat naast de klassieke oestrogenreceptor- α ook de β -oestrogenreceptor tot expressie kwam en dat naast de intacte receptoren ook diverse mutanten van beide receptoren aantoonbaar waren. De progesteronreceptor bleek in minstens drie isovormen voor te komen (9). De puzzel hebben we helaas niet helemaal kunnen oplossen, mede door de geringe incidentie van de tumoren en het ontbreken van een geschikt modelsysteem. Uit deze onderzoekslijn is echter wel duidelijk geworden dat behandeling met antiprogestagenen in een aantal gevallen tot stabilisatie van tumorgroei en zelfs tot verkleining van de tumor kan leiden. Het was uitermate stimulerend om in deze periode, op initiatief van de neurochirurg, de resultaten van het onderzoek en de daaruit afgeleide mogelijkheden en onmogelijkheden van de hormonale behandeling zelf met patiënten te kunnen bespreken.

Een tweede voorbeeld van een langlopende onderzoekslijn stamt uit mijn Utrechtse periode. Daar werd door Thijssen, Schwarz, Poortman, de Waard en andere collega's al jaren gewerkt aan de vraag welke rol oestrogenen nu precies spelen bij het ontstaan en de groei van mammatumoren. Dat aanwezigheid van oestrogenreceptoren in borsttumoren een voorspellende waarde had voor het resultaat van antihormonale behandeling, was reeds bekend en de reeds eerder genoemde bepaling van steroidreceptoren heeft jarenlang ten dienste van de patiëntes gestaan. Wat minder bekend was, was hoe de oestrogenen hun stimulerende werking op de groei van de tumoren uitoefenen, en nog minder waar ze precies vandaan kwamen. Hieraan hebben we, in samenwerking met Milewicz, Daroszewski en hun collega's uit Wroclaw, Polen, met vrucht kunnen werken. Zij waren in staat ons goed gekarakteriseerde weefsels te bezorgen, en aangezien de oost-west-ontspanning in de beginjaren van het onderzoek nog verre van realiteit was, bleek dat soms een hachelijke onderneming. In Utrecht waren beproefde technieken voor de bepaling van steroiden in deze weefsels operationeel.

Wellicht de belangrijkste waarneming uit die studie is dat tumorweefsel in staat is zelf oestrogenen te synthetiseren (figuur 2). Daalt na de menopauze de bloedspiegel van oestrogenen tot minder dan 10%



Figuur 1. Voorkomen van oestrogen- (ER) en progesteronreceptoren (PR) in meningeomen en mammatumoren.



Figuur 2. Oestradiol (E2) in plasma en borstkankerweefsel van pre- en postmenopausale patiënten.

van de waarde voor de menopauze, in de tumor is daarvan niets te merken. De lokale oestradiolspiegel in tumoren van postmenopauzale vrouwen is even hoog als die in tumoren van premenopauzale vrouwen. Deze waarneming, gelukkig door meerdere laboratoria bevestigd, heeft de tumor als endocrien orgaan op de kaart gezet en onderzoek naar mogelijkheden de lokale oestrogenproductie te remmen, gestimuleerd. Remmers van het enzym aromatase, het enzym verantwoordelijk voor de omzetting van androgenen naar oestrogenen, zijn in dit verband succesvol, zoals in de proefschriften van De Jong (10) en Van de Ven (11) beschreven. Ook andere tumoren blijken eigenschappen te hebben waarbij de lokale aanmaak en afbraak van hormonen belangrijker is dan de perifere, en ook in de hoek van de diabetes is de lokale aanmaak van hormonen recent in de schijnwerper geplaatst. Corticosteroiden kunnen lokaal in vetweefsel gemaakt worden door de activiteit van het 11β -hydroxysteroiddehydrogenase en zo bijdragen aan de ontwikkeling van centrale obesitas en het metabool syndroom (12). Het lokaal hypercorticisme was in de circulatie niet te meten. Als lokale biochemische veranderingen niet in de perifere circulatie gemeten kunnen worden, dan is de constatering dat het bloed goed zou zijn irrelevant voor het vaststellen van deze veranderingen en zal naar alternatieve wegen gezocht moeten worden. Vooralsnog is meting in het betreffende weefsel de enige mogelijkheid.

Twee voorbeelden dus waaruit de waarde van een goede samenwerking tussen kliniek en laboratorium duidelijk naar voren komt. Niet alleen met de kliniek dient goede samenwerking te bestaan; ook met collega klinisch chemici is het goed samenwerken, getuige het volgende voorbeeld naar aanleiding van een forse discrepantie tussen klinische en laboratoriumwaarnemingen.

Een aantal jaren geleden werd ik gebeld door collega van Duijnhoven, destijds werkzaam in het St. Elisabeth ziekenhuis in Tilburg. Hij had twee methodes vergeleken voor de bepaling van prostaat-specifiek antigeen, het PSA. Hoewel er een goede overeenkomst tussen de resultaten van de verschillende methoden was, was er één monster waarbij dat opvallend niet het geval was. Met de ene methode werd circa 13 ng/ml gevonden, toepassing van de andere leidde tot een uitslag van meer dan 100 ng/ml. Het klinisch beeld paste overigens het beste bij de hoge uitslag. Hij besloot het monster niet als een uitbijter te behandelen, zoals soms gebeurt, maar nam het initiatief er met mij eens nader naar te kijken. Er was kort daarvoor een melding op een congres geweest van een storing in de PSA bepaling ten gevolge van de aanwezigheid van antistoffen in het bloed, waarmee het PSA een complex vormde, waardoor de detectie vervolgens gehinderd werd. Die mogelijkheid kon bij "onze" patiënt door een chromatografie-experiment uitgesloten worden. Het chromatogram onthulde tot onze verrassing echter wel iets anders. Het PSA-molecule circuleert in een aantal verschillende vormen in het bloed, waarvoor vanmiddag twee vormen belangrijk zijn: een vrije vorm en een aan α_1 -antichymotrypsine gebonden vorm. Op grond van

het chromatogram leek het er op of de verhouding tussen de verschillende vormen ernstig verstoord was, met andere woorden: er zou teveel vrij PSA zijn. We besloten dit nader te onderzoeken. Het monster werd vervolgens met een groot aantal verschillende bepalingen geanalyseerd en het bleek dat er twee groepen bepalingen waren: één met hoge resultaten, rond de 200 $\mu\text{g/l}$ en één met lage uitslagen, tot maximaal 40 μl . Het leek er dus op of sommige methoden het PSA-molecuul van de patiënt niet goed herkennen, een hypothese die nog werd versterkt door histochemisch onderzoek met de beide antilichamen die in één van de immuno-assays werden gebruikt. Coupes van prostaatweefsel van de patiënt kleurden wél met het ene, maar niet met het andere antilichaam. Hiermee was het probleem, analytisch in elk geval, gedeut. Om te achterhalen waarom de reactie met één van de antilichamen achterbleef, werd besloten de integriteit van het PSA molecuul van patiënt nader te onderzoeken. Uiteindelijk bleek dat de patiënt naast een intact PSA ook een defect molecuul synthetiseerde, waarin op messenger-RNA-niveau 123 nucleotiden ontbraken, hetgeen zich op aminozuurniveau vertaalt in een deletie van 41 aminozuren. Hiermee hadden we de moleculaire puzzel opgelost.

Wanneer u nu zegt: dat mag allemaal heel mooi zijn, maar het gaat toch maar om één enkele patiënt, dan moet ik u teleurstellen. Nadat wij onze bevindingen wereldkundig hadden gemaakt (13) bleek dat meerdere laboratoria over de hele wereld één of meer vergelijkbare waarnemingen hadden gedaan. Ik schat op grond van deze en andere, niet gepubliceerde, gegevens dat dit fenomeen voorkomt bij 1 à 2% van de patiënten.

Deze voorbeelden tonen aan dat het voor de laboratoria noodzakelijk is om de gebruikte methoden ook na acceptatie en implementatie kritisch te blijven volgen. Anderzijds roepen zij de klinici op direct met het laboratorium in contact te treden als de gerapporteerde resultaten niet in overeenstemming zijn met hun klinische waarneming. Alleen door van beide zijden kritisch naar de resultaten van het laboratoriumonderzoek te kijken kunnen we gezamenlijk de kwaliteit hoog houden. Een exercitie zoals hier geschetst past uitstekend in het VUmc-streven om netwerkvorming te bevorderen. Ik spreek de wens uit met vele collegae, zowel binnen als buiten de regio vruchtbaar te mogen samenwerken.

Huidig onderzoek van de afdeling klinische chemie van het VUmc

Het wetenschappelijk onderzoek van de afdeling klinische chemie vindt plaats in de hoofdlijnen van onderzoek van het VUmc. Onderzoekslijnen in de afdeling klinische chemie betreffen o.a. de aangeboren stofwisselingsziekten, de rol van aminozuren en lipoproteïnen in diabetes en cardiovasculaire ziekten, het foliumzuurmetabolisme en de rol van homocysteïne daarbij, de vroege opsporing van ziekten, celdifferentiatie en kanker, de ontwikkeling van biomarkers voor de ziekte van Alzheimer en multiple sclerose; de rol van apoptose bij ontsteking en tumoren en, last but not least: het onderzoek van de vaatwand en de niet-

enzymatische glycering. Voor dit onderzoek is de wetenschappelijke staf van de afdeling: dr. ir. C.A.J.M. Jakobs, dr. T. Teerlink, dr. C.B.M. Oudejans, dr. G.J. van Kamp, dr. C.C. Schalkwijk en prof.dr. C.E. Hack verantwoordelijk.

Ook voor dit onderzoek, dat allemaal in nauwe en veelal goede samenwerking met de kliniek gebeurt, is een goede multidisciplinaire samenwerking vereist en gelukkig aanwezig. Het stemt me tevreden dat in dat verband regelmatig op de afdeling klinische chemie een beroep wordt gedaan om samen te werken. Helaas kunnen we niet elk verzoek honoreren, omdat in tegenstelling tot de kennelijk soms heersende gedachten de middelen van de afdeling begrensd zijn en derhalve keuzes moeten worden gemaakt. Dit laat onverlet dat de afdeling graag constructief en creatief meedenkt om toch tot een oplossing te komen.

Onderwijs

Het universitaire onderwijs in de klinische chemie is versnipperd en, met het medisch curriculum, aan herziening toe. De druk die op het medisch curriculum ligt, maakt dat de klinische chemie nog verder in de knel dreigt te komen. Het practicum medische chemie, dat vanmiddag iets eerder afgelopen is dan anders, leert studenten onder andere hoe bepalingen van bloedgasen en enzymen in zijn werk gaan. Voordat de co-assistentenschappen beginnen is er nog een verdere training, ter voorbereiding op het klinische werk. Het is tijdens dit onderwijs dat je ervaart hoeveel behoefte studenten hebben aan discussies over interpretatie van laboratoriumgegevens. Het is een uitdaging voor de constructeurs van het nieuwe curriculum te waarborgen dat aanvraag en interpretatie van laboratoriumonderzoek optimaal aan bod komen, en dat de "arts van straks" inzicht krijgt in de mogelijkheden, maar ook in de onmogelijkheden van laboratoriumonderzoek. Het spreekt vanzelf dat klinisch chemici daaraan naar vermogen willen bijdragen.

Niet alleen in de artsenstudie dient aandacht te zijn voor de klinische chemie. Om te waarborgen dat voldoende jongeren zich tot de klinische chemie voelen aangetrokken om in de behoefte aan klinisch chemici te voorzien, dient het vak breed in de biomedische basisopleidingen die toegang geven tot de klinisch-chemische specialisatie te worden geëtaleerd. Thans is dat voornamelijk bij de farmacie-opleiding het geval. Ook de medische-biologie-opleidingen geef ik ter overweging in hun curriculum aandacht aan de klinische chemie te besteden. De stagevorm lijkt daarbij het meest voor de hand liggend. Waar ik nu pleit voor het kweken van een bredere belangstelling voor de opleiding tot klinisch chemicus dient, om het tekort aan klinisch chemici op te lossen, ook de opleidingscapaciteit te worden uitgebreid.

Wat niet bij iedereen bekend is, is dat een met succes afgelegd artsexamen eveneens toegang geeft tot de opleiding tot klinisch chemicus. De Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC), de oudste klinisch-chemische vereniging ter wereld, streeft naar het tot stand komen van één opleiding in de laboratoriumgeneeskunde voor artsen en niet-artsen.

Ook de niet-universitaire studie in de klinische chemie behoeft een stimulus. Het is zonder meer zorgwekkend dat analistenopleidingen zo onaantrekkelijk blijken voor de schoolverlaters dat zij hun deuren moeten sluiten.

Diagnostisch Kompas

In een tijd waarin kennismanagement een hoge vlucht neemt en kwaliteit in de gezondheidszorg wordt bevorderd door o.a. het opstellen van protocollen en richtlijnen, mag het ook in de klinische chemie niet aan kwaliteitszorg ontbreken. Feitelijk heeft het dat ook nooit gedaan en het is nog niet zo heel lang geleden dat de kwaliteitsborging de andere aspecten van het vak, zoals de pathofysiologie en de analytische chemie, enigszins overschaduwde. Die onbalans is mijns inziens gelukkig hersteld met behoud van de voortrekkersfunctie die de klinische chemie in de kwaliteitszorg vervult. Laboratoria toetsen hun resultaten dagelijks intern, en op gezette tijden ook extern: nationaal en, waar van toepassing, internationaal. Het is curieus te zien dat het laboratorium soms op dezelfde dag in het ene systeem uitstekend scoort, terwijl in het andere systeem slechts een matige score wordt behaald.

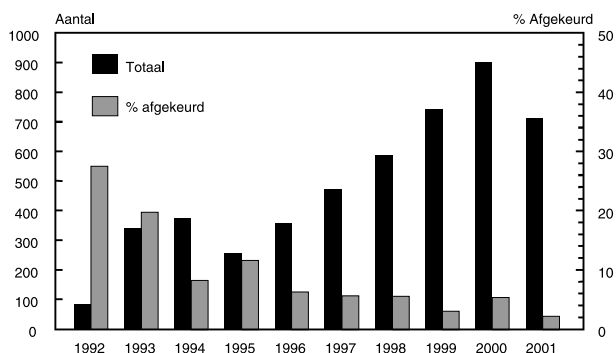
Het kwaliteitsdenken waaiert in veel gevallen ook vanuit het laboratorium over de rest van het ziekenhuis uit. De CCKL-accreditatie is een felbegeerde trofee in dat verband. De accreditatie verwerven is één ding, deze behouden is iets anders. Dat vereist een functionerend kwaliteitssysteem. Die uitdaging ligt voor ons laboratorium weer in het verschiet.

In het kader van de voorlichting, c.q. de protocollerings, mag in dit verband het Diagnostisch Kompas zeker niet onvermeld blijven. Dit jaar zal de derde editie van deze bestseller (nou ja, "seller") van de persen komen. Vele klinisch chemici hebben hun steentje weer aan het hoofdstuk Klinische Chemie bijgedragen. Het blijft een uitdaging voor de toekomst om een breed draagvlak voor de conceptteksten te krijgen.

De patiënt en het doe-het-zelf-laboratorium

Ook patiënten zelf kunnen klinisch-chemisch onderzoek uitvoeren. Het uitvoeren van de zwangerschapstest, bijvoorbeeld, is een alledaags verschijnsel. Ook het meten van de eigen bloedsuikerspiegel door de patiënt met diabetes, is allang ingeburgerd en ook de huisarts en de ambulance hebben draagbare bloedsuikermeters bij zich. In de afgelopen jaren is ook binnen het VUmc intensief gekeken naar de kwaliteit van dergelijke meters. Patiënten die het Diabetescentrum bezoeken en zelf hun bloedsuiker moeten gaan meten, krijgen het aanbod hun meter te laten controleren door het laboratorium. De data waarop dat kan geschieden worden gepubliceerd op www.diabetescentrum.nl.

Op de resultaten van die controles wil ik hier even ingaan. Gelet op analytische nauwkeurigheid en het klinisch belang, zijn ten aanzien van de juistheid en de reproduceerbaarheid criteria opgesteld waaraan het analyseresultaat dient te voldoen. In het concentratiegebied van 6,5 mmol/l en daarboven mag het



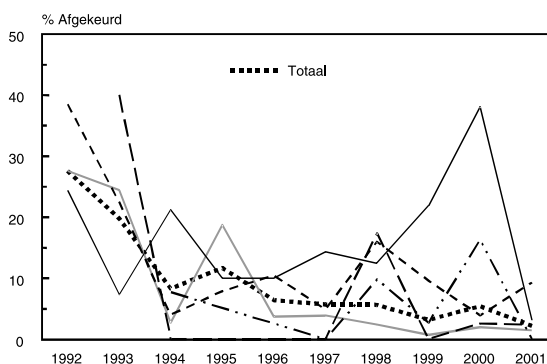
Figuur 3. Incidentie en afkeuringspercentage van glucosemeters 1992-2001; gemiddeld over 5 fabrikanten.

resultaat maximaal 15% afwijken van de standaard. In het gebied beneden 6,5 mmol/l is de toelaatbare afwijking 1 mmol/l absoluut. Over het concentratiegebied tussen 2 en 22 mmol/l moet de gemiddelde variatiecoëfficiënt kleiner dan 5% zijn. Het bleek dat in 1992 van de 87 gecontroleerde meters er 24 ofwel 27,6% niet aan deze criteria voldeden. Gelukkig bleef deze waarneming niet zonder effect en steeg het aantal ter controle aangeboden instrumenten tot 901 in 2000, terwijl het percentage afgekeurde meters tot 5% daalde (figuur 3). Een mooi resultaat zult u wellicht denken, maar het betekent toch dat er in 2000 nog 49 meters werden afgekeurd. Helaas is de kwaliteit van meter-teststrip-combinaties niet constant. De kwaliteit kan van jaar tot jaar verschillen (figuur 4). Combinaties die twee jaar achtereen perfect scoren, kunnen in het jaar daarop in wel 40% van de gevallen niet aan onze criteria voldoen.

Het belang van een goede meting wordt nog eens verduidelijkt als we de volgende casus beschouwen, een waar gebeurd verhaal. Patiënte kwam op het spreekuur van de diabetesverpleegkundige met de mededeling dat haar glucosespiegel wel erg aan de lage kant verkeerde: zo tussen de 2,5 en 2,8 mmol/l. De insulinedosering werd aangepast, maar patiënte merkte daarvan niets aan haar bloedsuiker. Daarom werd besloten de meter te laten controleren. Zij bleek de meter goed te kunnen bedienen; haar teststrips waren niet verlopen en de meter was juist gekalibreerd. Zo op het oog dus geen reden om te twijfelen. Bij het openen van de tube strips viel het op dat de testzone paars gekleurd was, terwijl die eigenlijk wit moet zijn. Een bloedmonster van patiënte werd zowel met haar eigen meter en de betreffende strips als op het laboratorium gemeten, met frappante resultaten. De bloedsuikerconcentratie in het bloed bleek 37,2 (!) mmol/l terwijl de meter slechts 2,7 aangaf.

De getoonde langetermijnvariatie in de resultaten zowel als het individuele resultaat van deze patiënten tonen aan dat het zaak is de controle op bloedsuikermeters niet te laten verslappen. Het valt te betreuren dat de thans in ontwikkeling zijnde Europese regelgeving er mogelijk toe bijdraagt dat de in de afgelopen jaren geboekte kwaliteitswinst geheel of gedeeltelijk teloor gaat.

Gaat het met deze toch wel ingeburgerde en in zekere mate controleerbare doe-het-zelf-laboratoria gemid-



Figuur 4. Resultaat controle glucosemeters 1992-2001 per fabrikaat.

deld zeker goed, maar toch te vaak fout, wat moeten we denken van de testen die de patiënt zich via het internet kan aanschaffen? Vorige week nog had ik in minder dan 5 minuten doe-het-zelf-tests voor de menopauze (FSH), HIV, prostaatkanker, borstkanker, cholesterol, hepatitis B, hepatitis C en *helicobacter pylori* voor thuisgebruik getraceerd. Afgezien van de aanwezigheid van aantoonbaar foutieve informatie op de betreffende sites ontbreekt informatie over de kwaliteit van de testen, evenals elke vorm van traceerbare kwaliteitscontrole. Waar het zichzelf respecterende ziekenhuislaboratorium er een kwaliteitsstelsel op nahoudt en dat ook regelmatig extern laat toetsen, ontbreekt het aan informatie over de juistheid en reproduceerbaarheid van de via het internet aangeboden tests.

In reclame voor cholesterolverlagende voedingsmiddelen wordt, op zich terecht, gesteld dat het effect van zulke middelen alleen via bloedonderzoek gemeten kan worden. Waar men daarvoor dan terecht kan staat er niet bij. Daar zijn weer andere reclames voor, zoals ik kort voor de jaarwisseling bij onze oosterburen aantrof (figuur 5).

Er bestaat dus kennelijk bij de bevolking een al dan niet gestimuleerde behoefte aan klinisch-chemische informatie over het eigen lichaam. Het laat zich aanzien dat die behoefte alleen maar zal toenemen en mijn reactie daarop is dat als er dan behoefte is, dat daarin dan voorzien zou moeten kunnen worden door de daartoe geëigende en gekwalificeerde laboratoria.



Figuur 5. Etalagereclame voor klinisch-chemische bepalingen in Duitsland, december 2001.

Het geven van voorlichting, advies en passend commentaar, moet mijns inziens ook tot de taak van de klinisch chemicus worden gerekend. Die klinisch chemicus moet uiteraard niet op de stoel van de behandelend arts willen plaatsnemen en ik realiseer me dat hierin een spanningsveld schuilt. Ik ben er echter van overtuigd dat er een *modus vivendi* te vinden moet zijn, waar patiënt, arts en laboratorium bij gebaat zijn.

Consolidatie van laboratoriumonderzoek

Technische vooruitgang leidt er toe dat analyseapparatuur meer en meer geïntegreerd wordt en dat monsters automatisch tussen verschillende analyseapparaten worden getransporteerd. Ik gaf u daar eerder vanmiddag al een voorbeeld van uit de afdeling klinische chemie. De mogelijkheden zijn echter niet tot de eigen afdeling beperkt en in de toekomst zullen uit overwegingen van efficiëntie zeker de mogelijkheden van een verdergaande consolidatie dienen te worden onderzocht. Ik noemde u ook al eerder dat in een dergelijke consolidatie gevaren schuilen, en wel voornamelijk zowel in het pre-analytische als het postanalytische traject. Bij het kiezen van de uit te voeren tests, zowel als bij het interpreteren van de uitslagen en het initiëren van vervolgonderzoek, is in een aantal gevallen de input van een professional essentieel. De gigantische mogelijkheden die de vooruitgang in de informatietechnologie biedt, moet er m.i. toe leiden dat de ontschotting waar mijn voorganger in oktober 1997 reeds gewag van maakte een stuk dichterbij kan komen.

Technische ontwikkelingen gaan in een rap tempo en de ontwikkeling van *point-of-care*-testen, testen die aan het bed van de patiënt of thuis, in elk geval niet op een centraal laboratorium plaatsvinden, zouden de genoemde consolidatie wel eens obsoleet kunnen maken, zeker als de telegeneeskunde zich ontwikkelt zoals sommigen verwachten (14). Zo'n vaart zal het echter niet lopen, zodat ik de raad van bestuur gerust kan stellen ten aanzien van het rendement van de huidige investering in het modulaire analysesysteem.

Informatietechnologie

Niet alleen ten aanzien van de ontschotting van laboratoriumactiviteiten verwacht ik grote sprongen, ook ten aanzien van de informatiestroom die aan het laboratoriumonderzoek is gekoppeld. Waar thans nog een veelvoud van aanvraagformulieren vigeert zal in de toekomst het decentraal aanvragen, vanaf de eigen PC of afdelingsterminal voor interne aanvragers en via het internet voor externe aanvragers, zeker tot de mogelijkheden gaan behoren. Echter niet alleen het aanvragen zal elektronisch kunnen, ook het rapporteren van de uitslag aan interne en externe aanvragers zal digitaal gaan geschieden. Juridische problemen verband houdend met privacy en aantoonbaarheid van verzonden rapportage zullen daarbij nog wel overwonnen dienen te worden. De ontwikkeling van het elektronisch patiënten dossier (EPD) zal de genoemde ontwikkelingen zeker stimuleren. Zijn er voor de administratieve handelingen dus digitale mogelijkheden en uitdagingen in het verschiet, voor de

fysieke aspecten van het laboratoriumonderzoek ligt er nog een barrière zolang we er niet in slagen ook het monster digitaal af te nemen en naar het laboratorium te sturen.

Toekomstige ontwikkelingen

In het recente rapport van de NVZ vereniging van Ziekenhuizen over het ziekenhuis van de toekomst (14) wordt de verwachting uitgesproken dat in 2010 de zogenoemde telemonitoring zover gevorderd zal zijn dat patiënten thuis een aantal gegevens kunnen meten, waarna ze "met diagnostische software en diagnostische apparaten zelf eerste diagnoses kunnen stellen en op basis daarvan kunnen beslissen of ze wel of niet een arts moeten raadplegen". De verzamelde gegevens zouden als de dokter het geluk heeft dat de patiënt inderdaad komt, via de elektronische snelweg de patiënt vooruit kunnen reizen.

Gezien de snelheid waarmee ontwikkelingen soms gaan is het goed dat de klinische chemie zich bewust is van de in hetzelfde rapport geuite verwachting dat op termijn 90% van de laboratoriumverrichtingen niet meer op het laboratorium, maar elders, middels biomonitoren zou plaatsvinden. Voor een deel van het analyserepertoire zou dit inderdaad wel eens kunnen opgaan en als dat dan zo is, vergt het een heel andere opzet van de laboratoria.

Gelukkig kan niemand echt in de toekomst kijken, vandaar dat elke poging daartoe het risico in zich draagt achteraf te worden bestempeld als fantasie. Echter de signalen die er van de voorspellingen uitgaan dienen serieus te worden genomen. De wetten der economie zullen wel bepalen hoe snel de implementatie van de telegeneeskunde en dus de teleklinische-chemie hun intrede zullen doen. Management van kennis is een essentieel onderdeel van deze ontwikkeling, en gezien het voorbeeld dat ik u over de huidige bloedsuikermeters heb aangehaald, dient er ook een ruime taak te worden weggelegd voor het waarborgen van de kwaliteit van de externe meetapparatuur.

Tot slot

Een samenvatting van wat de klinische chemie in mijn ogen feitelijk is, zou de volgende kunnen zijn: de klinisch chemicus verzorgt met de medewerkers op het laboratorium voor de patiëntenzorg, het onderwijs en het onderzoek, het juiste analyseresultaat op de juiste tijd op de juiste plaats en doet dat tegen aanvaardbare kosten. Hoewel de woorden "juist" in de vorige zin qua spelling exact aan elkaar gelijk zijn lopen hun betekenissen uiteraard uiteen. Het is een dagtaak deze zin voor het eigen laboratorium up-to-date te houden en daarin zit dan ook de uitdaging die ik met het aanvaarden van mijn benoeming graag heb aangenomen.

Literatuur

1. Roelen CAM. The influence of growth hormone on high affinity growth hormone binding protein. Proefschrift, Universiteit Utrecht (1995).

2. Fiets WE, Blankenstein MA, Struikmans H, Ruitenbergh HM, Nortier JWR. The prognostic value of hormone receptor detection by enzyme immunoassay and immunohistochemistry; a prospective study in 463 patients with early breast cancer. *Int J Biol Markers* 2002; 17: 24-32.
3. Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publication no. 2001/11.
4. Schutgens RHB. Op de proef gesteld. Oratie VU, 29 oktober 1997.
5. Donnell MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen receptor protein in intracranial meningioma. *J Neurosurg* 1979; 50: 499-502.
6. Koehorst SGA. Female sex steroid receptors in human meningioma. Proefschrift, 3 mei 1994, Universiteit Utrecht.
7. Verheijen FM. Progesterone receptors in human meningioma's and their relation with proteins involved in apoptosis. Proefschrift, 4 september 2001, Universiteit Utrecht.
8. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs HM, Donker GH, Duijnhoven MWF van, Thijssen JHH. Occurrence, regulation and significance of progestin receptors in human meningioma. *Steroids* 2000; 65: 795-800.
9. Verheijen FM, Sprong M, Jacobs J, Donker TH, Amelink GJ, Thijssen JHH, Blankenstein MA. Progesterone receptor isoform expression in human meningiomas. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1488-1495.
10. Jong PChr de. Intratumoural aromatase and aromatase inhibitors in breast cancer. Proefschrift, 20 februari 2001, Universiteit Utrecht.
11. Ven J van de. Local estrogen levels and estrogen biosynthesis in breast cancer and uterine leiomyomas. Proefschrift, 22 april 2002, Universiteit Utrecht.
12. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JL, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-2170.
13. Duijnhoven HLP van, Péquériau NCV, Zon JPHM van, Blankenstein MA. Large discrepancy between prostate-specific antigen results from different assays during longitudinal follow-up of a prostate cancer patient. *Clin Chem* 1996; 42: 637-641.
14. NVZ. Het ziekenhuis van de toekomst; publicatie 4-2002-001; 2002, pag 63-64.