

## Oratie

### Klinische chemie: meer dan analytische chemie en management

F.A.J. MUSKIET

Klinische chemie kan kortweg gedefinieerd worden als analytische chemie voor medische doeleinden. De medische doelen komen voort uit de bijdrage die laboratoriumbepalingen kunnen leveren aan de diagnostiek, het inschatten van de prognose, screening en het vervolg van de patiënt. De meeste bepalingen worden gedaan in lichaamsvloeistoffen als serum, plasma, volbloed en urine, en in mindere mate in feces, weefsels, ruggemergvocht, vruchtwater en speeksel. Het betreft een scala van stoffen variërend van laag- tot hoogmoleculair, alsmede de analyse van bloedcellen, beter bekend als de hematologie. Een voorbeeld is de diagnose van diabetes mellitus, ook wel genoemd suikerziekte, hetgeen een diagnose is die louter gesteld wordt op basis van een verhoogd bloedsuikergehalte zoals bepaald in het laboratorium. Een ander bekend voorbeeld is het meten van het hemoglobinegehalte voor de diagnostiek van bloedarmoede. Maar het kan evenzo gaan om het meten van één miljoenste van een gram normetanefrine in urine voor de diagnostiek van een bijniermergtumor met behulp van zeer geavanceerde meetapparatuur. In een modern klinisch-chemisch laboratorium zijn nagenoeg alle gangbare analytische technieken wel op een of andere manier terug te vinden.

Aan de klinisch-chemische laboratoria wordt in Nederland ongeveer 2% van de totale zorguitgaven besteed (1). Daarmee behoren deze uitgaven per hoofd van de bevolking tot de laagste binnen de westerse landen. Aan het hoofd van een klinisch-chemisch laboratorium staat een klinisch chemicus. Als medisch ondersteunend specialist is hij/zij gewoonlijk opgenomen in de medische staf. De verwachting is dat ons specialisme over ongeveer een jaar een zogenaamd opleidingstitel-beschermde beroep zal zijn krachtens artikel 34 van de zogenaamde wet BIG. Deze wet beschrijft de regels inzake de beroepsuitoefening in de gezondheidszorg. Onze specialistenvereniging, genaamd de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC; ref 2), is aangesloten bij de International Federation of Clinical Chemists (IFCC) en bestaat anno 2002 uit 624 leden, waarvan 247 registerleden (3). De registerleden hebben hun academische

wortels in de chemie, chemische technologie, farmacie, biologie of de geneeskunde. Na hun doctoraal volgden ze tenminste twee jaar uit de tweede-fase opleiding en deden vervolgens een 4-jarige specialisatie in een opleidingsinstituut, meestal een academisch ziekenhuis of één van de grotere perifere ziekenhuizen. Speciale aandachtsgebieden van de klinisch chemicus zijn de chemische diagnostiek van erfelijke metabole ziekten, hematologie, endocrinologie en toxicologie.

Op het eerste gezicht gaat het in de klinische chemie om het verrichten van analyses met grote, door de industrie als "zwarte dozen" geleverde, apparaten die gerund kunnen worden in een fabrieksmatige opzet met daarnaast een business plan dat optimaliseert naar gevraagde dienstverlening en de daarbij behorende laagste prijs. Sommigen gaan zelfs zover dat ze menen dat ons product hiermee aan het eind van zijn levenscyclus is gekomen. In zo'n opvatting gedijt de gedachte dat je in het klinisch-chemisch laboratorium niet meer dan een manager of beheerder nodig hebt met wat personeel dat aan de knoppen draait. Mogelijk dat in Nederland de geringe interesse van de medicus voor het zelf verrichten van werkzaamheden in het klinisch-chemisch laboratorium aan deze opvatting debet is. Dit is niet het geval in andere landen, zoals het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten, maar is ook in Nederland in vroegere tijden anders geweest, zoals o.a. mag blijken uit de activiteiten van de ontdekker van het onderscheid tussen het directe en indirecte bilirubine, Dr. Hijmans van den Bergh, een arts die aan het begin van de vorige eeuw zijn praktijk voerde in de toenmalige Groningse Interne kliniek. Wat dan ook de oorzaak moge zijn, de mening heeft intussen postgevat dat de stijging van de kosten in de gezondheidszorg in niet geringe mate veroorzaakt wordt door een wildgroei aan overbodige diagnostiek, o.a. in het klinisch-chemisch laboratorium. Misschien is dit deels waar, in welk geval we als beroepsgroep meer dan ooit de hand in eigen boezem moeten steken en we ter bestrijding van deze wildgroei, zo deze er al moge zijn, de steun hadden mogen ondervinden van onze directies en raden van bestuur, en door een Nederland-brede aanstelling van hoogleraren klinische chemie aan de faculteiten geneeskunde. Immers, slechts door verdere objectivering van het aanvraagpatroon op wetenschappelijke basis, tegenwoordig ook wel "evidence based labora-

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Pathofysiologie en Klinisch Chemische Analyse aan de Rijksuniversiteit te Groningen op dinsdag 21 mei 2002

tory medicine” geheten, en door het geven van onderwijs aan toekomstige en reeds praktiserende artsen, kan hieraan mogelijk een halt worden toegevoerd. Helaas is dit een luchtkasteel gebleken en heeft ons vakgebied te maken gekregen met een paradoxale reactie waarin het nut van de klinisch chemicus door sommigen zelfs wordt betwijfeld. Een opvatting die eveneens geen recht doet aan de bijdrage die de klinisch chemicus levert in zijn of haar rol als algemeen pathobiochemicus en pathofysioloog met zowel algemene als diepgaande kennis van abnormale chemische reacties en abnormale functies zoals die zich kunnen voordoen in de levende materie. In dit tijdperk van DNA-technologiegeweld dreigt de pathobiochemicus en pathofysioloog zelfs een uitstervende, of tenminste bedreigde, soort te worden.

Het zijn deze twee onderdelen van ons vakgebied, te weten de interpretatie en het nut van laboratoriumgegevens, en de rol als pathobiochemicus en pathofysioloog, waar ik het vandaag met u over wil hebben. Door het schetsen van de diversiteit van deze onderwerpen, zal ik trachten u bij te praten over enkele ontwikkelingen in de klinische chemie ten behoeve van de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs.

### **Het doel van de klinische chemie**

Zoals gezegd is het afleveren van een getal als uitkomst van een analyse niet het uiteindelijke doel van de klinische chemie. Meten is in ons vak pas weten als er een kennisdeel aan wordt toegevoegd. Het gaat immers om wat dit getal betekent in de zin van gezondheid of ziekte, goede of slechte prognose, of het wel of niet aanslaan van de ingestelde therapie. Meestal vindt deze interpretatie plaats aan de hand van zogenaamde referentiewaarden, in de wandelingen ook wel “normaalwaarden” geheten en uitgedrukt als het bereik tussen het 2,5 en 97,5 percentiel van een gezonde referentiepopulatie. Vergelijking van de testuitslag met dit referentie-interval levert ons een uitspraak “normaal” dan wel “abnormaal”, en op deze wijze bezien kunnen we de clinicus voor hetzelfde geld van deze uitspraken voorzien, als alternatief voor het doorgeven van een getal. In de praktijk ligt dit echter niet zo eenvoudig. Het gaat immers ook in ons vak om kansen, en kansen liggen per definitie tussen de 0 en 100%. Natuurlijk wil niemand horen dat een diagnose of therapie wordt ingesteld op basis van een kans die niet 0 of 100% bedraagt, maar dat is wel de praktijk en het is voor ons allen de kunst om onze onzekerheid te communiceren naar de aanvragende arts (als het om onze discipline gaat) en naar de patiënt (als het om de medische discipline gaat).

Mijns inziens hebben wij als klinisch chemici in dit traject nog veel te doen. Niet zelden houden we ons nagenoeg uitsluitend bezig met de dagelijkse laboratoriumorganisatie en met de uitkomst van onze activiteiten slechts in de zin van analytische kwaliteitscontrole, en hebben we daarmee mogelijk te weinig oog voor wat de clinicus nu eigenlijk van ons product verwacht en wat hij of zij nu eigenlijk met ons product doet. Studies van de factoren die biologische va-

riatie veroorzaken, diepgaand onderzoek van referentiewaarden en ruime ervaring opdoen met de gezochte pathologie is voor ons niet zelden een sluitpost, doch verdient een wetenschappelijke aanpak en niet alleen in de academische centra. Slechts door mee te doen in de frontlijn van de medische kennis kunnen we ons vakgebied het aanzien geven dat het verdient. Het uiteindelijke doel zou moeten zijn het komen tot een goed gefundeerde laboratoriumdifferentiaaldiagnose die, toegevoegd aan de klinische gegevens en andere weefactoren, moet leiden tot de finale diagnose, of het verrichten van vervolgonderzoek. De uitgifte van het Diagnostisch Kompas (4), waaraan vele collega's meewerkten, is in deze een uitermate nuttig initiatief. In de toekomst zal het diagnostisch proces ongetwijfeld verder ontwikkeld en geobjectiveerd worden door het gebruik van artificiële intelligentie. Voorbeelden van expertsystemen zijn vanuit de geneeskunde reeds voorhanden, maar de toepassing van de hierin gebruikte technieken ten behoeve van ons vakgebied is nog gering. Kansen hiervoor dienen zich met name aan in de analyse van stoffen die op complexe wijze metabool dan wel fysiologisch aan elkaar gerelateerd zijn en waarvoor het nagenoeg onmogelijk is om het brede scala van mogelijke pathologische achtergronden paraat te hebben. Hierbij kan gedacht worden aan de uitkomst van profilerings technieken waarin een groot aantal aan elkaar verwante stoffen in een enkele analyse worden bepaald.

### **Een gehumaniseerde flesvoeding-vetzuursamenstelling**

Als een misschien niet typisch klinisch-chemisch voorbeeld mag dienen een onderzoek dat onlangs in ons laboratorium is uitgevoerd door Drs. Ella Smit in samenwerking met Prof. Rudy Boersma (5). Het betreft de vetzuursamenstelling van zuigelingenvoeding. Omdat borstvoeding de beste voeding is voor de zuigeling, is de vetzuursamenstelling van flesvoeding gebaseerd op die van moedermelk. Met andere woorden, moedermelk is de gouden standaard en hiervan afgeleid zijn tal van aanbevelingen van nationale en internationale voedingscommissies inzake de individuele vetzuurgehalten van flesvoeding. De gedachte hierbij is dat een flesvoeding die voldoet aan elk van deze aanbevelingen lijkt op moedermelk. Het is daarmee dus als het ware een “gehumaniseerde” flesvoeding. Het bleek dat de individuele gehalten van de door ons geanalyseerde flesvoedingen in het algemeen redelijk voldeden aan deze aanbevelingen, doch dat ze niet overeenkwamen met die van moedermelk indien we de vetzuurgehalten beoordeelden in hun onderlinge samenhang. Het is namelijk niet zo dat de aanbevolen gehalten voor de individuele vetzuren in alle combinaties ook daadwerkelijk vóórkomen en slechts toetsing aan deze samenhang, vervat in een multivariaat model, kan leiden tot een vetzuursamenstelling van flesvoeding die in alle opzichten de natuur nabootst. Dit multivariate model is als het ware de blauwdruk van moedermelk, waarin de 26 belangrijkste vetzuren zich bevinden in een kleine gebiedje van een 26-dimensionale ruimte. Nu kunnen wij stervelingen al met moeite denken in drie dimensies,

maar een computer heeft geen moeite met wel 100 dimensies. De mathematische kennis om deze blauwdruk te construeren is reeds geruime tijd voorhanden en het wordt tijd dat we deze beginnen toe te passen ten behoeve van bijvoorbeeld afwijkingen in aminozuurpatronen, organische zurenprofielen, het steroidprofiel en het vetzuurprofiel en ten behoeve van een beter begrip van stoffen die een fysiologische relatie met elkaar onderhouden, zoals de diverse endocriene assen, de electrolyten en de bloedgassen. Met de erkenning van de onderlinge samenhang, ook wel genoemd de balans, tussen de verscheidene stoffen in biologische systemen komen we dichtert tegen de fysiologie en overstijgen we beschouwingen die louter gebaseerd zijn op univariate gegevens. Zo kan het dus vóórkomen dat alle gevonden waarden in het referentiegebied liggen, doch dat de onderlinge samenhang tussen de stoffen aangeeft dat er sprake is van een gestoorde balans.

### **Van referentiewaarden naar actiegrenzen en streefwaarden**

Met de benadrukking van het belang van referentiewaarden en hun onderlinge samenhang in de interpretatie van laboratoriumgegevens dienen we ons tegelijkertijd te realiseren dat het gebruik van referentiewaarden zijn langste tijd reeds heeft gehad, en dat deze in toenemende mate vervangen zullen worden door actiegrenzen en streefwaarden. Treffende voorbeelden hiervan komen tot ons via de primaire en secundaire preventieve geneeskunde, waarin meer gedacht wordt in termen van risico, risicofactoren en langetermijnconsequenties dan in termen van daadwerkelijk aantoonbare pathologie. Laat ik een aantal voorbeelden geven. Het meest bekende is uiteraard de diagnostiek van diabetes mellitus (6), maar evenzo werken we, gebaseerd op grote multicenterstudies, reeds geruime tijd met streefwaarden voor de korte en langere-termijn-glucosehomeostase van deze omvangrijke patiëntengroep ter voorkóming van de langetermijn microvasculaire complicaties (7). Evenzo wordt het serumcholesterol al lang niet meer getoetst aan referentiewaarden, maar beoordeeld in samenhang met andere risicofactoren op hart- & vaatziekten teneinde te beslissen of de patiënt behandeld zal worden met een bloeddruk- en/of cholesterolverlagend middel (8). Een laatste voorbeeld: als we het verlies van bot met toenemende leeftijd, en de daarmee gepaard gaande toegenomen kans op botbreuken, zoals een heupfractuur, niet meer wensen op te vatten als een normaal ouderdomsverschijnsel, doch dit verheffen tot pathologie, dan kunnen we vanaf dat moment niet meer werken met de leeftijdsafhankelijkheid van de parameters van botaanmaak en afbraak. We dienen dan over te gaan op afkapwaarden die gebaseerd zijn op wetenschappelijk onderzoek van het samenhangende risico op botbreuken.

De toenemende strategie om alle modificeerbare risicofactoren door middel van interventie te reduceren tot op het laagst haalbare en verantwoorde niveau maakt het noodzakelijk dat de klinisch chemicus meer dan ooit in staat moet zijn om de uitkomsten

van epidemiologisch onderzoek, grote interventiestudies en metastudies te kunnen beoordelen, teneinde deze samen met de clinicus te kunnen vertalen naar actiegrenzen en streefwaarden voor de behandeling. In toenemende mate zal aandacht moeten worden geschonken aan de juistheid en de reproduceerbaarheid van de analyseresultaten die dicht tegen deze afkapwaarden aanliggen. Immers, indien het hiervoor vastgestelde "error budget" niet wordt gehaald dreigt over- en onderdiagnostiek die respectievelijk gepaard gaan met over- en onderbehandeling. Niet altijd kunnen de gegevens worden ontleend aan een internationaal bereikte consensus of een richtlijn van één van onze beroepsverenigingen en zal, tegen de achtergrond van de klinische consequenties, een eigen interpretatie en afweging moeten worden gemaakt, teneinde te komen tot een lokale actiegrens of streefwaarde en de daarbij toegestane maximale afwijkingen van de juistheid en de precisie.

### **Hyperhomocysteinemie en hart- & vaatziekten: is testen zinnig?**

Laat ik ter illustratie hiervan een voorbeeld geven uit ons eigen laboratorium. Het betreft onderzoek van Drs. Rebecca Fokkema naar de toegevoegde waarde van de bepaling van het plasmahomocysteïne (9-11). Homocysteïne is een aminozuur dat gevormd wordt uit methionine en dat is op zijn beurt weer een aminozuur dat we zelf niet kunnen maken en dus via onze voeding moeten binnenkrijgen. Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat een te hoog plasmahomocysteïne een risicofactor is voor het ontstaan van hart- & vaatziekten, voor diverse zwangerschapscomplicaties, waaronder pre-eclampsie, en voor een aantal neurologische aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer. De strikte bewijzen hiervoor zijn nog niet geheel rond, maar er zijn intussen goede redenen om een te hoog homocysteïne te verlagen in personen met een sterk verhoogd risico op hart- & vaatziekten. Dit temeer omdat verlaging op eenvoudige wijze kan gebeuren door het slikken van vitamine B<sub>12</sub>, vitamine B<sub>6</sub> en met name foliumzuur. Deze therapie kost nagenoeg niets, er is geen gevaar voor bijwerkingen, dus wat let ons om op grote schaal homocysteïne te gaan meten en de personen met een verhoogd homocysteïne met vitamines te suppleren?

De vraag is echter: wat verstaan we eigenlijk onder een verhoogd homocysteïne en als we al een grens op wetenschappelijke gronden kunnen vaststellen, wat wordt dan ons beleid bij het vaststellen van een verhoogd homocysteïne, hoeveel mensen met een verhoogd homocysteïne kunnen we bij de uitvoering van dit beleid verwachten en wat kost dit allemaal? In de literatuur kunnen pleidooien worden gevonden voor zowel het hanteren van referentiewaarden, als actiegrenzen en streefwaarden. Onze opvatting is dat het baseren van een homocysteïne-grens op referentiewaarden tamelijk onzinnig is, omdat we in de westerse wereld nagenoeg allemaal voorbestemd zijn om hart- & vaatziekten te krijgen en je met het hanteren van referentiewaarden dus niet veel onderscheidend vermogen zal introduceren. Het lijkt daarom het beste

om een grenswaarde te ontleen aan de relatie tussen homocysteïne en het risico van hart- & vaatziekten en hierbij een concentratie aan te wijzen vanaf welke het risico bij consensus onaanvaardbaar wordt geacht. Op grond van een aantal in de literatuur beschreven zogenaamde case-control studies, kom je dan op een afkapwaarde van 10  $\mu\text{mol/l}$  en dit is dan ook de grens die de American Heart Association aanbeveelt. Gelukkig ligt deze afkapwaarde eveneens dicht bij de grens die bereikt kan worden als je aan gezonde personen vitamines toedient, want uit ons eigen onderzoek bleek dat bij vitaminedoeding 96% van de gezonde volwassenen een waarde kan bereiken die onder de 9,3  $\mu\text{mol/l}$  ligt. Het kan niet mooier: de weloverwogen afkapwaarde voor de diagnostiek zoals gehanteerd door de American Heart Association, en die gebaseerd is op risico, ligt nagenoeg boven op een haalbaar behandelingsdoel; we gaan nu dus op grote schaal personen met verhoogd risico testen op homocysteïne en diegenen met verhoogde waarden behandelen! Welnu, deze conclusie is fout, want als we deze grenzen hanteren dan blijkt dat 50% van U, zoals U hier in de zaal zit, een homocysteïne heeft van boven de 10  $\mu\text{mol/l}$  en dat 65% van U een waarde heeft boven de 9,3  $\mu\text{mol/l}$ . In de werkelijke doelgroep, de personen met verhoogd hart & vaatziekte risico, zijn deze percentages nog hoger, respectievelijk 65 en 74%. De zogenaamde a-priori-kans op een abnormale test is dus bijzonder hoog, en wel van een dusdanige orde dat je er maar beter vanuit kunt gaan dat iedereen een abnormaal homocysteïne heeft en dat hierop blijkbaar uitzonderingen bestaan. Het eeuwige dilemma: is het glas half leeg of half vol? Deze gegevens moeten echter eveneens worden bezien in het licht van de kosten van de test, de kosten van de behandeling en de potentiële bijwerkingen. Wat zijn de feiten? Een homocysteïnetest kost € 34,17 (12). Daarentegen kost een foliumzuursuppletie 1,8 eurocent per dag indien je het supplement bij de drogist koopt, en is de kans op toxiciteit van de aanbevolen 0,4-0,5 mg dosering verwaarloosbaar. Voor de kosten van één enkele test slik je dus ruim 5 jaar dagelijks foliumzuur en een willekeurige persoon brengt daarmee zijn homocysteïne met zeer grote mate van waarschijnlijkheid naar omlaag tot op het laagst haalbare risico. En zo illustreert dit voorbeeld het nut van dit toegepast onderzoek en vragen de uitkomsten hiervan om de laatste woorden van de critici van de stijging van de kosten in de gezondheidszorg, en van de sceptici van de toegevoegde waarde van de klinisch chemicus. Wij bevelen op wetenschappelijke gronden aan om niet te testen, verspreiden deze kennis lokaal, en publiceren onze resultaten onder andere in het hoogst haalbare internationale tijdschrift van de klinische chemie. De Nederlandse Hartstichting beveelt intussen aan een protocol dat voorziet in herhaalde homocysteïnemetingen in hoogrisicopatiënten (13), het Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde vindt het onnodig om onze kritiek onder de aandacht te brengen van hun lezers, en ondertussen ligt het primaat voor de aanvraag van laboratoriumbepalingen nog altijd bij hun publiek.

Duidelijk en helder toont deze casus aan dat de klinische chemie zijn eigen toegepast onderzoek moet kunnen verrichten. Slechts met de gegevens die hieruit voortkomen en door het doceren van “evidence based laboratory medicine” kan invloed verkregen worden op het aanvraagdreg. De opvatting van het klinisch-chemisch laboratorium als zijnde een louter facilitair bedrijf en de inkrimping van ons aandeel in het universitaire curriculum verzwakken onze positie en ons aanzien in het medisch bedrijf en heeft daarmee sterke gelijkenis met het slachten van de kip met de gouden eieren. Als poortwachters van het aanvraagdreg ontbreekt het ons bovendien aan een duidelijk standpunt inzake de gewenste kosteneffectiviteit van de door ons verrichte bepalingen. Een dergelijk standpunt lijkt overigens niet eenvoudig te ontwikkelen omdat je al snel aanloopt tegen de vraag “wat ons leven dan wel niet waard is”. Daarenboven kan men zich vanuit een macro-economisch oogpunt afvragen wáár begonnen zou moeten worden als kosteneffectiviteit tot een absolute norm wordt verheven in de geneeskunde en in onze maatschappij in zijn totaliteit. Laat ik ter illustratie hiervan een aantal getallen met U doornemen uit Amerikaanse schattingen, zoals die gepubliceerd zijn in 1995 (14). Uiteraard zijn deze Amerikaanse cijfers niet klakkeloos van toepassing in de Nederlandse maatschappij, maar het gaat me hier om hun onderlinge verhoudingen en de grote lijnen.

De kosteneffectiviteit van een levenssparende interventie wordt gedefinieerd als iedere strategie die de kans reduceert op prematuur overlijden. De eenheid van kosteneffectiviteit is de gemaakte kosten per gewonnen levensjaar. Mochten we bijvoorbeeld met elkaar bedenken dat asbest niet meer in producten mag worden gebruikt dan kost dat \$220.000 per gewonnen levensjaar, maar mochten we vinden dat de autobandenindustrie hun benzeenuitstoot moet reguleren dan kost deze wens bijna 91.000 keer meer, namelijk \$20 miljard per gewonnen levensjaar. Het handhaven van de 55-mijl/uur-snelheidsbeperking voor de verkeersveiligheid op nationale snelwegen buiten de bebouwde kom kost de Amerikanen \$150.000 per gewonnen levensjaar. Vergelijk dit met het benodigde bedrag van \$6.500 per gewonnen levensjaar ten behoeve van het screenen van jongetjes onder de 10 jaar op een verhoogd cholesterol. Deze screening gebeurt niet in Amerika en ook niet in ons land. Wat we in Nederland óók niet doen is screenen op de sikkcelziekte in een laagrisico non-negroïde bevolking, want dat kost naar schatting \$34 miljard per gewonnen levensjaar, doch we doen dit eveneens niet in de negroïde bevolking, hetgeen \$240 kost per gewonnen levensjaar. Hoe kan men zonder bijmenging van persoonlijke normen, waarden en opvattingen tegen elkaar afwegen dat een methadonprogramma voor heroïneverslaafden ons zelfs geld oplevert per gewonnen levensjaar, dat het advies om te stoppen met roken aan hen die meer dan 1 pakje per dag roken ons daarentegen per gewonnen levensjaar \$9.800 kost en dat het screenen van bloeddonoren op HIV/AIDS ons komt op \$14.000 per gewonnen levensjaar. Toegege-

ven, weinig gegevens zijn ons momenteel bekend over de kosteneffectiviteit van de creatininebepalingen zoals we die in het klinisch-chemisch laboratorium dagelijks zonder al teveel inzicht in de indicatiestelling uitvoeren ten behoeve van zeer uiteenlopende categorieën patiënten. Men kan zich echter tegen het geschetste macro-economisch perspectief afvragen of dit nu de meest brandende en maatschappelijk relevante vraag is die we met elkaar kunnen bedenken en of alleen het stellen van de vraag ons rechtvaardigt om hierin te investeren teneinde de benodigde gegevens boven water te halen. Een dergelijke investering heeft immers gelijkenis met het aanstellen van functionarissen die op voorhand meer kosten aan salaris, en niet te vergeten overhead, dan dat hun bezuinigingen ons ooit zullen opleveren. U mag van mij verwachten dat ik met deze nuancering in het achterhoofd zal doorgaan met de objectivering van het nut van laboratoriumbepalingen.

### Ons genoom

Veel aandacht gaat momenteel uit naar de uitbreiding van de kennis over ons genetisch materiaal, in zijn geheel geheten ons "genoom". Vraag een moderne biochemicus wat een eiwit is en wees niet verbaasd bij het antwoord: is dat niet dat stofje dat tot expressie komt na transcriptie, splicing, translatie en post-translationele modificatie? Vervolgens steekt hij een enthousiast verhaal af over de regulatie van dit alles, waarbij hij en passant eveneens de laatste stand van zaken meeneemt in de hieraan voorafgaande signaaltransductie. Bevreesd voor het missen van de internationale boot heeft het kabinet (15) voor het tijdvak van 2001-2006 besloten 188,8 miljoen euro te investeren in onderzoek van ons erfelijk materiaal, genaamd genomics<sup>1</sup>. Hierin is niet opgenomen de simultane inspanningen van onderzoeksinstellingen, bedrijven, en private instellingen waaronder medische fondsen. De mening is dat met genomics de patiëntindividuele defecten in het DNA zullen worden opgespoord en dat er therapieën zullen worden ontwikkeld die specifiek op deze defecten zijn gericht, de zogenaamde "designertherapieën". Onderzoeksgelden voor wetenschap worden niet zelden ingezet op plaatsen waar doorbraken mogelijk lijken of daar waar marketingachtige strategieën de geldschietters ervan hebben doen overtuigen dat hun investeringen goed worden besteed. In gewoon Nederlands heet dat "inzetten op modeverschijnselen". Wetenschappers volgen tegenwoordig colleges onderhandlungsstrategie, bezoeken symposia met titels als "wetenschap naar de markt" en doen aan mediatraining. En zo ontstaan naast genomics indrukwekkende nieuwe woorden met soms oude betekenissen zoals proteomics, transcriptomics, metabolomics, nutrigenomics en bioinformatics. De meest recente die ik onlangs in "PubMed" tegen-

kwam is "infectomics" (16), hetgeen volgens de auteurs de combinatie is van genomics en proteomics voor microbiële infecties. We willen alleen nog maar in toptijdschriften publiceren, want iedere publicatie in een slechter blad doet onze gemiddelde citatie-index dalen. Nieuwe bureaus verschijnen en fraaie multicolorfolders zien het licht. Er wordt gespeculeerd over mogelijkheden en kansen, en we gooche-len met immense datasets die slechts supercomputers nog kunnen verwerken. We proberen artsen te leren dat ze bepalingen gericht moeten aanvragen, maar propageren tegelijkertijd dat er grote doorbraken zullen komen uit een óngerichte vershilanalyse van de aanwezige eiwitten in ziek en gezond weefsel. Toegegeven, het wetenschappelijk paradigma kan de voortgang belemmeren omdat we met ons huidige concept immers slechts vindingen zullen doen die voortborduren op reeds bestaande kennis. Er moet aan de andere kant een goede reden zijn om de beproefde methode van hypothesestelling langdurig aan de kant te zetten. De onderliggende reden gieten we onze studenten met de paplepel in en komt erop neer dat je een geniaal idee niet kunt onderscheiden van een onbezonnen idee. Geen van beide conformeren zich immers aan de gebruikelijke opbouw in de wetenschap en de kwalificatie geniaal of waanzin wordt pas achteraf gegeven.

Een investering in genomics is goed te verdedigen als een kortstondige inhaalslag waarin we onze basisgegevens in korte periode op peil brengen. Veel waardevolle kennis is daarmee intussen opgedaan. We kennen momenteel het gehele boek van ons genoom, doch we twijfelen nog aan de interpretatie van de schijnbaar eindeloze opeenvolging van A, T, G en C. Onder genomics zou niet moeten worden verstaan de interpretatie van dit boek naar "de functie van de genen en de manier waarop de erfelijke eigenschappen worden vertaald naar het functioneren van een cel, en uiteindelijk het gehele organisme". Op deze manier gedefinieerd is genomics namelijk een synoniem geworden van biowetenschap, met dien verstande dat de biowetenschap in deze nieuwe uitleg uitsluitend benaderd wordt vanuit ons erfelijk materiaal. Dit is temeer een merkwaardige gedachte als we bedenken dat er in de evolutie eerst een omgeving was en dat hierin vervolgens organismen zijn ontstaan met een op deze specifieke omgeving aangepaste genetische code. Wees niet verbaasd als een spinazieplant niet wil gedijen op de Mars-bodem, ook al geef je voldoende water en een kunstmest die op de aardbodem is ontwikkeld.

Mijns inziens is het in dit DNA-tijdperk van belang te blijven bij een holistische benadering van gezondheid en ziekte waarin naast ons genoom en onze omgeving

<sup>1</sup>Onder genomics verstaat het Kabinet, in navolging van de Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics: het door grootschalige DNA-sequentieanalyse in kaart brengen van de genomen van mensen, dieren, planten en micro-organismen en het grootschalig onderzoek naar de functie van genen en de manier waarop erfelijke eigenschappen zoals vastgelegd in de genen, worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk het gehele organisme. Ook 'high throughput' technologieën zoals proteomics en metabolomics en de bioinformatica, die informatieverwerking en analyse van de zeer grote hoeveelheden complexe data mogelijk maken, rekent het Kabinet tot genomics.

eveneens ons geboortegewicht, en met name de interacties tussen deze drie grootheden, een belangrijke rol wordt toebedacht. Moderne inzichten tonen een interactie tussen véle genen in het ontstaan en in de ernst van de ziekte, en laten zien dat er zelfs in de precipitatie van monogenetische ziekten een sterke invloed aanwezig is van andere genen en niet in de laatste plaats ook van onze omgeving. Hiervan zijn intussen talrijke voorbeelden. Hoewel nagenoeg alle patiënten met dysbetalipoproteïnemie het apoE<sub>2</sub>E<sub>2</sub>-genotype hebben, ontwikkelt slechts 1-10% van de personen met dit genotype dysbetalipoproteïnemie. Homozygotie voor het sikkelcelgen in combinatie met een persisterend hemoglobine F veroorzaakt zelden klachten en wordt meestal bij toeval ontdekt. Patiënten die al jaren in remissie zijn van chronische myeloïde leukemie, vertonen bij gevoelige analyse van hun beenmerg nog steeds de chromosomale translocatie waaraan causaliteit met hun ziekte wordt toegeschreven. Moeten we kinderen met fenylketonurie die een fenylalanine-arm dieet krijgen eigenlijk nog wel patiënten noemen en is het ons intussen nog niet duidelijk dat onze doodsoorzaak nummer 1 vooral zijn basis vindt in slechte voeding en gebrek aan beweging? De belangrijkste oorzaak van hart- & vaatziekten staat te boek als zijnde “polygenetisch”, hetgeen een verlegenheidsdiagnose is van de moleculair bioloog die wil verhullen dat hij er nog niet veel van begrijpt.

Misschien geeft genomics ons de uiteindelijke oplossing, maar als we hierop gaan zitten wachten zullen we nog lange tijd roomboter aantreffen als onderdeel van de voeding van de patiënt die na zijn myocardinfarct tracht te herstellen op de coronary care. Naar schatting kan tussen de 70 en 90% van de gevallen van colonkanker, CVA's, coronaire hartziekten en type-II-diabetes worden voorkómen door een verandering van onze leefstijl (17). Ondertussen leert de Barker-hypothese ons dat de kans op een groeiend aantal ziekten eveneens tot ons komt via de omstandigheden waaronder we ons in de baarmoeder hebben ontwikkeld, zoals weerspiegeld door ons geboortegewicht. Waarschijnlijk is hier met het genoom zelf niets aan de hand, doch ligt abnormale aansturing door het interne milieu van de uterus ten grondslag aan een programmering die, tezamen met andere omgevingsfactoren, op latere leeftijd aanleiding geeft tot het ontstaan van het conglomeraat van hypertensie, dyslipidemie, insulineresistentie, diabetes mellitus, centrale obesitas, kortweg genoemd het metabole syndroom, ofwel het syndroom X. Met de ontdekking van receptoren zoals de “peroxisome proliferator activated receptors” (PPARs) en enkele andere ligandgeactiveerde nucleaire transcriptiefactoren is het duidelijk geworden dat onze voeding via interactie met ons genoom bepaalt hoe we deze voeding vervolgens verwerken. Een aantal veelvuldig gebruikte lipidenverlagende geneesmiddelen blijken artificiële liganden te zijn voor deze receptoren, en tal van nieuwe geneesmiddelen, waaronder een nieuwe generatie antidiabetica, worden momenteel hiervoor op maat gemaakt. Deze ontwikkelingen bevestigen het belang

van de omgeving en met name voeding als belangrijke component in het voorkómen van ziekte en ter ondersteuning van het genezingsproces. Ze leren ons dat nabootsing van de omgeving waarin ons genoom is geëvolueerd een grotere gezondheidsbevorderende impact zal hebben dan het in kaart brengen van de talrijke polymorfismen die zich momenteel in een gezamenlijke inspanning zo succesvol weten te verzetten tegen onze gang naar de MacDonalds.

De manier waarop de klinische chemie de toegomen kennis op het gebied van ons genoom heeft opgepakt kan worden omschreven als bewonderenswaardig en met de benodigde terughoudendheid daar waar het gaat om de vertaling naar de routinepatiëntenzorg. Slechts weinig diagnoses of therapieën vergen op dit moment een onderbouwing met DNA-analyses vanuit een routinematige setting. Tot de evidentere voorbeelden behoren de reeds genoemde apoE-genotypering voor de bevestiging van de diagnose dysbetalipoproteïnemie, de bepaling van factor V-Leiden voor onderzoek naar de oorzaak van veneuze trombose, en de diagnostiek van aangeboren stofwisselingsziekten ten behoeve van genetic counseling. Je kunt je afvragen of het gebied van de zogenaamde farmacogenetica niet op een betrouwbaarder manier kan worden benaderd vanuit de klassieke farmacokinetiek dan vanuit de moleculair-biologische analyse van de geneesmiddelenmetaboliserende enzymen. Het is immers het fenotype dat de uiteindelijke functie bepaalt en niet het genotype. Aan de andere kant staan DNA-sequencers in diverse, ook perifere, klinisch-chemische laboratoria in Nederland en wordt toegepast onderzoek gedaan naar de genetische basis van de ziekten waarmee we in onze dagelijkse praktijk worden geconfronteerd. Zo was moleculaire diagnostiek tijdens de afgelopen voorjaarsvergadering van de NVKC het onderwerp van 12 van de 16 vrije voordrachten en kwamen hiervan maar liefst 3 uit perifere hospitalen (18).

U mag van mij verwachten dat ik de holistische benadering van ziekten trouw zal blijven. Met andere woorden, op de vraag “nature or nurture” kies ik, als generalist, dus voor beide, echter met nadruk op “nurture”, simpelweg omdat op dit moment de eenvoudigste en goedkoopste gezondheidswinst is te behalen uit de aanpassing van onze leefstijl, en onze voeding in het bijzonder. Hierbij zullen de zwaartepunten voorlopig gelegen zijn in de micronutriënten, alsmede de optimalisering van de intra-uterine ontwikkeling via aanpassing van de voeding van de zwangere vrouw. Dit alles doe je natuurlijk niet alleen en vele denkbeelden vinden hun origine in de vruchtbare samenwerking met de kinderartsen Prof. Rudy Boersma, Prof. Albert Okken en Dr. Henk Woltil, de ontwikkelingsneurologe Dr. Mijna Hadders-Algra, de internist Dr. Jaap van Doormaal, collega's Dr. Janneke Dijck-Brouwer en Dr. Eveline van der Veer, alsmede de collega's van Friesland Nutrition, Dr. Christien van Beusekom en Dr. Anne Schaafsma. Ik verheug me voor de toekomst op de nog prille samenwerking met Prof. Jaap Korf en Dr. Ido Kema, waarin

we de relatie tussen voeding, gedrag en psychiatrie nader onder de loep zullen nemen.

### **Lees de natuurlijke biochemische reactie van het lichaam**

Een duidelijke sta-in-de-weg van voedingsonderzoek is het in de afgelopen jaren snel opgekomen fenomeen van de "evidence based medicine", hetgeen gedefinieerd kan worden als het, ten behoeve van de individuele patiënt, integreren van drie factoren, te weten: het beste wetenschappelijk bewijs, de klinische expertise, en de normen en waarden van de betreffende patiënt (19). Helaas wordt "evidence based medicine" niet zelden alleen opgevat als het kunnen overleggen van consistente gegevens uit gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblindtrials met keiharde eindpunten. Het lijkt hiermee alsof de geneeskunde de betawetenschap heeft ontdekt en haar daarbij helaas heeft gemisinterpreteerd. Het is immers een goed bewaard geheim dat in de beta-wetenschap niet zelden de theorie wordt bijgesteld aan de hand van het experiment, terwijl ook het loutere bestaan van axioma's geen goed doet aan het begrip bewijskracht. De unieke voorkeuren, bezorgdheden en verwachtingen van de individuele patiënt zijn evenzó onderdeel van "evidence based medicine". Indien we halsstarrig aan een strikt wetenschappelijke bewijsvoering vasthouden, zullen we mijns inziens een onnodige voedingsbodem blijven aandragen voor de alternatieve geneeskunde, waarin op dit moment naar schatting reeds 1-2 miljard gulden (20) per jaar omgaat tegen zo'n 81 miljard in de reguliere zorg anno 2002 (21). Zoals veel Nederlanders blijkbaar niet willen dat hun land uitsluitend als een BV wordt gerund, wensen veel patiënten niet louter met wetenschappelijke argumenten om de oren te worden geslagen. Bovendien heeft ook de "gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial" zijn limitaties als we bedenken dat het "harde" bewijs op zijn best slechts wordt geleverd in relatie met de gehanteerde inclusie- en exclusiecriteria en dat de voorspellende waarde voor de individuele patiënt, uitgedrukt in "numbers needed to treat", niet zelden tegenvalt. Anders gezegd: significantie is okay, maar er bestaat nog steeds geen test voor relevantie. Sterker nog, er bestaat ook geen evidence voor "evidence based medicine". Er zijn immers geen dubbel-blinde gerandomiseerde studies die aantonen dat "evidence based" behandelingen beter zijn, omdat het onethisch is om de controleclinici de kennis over de onderzochte "evidence based" behandeling te onthouden.

In de praktijk zal het voor veel behandelingen niet eenvoudig of te kostbaar zijn om het ultieme bewijs van werkzaamheid te leveren op harde klinische eindpunten, en daarom zullen we in sommige gevallen een, misschien tijdelijke, concessie moeten doen aan de sterkte van de bewijskracht. Dit geldt met name voor onderzoek naar de preventie van ziekten, waaronder het meeste voedingsonderzoek moet worden gerekend. De redenen hiervan zijn de grote groepen die hiervoor nodig zijn, de lange duur van de interventie, de hieraan gerelateerde hoge kosten, de ethi-

sche problematiek rondom zeer lange interventiestudies, de moeizame patenteerbaarheid van voedingsstoffen, en de hier weer aan gerelateerde relatief geringe winsten die met het ontwikkelde product kunnen worden behaald. Het zal dus helaas nog wel even zo blijven dat het voorschrijven van een geneesmiddel een betere kans krijgt in het voorkómen en de behandeling van ziekte dan het aanpassen van onze voeding. Het verwachtingspatroon van de consument en patiënt inzake voeding is echter gestegen van gezondheidherstellend en gezondheidondersteunend naar gezondheidbevorderend. Bovendien weten we intussen dat marginale tekorten aan micronutriënten, waaronder vitaminen en mineralen, sluiptmoordenaars kunnen zijn op langere termijn, zonder dat er in de voorafgaande jaren sprake was van herkenbare klinische verschijnselen. We praten hier dus niet over rachitis als een uiting van vitamine-D-tekort, nachtblindheid als uiting van een tekort aan vitamine A, of van scheurbuik vanwege onvoldoende vitamine C, doch over U en over mij, die er aan de buitenkant gezond uitzien, maar die momenteel mede vanwege onze lage vitamine-D-status bezig zijn om osteoporose te ontwikkelen en op weg zijn naar hart- & vaatziekten mede vanwege onze te lage inname van foliumzuur en mogelijk andere micronutriënten.

Het is ook op dit gebied van de zogenaamde subklinische deficiënties waaraan de klinische chemie een belangrijke bijdrage levert, omdat we ons hierin kunnen bedienen van de natuurlijke reactie van het lichaam. Dreigende tekorten aan vitaminen en mineralen veroorzaken natuurlijke biochemische signalen, die op omgekeerde wijze gebruikt kunnen worden om deze dreigende tekorten vast te stellen en te bestrijden door middel van suppletie. Zo gaat de concentratie van de "soluble transferrine receptor" in ons bloed omhoog als ons lichaam een tekort aan ijzer bespeurt nog alvorens er sprake is van bloedarmoede, stijgt het parathormoon bij een subklinische vitamine-D-deficiëntie, gaat ons homocysteïne omhoog bij een foliumzuurtekort, stijgt het methylmalonzuur bij een dreigend vitamine-B<sub>12</sub>-gebrek, en synthetiseert ons lichaam een abnormaal vetzuur, genaamd "Mead acid", als onze essentiële-vetzuur-status te laag is. Deze zogenaamde functionele markers van onze micronutriëntstatus zijn "zachte" parameters zoals gezien vanuit de "evidence based medicine", omdat ze immers afwijkingen kunnen aantonen in personen die geen symptomen vertonen en omdat hun correctie door toediening van het betreffende micronutriënt zijn preventieve werkzaamheid nog niet heeft bewezen. De sceptici onder ons rangschikken deze parameters onder "ziektemarkers die op zoek zijn naar een ziekte", de aanhangers van de preventieve geneeskunde maken zich op voor hun gebruik voor het vaststellen van subklinische deficiënties, en voedingscommissies lonken intussen naar deze markers voor het vaststellen van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. Gedurende de afgelopen jaren hebben we in ons laboratorium veel onderzoek aan deze markers gedaan. Ze waren onderdeel van de promotie van Dr. Janneke Dijk-Brouwer en zullen evenzo onderdeel



**Figuur 1.** Ontstaan van sikkelcelziekte.



**Figuur 2.** Oorsprong van het sikkelcel gen (19/19 (Benin) haplotype) in Curaçao.

zijn van de promoties van Drs. Francien Velzing-Aarts, Drs. Rebecca Fokkema en Drs. Ella Smit. We zijn ervan overtuigd dat er met de uitkomsten van dit onderzoek winst is te behalen in zowel de gezondheidszorg als de volksgezondheid.

### Hoezo “tropische” geneeskunde?

De Nederlands Antilliaanse Stichting voor Klinisch Hoger Onderwijs (NASKHO), een samenwerkingsverband op het gebied van onderwijs en onderzoek tussen de Rijksuniversiteit Groningen en de Nederlandse Antillen, heeft sinds zijn oprichting op 17 mei 1967 een belangrijke bijdrage geleverd aan het huidige hoge niveau van de gezondheidszorg op de Nederlandse Antillen en Aruba en heeft via de subsidiëring van lokale projecten méér dan alleen een wetenschappelijk microklimaat doen ontstaan. Zo zijn de door de NASKHO georganiseerde postacademische cursussen van groot belang voor het behoud van het lokale niveau van de geneeskunde en hebben haar wetenschappelijke activiteiten geleid tot tientallen publicaties, die een objectieve evaluatie ruimschoots hebben doorstaan. Echter, óók het belang van

Nederland was een drijfveer voor één van de initiatiefnemers van de oprichting van de NASKHO, wijlen Prof. Jonxis. Hierbij moet met name worden gedacht aan de zogenaamde “tropische ziekten” die via immigratie naar ons toe komen en aan de Nederlandse vakantiegangers die de besmettelijke vormen hiervan na hun bezoek aan de tropen importeren. Zoals uiteengezet in de inaugurele rede van de Antilliaanse hoogleraren Saleh in 1983 en Rojer in 2000 is het bovendien in de huidige Nederlandse multiculturele samenleving van groot belang dat Nederlandse studenten kennis opdoen van buitenlandse culturen en dat ze dit bij voorkeur doen vanuit een setting waarin zij zelf in de minderheid zijn (22, 23). Om deze redenen en uit dankbaarheid voor de in het verleden van de NASKHO verkregen subsidies voor de ondersteuning van ons onderzoek aan vitamine D, pre-eclampsie, hart- & vaatziekten en de sikkelcelziekte wil ik U vandaag deelgenoot maken van één van de niet besmettelijke “tropische ziekten”, zoals die frequent voorkomt in de bevolking van dit zo vaak bekritiseerde en sociaal vergeten deel van ons Koninkrijk der Nederlanden. Ik vraag hierbij speciale aandacht van diegenen op de Nederlandse Antillen en in Den Haag, die er kennelijk niet in zijn geslaagd om de doelstellingen en het succes van de NASKHO activiteiten op hun correcte waarde te schatten en zich daarmee kunnen koesteren in hun formele gelijk en een veilige afstand tussen hun bureau en de patiënt.

De sikkelcelziekte is spontaan ontstaan op tenminste 5 plaatsen (figuur 1) rondom de evenaar, waarvan 4 in Afrika en 1 in Centraal India of Saudi Arabië. Het is een erfelijke ziekte waarbij het hemoglobine, de rode kleurstof van ons bloed die verantwoordelijk is voor het zuurstoftransport, een verandering van een enkel aminozuur heeft ondergaan. Het aldus ontstane sikkelhemoglobine heeft de onaangename eigenschap om kristallen te vormen bij de lage zuurstofspanning zoals die in onze aders heerst. Daardoor krijgen de rode bloedcellen van deze patiënten de zogenaamde sikkelvorm, of andere abnormale vormen, die collectief de eigenschap bezitten dat ze star zijn, het bloed stroperig maken en de vaatwand beschadigen, omdat de 7 µm grote rode bloedcellen onder normale omstandigheden zeer flexibel moeten zijn om onze in doorsnede 3 µm grote haarvaten te kunnen passeren. De sikkelcelziekte komt nagenoeg alleen tot uiting in personen die twee abnormale genen van hun ouders hebben geërfd, maar niet zozeer in diegenen die maar één sikkelcelgen in zich dragen. Het zogenaamde homozygote kind heeft in Afrika nagenoeg geen kans op overleven vanwege deze ziekte, maar het heterozygote broertje of zusje heeft daarentegen een voordeel omdat deze een zekere mate van bescherming genieten tegen malaria. Tot vandaag de dag is malaria in vele landen rondom de evenaar de belangrijkste doodsoorzaak in de eerste 5 levensjaren. De natuur is hard en in onze ogen zeker niet elegant, en zo offert de evolutie één kind op zodat twee andere kinderen een betere overlevingskans verkrijgen dan het zogenaamde wildtype. Het gen verspreidt zich derhalve nog steeds in de malarialanden zoals onder andere



**Tabel 1.** Vóórkomen van sikkelcelziekte op Curaçao (24). Het aantal inwoners is 145000 en het aantal levend geboren en is 3100 per jaar.

	Incidentie	Prevalentie	Percentage
HbAS	156	7300	5,03
HbAC	208	9700	6,70
HbCC	4	174	0,12
HbSS	2	100	0,07
HbSC	5-6	261	0,18
HbSS+ HbSC	7-8	361	0,25

weergegeven door een sikkelceldragerschap van 24% bij de geboorte in Nigeria, tegen een toename tot 29% op de leeftijd van 5 jaar en ouder.

Het sikkelcelgen op de Nederlandse Antillen (figuur 2) vindt zijn oorsprong in de import van slaven uit West Afrika, met name uit het huidige Ghana. Met steun van de NASKHO hebben we kunnen vaststellen dat ongeveer 5% (tabel 1) van de Curaçaoese bevolking drager is van het sikkelcelgen en dat we op jaarbasis de geboorte van ongeveer 7-8 kinderen met de sikkelcelziekte kunnen verwachten (24). Deze kinderen zijn homozygoot, of dubbel heterozygoot voor het hemoglobine-S- en hemoglobine-C-gen, en hebben een chronische ziekte met cumulatieve schade aan nagevoeg alle organen. Op nog onvolledig begrepen wijze gaat de sikkelcelziekte gepaard met episodes van zeer pijnlijke botcrises, die alleen met sterke analgetica zijn te couperen. De patiënten hebben een verkorte levensverwachting vanwege acute miltsekwestratiëcrises, het zogenaamde chest syndrome, cerebrovasculaire accidenten, infecties, en het eindstadium van nierlijden. Tot het grote arsenaal van potentiële problemen behoren onder andere vertraagde groei en ontwikkeling, avasculaire necrose van de dijbeenkop en recidiverende, slecht helende, zweren. De levensverwachting is in hoge mate afhankelijk van het niveau van de aangeboden zorg, omdat aan de primaire oorzaak nog niet veel kan worden gedaan en de behandelende artsen er dus op aangewezen zijn om de complicaties zo adequaat mogelijk te behandelen en zo mogelijk te voorkómen. Met steun van de NASKHO, waarbij ik in het bijzonder wil noemen de hoogleraren René Römer, Jan Beks en Henk Huisjes, alsmede Drs. Michel Simon, hebben we in de as tussen Curaçao en Groningen onder andere nieuwe ontdekkingen gedaan inzake de complexe sikkelcel-pathofysiologische-cascade (25) en zijn we goed op weg in ons speurwerk naar betaalbare maatregelen in de preventieve sfeer (26). Dit kon niet gebeuren zonder de grote inzet van de kinderarts Drs. Fred Muskiet, collega's Drs. Fey van der Dijs en Dr. Ashley Duits, en de internist in opleiding Drs. John-John Schnog. Zowel Van der Dijs als Schnog zullen op het Curaçaoese sikkelcelonderzoek promoveren.

Helaas is intussen de voortgang van de NASKHO bedreigd, omdat eind 1999 is besloten om de financie-

ring te discontinueren. Een beslissing met vérstrekende gevolgen, waaronder een dreigend gebrek aan personele ondersteuning voor de lokale behandeling van te vroeg geboren baby's. Toegegeven, dit is een Antilliaans belang, doch deze constatering laat onverlet dat onderbrengen van de kosten van de NASKHO onder de post "ontwikkelingssamenwerking" in strijd is met de geest van de oorspronkelijke overeenkomst, waarbij de financiering plaatsvond via de Rijksuniversiteit Groningen (27, 28). De koele benadering leidt de aandacht af van het evidente belang voor zowel de Curaçaoese patiënt als de Nederlandse student en doet vermoeden dat er ook in deze casus pas tevredenheid zal heersen als deze multiraciale, multiculturele bevolkingsgroep, bestaande uit niet meer dan 140.000 mensen, wonend op een droog eiland met geringe ontwikkelingsmogelijkheden, een openbaar bestuur en controleapparaat heeft gerealiseerd van internationale allure en vooral naar Nederlandse normen. Te prijzen zijn de huidige pogingen om het co-assistenten- en assistentenonderwijs te continueren onder de vlag van de Faculteit der Medische Wetenschappen en om het postacademisch onderwijs en het wetenschappelijk onderzoek te laten voortzetten door de NASKHO. Van mij mag U verwachten dat ik het onderwijs en de wetenschappelijke activiteiten in de driehoek tussen het Analytisch Diagnostisch Centrum, het St. Elisabeth Hospitaal en Groningen zal blijven ondersteunen. Dit zal plaatsvinden in de geest van de uiterst succesvolle NASKHO-nascholingscursus Laboratoriumgeneeskunde op Curaçao in 2000 en drie andere nascholingscursussen die we samen met de locale specialisten en onder de bezielende leiding van Prof. Wepco Reitsma hebben mogen organiseren op Curaçao, St. Maarten, Aruba en Trinidad. Veel studenten farmacie hebben zich tijdens hun stage klinische chemie op Curaçao verdienstelijk gemaakt ten behoeve van het lokale wetenschappelijk onderzoek en waarschijnlijk zullen velen deze weg nog volgen. Evenals voor de studenten geneeskunde geldt ook voor hen dat ze hun horizon hebben verbreed door eens naar de wereld te kijken door een niet-Nederlandse bril. "They will never be the same". Mijn dank gaat uit naar de Rijksuniversiteit Groningen voor de financiële en morele ondersteuning van deze studenten en eveneens naar het Harald Quintus Bosz Fonds in de persoon van de hoogleraar Jaap Beintema.

### **De klinisch chemicus als bindende factor tussen medische specialismen**

Een opmerkelijke ontwikkeling van de laatste tijd is het naar elkaar toe groeien van medische specialismen. Lógisch zult U zeggen, dat komt door bezuinigingen en de daaruit voortkomende drang naar centralisatie, maar dat is niet de enige factor. Deze tendens vindt eveneens plaats vanwege de toegenomen kennis op het gebied van de pathobiochemie en de pathofysiologie, hetgeen typerende onderdelen zijn van het kennisdomein van de klinisch chemicus. We weten reeds lang dat een enkele ziekte meerdere oorzaken kan hebben, maar evenzo hebben enkele ogenschijnlijk verschillende ziekten een gemeenschappelijke origine. Laatstgenoemde zou ik willen

illustreren aan de hand van de lawine van gegevens die in de afgelopen jaren zijn vrijgekomen over de binnenbekleding van onze vaten, ook wel geheten het endotheel. Het gaat om een ééncellige laag met een totaaloppervlakte van 6 tennisvelden en een gewicht van 1,8 kg, hetgeen zwaarder is dan onze lever. Het endotheel werd tot voor kort beschouwd als een soort passief tapijt dat de grens vormt tussen het stromend bloed en de cellen van onze organen. Van deze passiviteit is naar huidige inzichten niets gebleken, want het is inmiddels zeker dat het dysfunctioneren van dit orgaan ernstige consequenties heeft.

Het endotheel blijkt een centrale rol te spelen in een aantal zeer nauwkeurig gereguleerde processen, zoals de locale bloeddorstrooming, de bloedstolling, het oplossen van het stolsel (ook wel genaamd fibrinolyse), het aantrekken en de daarop volgende aanhechting van ontstekingscellen, het toegang verlenen van stoffen uit ons bloed tot de onderliggende (zogenaamde subendotheliale) ruimte, en de groei van de spiercellen van onze bloedvaten. Verstoring van de balans tussen deze processen blijkt de oorzaak te zijn van enkele ziekten die tot voor kort niet veel met elkaar te maken leken te hebben, en die worden behandeld door medische specialisten die niet dagelijks bij elkaar over de vloer komen. Verreweg de meeste kennis stamt uit het onderzoek van hart- & vaatziekten. Atherosclerose, aderverkalking in de volksmond, wordt in moderne opvattingen gezien als het prototype van een endotheelziekte. De gedachte is dat een chronische beschadiging ten grondslag ligt aan de activering van het endotheel en dat als reactie hierop een uit de hand gelopen ontstekingsreactie plaatsvindt die uiteindelijk resulteert in de opeenhoping van cholesterolsters, ontstekingscellen en extracellulaire matrix, alsmede de groei van gladde spiercellen tot een zogenaamde atherosclerotische plaque. Toenemende groei van deze plaque veroorzaakt een progressieve vernauwing van het vat, waardoor een adequate bloeddorstrooming wordt bemoeilijkt en klachten kunnen ontstaan vanwege onvoldoende zuurstoftransport naar de achterliggende weefsels. Een plotseling scheuren van de plaque veroorzaakt lokale stolling en een volledige afsluiting die, indien optredend in een coronair vat, beter bekend staat als een hartinfarct. Het is gebleken dat niet slechts een verhoogd cholesterol de oorzaak is van atherosclerose, doch dat er meerdere, zowel genetische als omgevings-, factoren een rol spelen die alleen, en met name in combinatie, het endotheel kunnen activeren en daarmee het atherosclerotische proces kunnen initiëren en onderhouden. Roken is één van de bekendste omgevingsfactoren die het endotheel activeert.

Activering en dysfunctionering van het endotheel leiden niet exclusief tot het ontstaan van atherosclerose (zoals die wordt bestudeerd door de cardioloog-internist-lipidoloog), doch spelen eveneens een centrale rol bij ziekten als pre-eclampsie (zoals bestudeerd door de obstetricus), vasculitis (het terrein van de immunoloog), en ook sikkelcelziekte (zoals onderzocht door de hematoloog). En zo blijken er dus gemeen-

schappelijke factoren te zijn bij op het eerste gezicht zeer verschillende ziekten en wordt ons denken verlegd vanuit hun diversiteit naar een eenheid van risicofactoren en naar nieuwe therapeutische mogelijkheden. Het laag HDL-cholesterol van de lipidoloog blijkt een synoniem voor de ontstekingsactivatie zoals die bestudeerd worden door de immunoloog; de sikkelcelonderzoeker legt de diabetoloog uit waarom de rode bloedcellen van patiënten met suikerziekte de neiging hebben om aan het endotheel te plakken; en de obstetricus begint te begrijpen wat de oorzaak is van de mysterieuze combinatie van hoge bloeddruk en uitscheiding van eiwit in de urine, zoals die zich uitsluitend voordoet tijdens de zwangerschap. Patiënten met de sikkelcelziekte worden, ondanks hun verlaagd cholesterol, in de toekomst mogelijk behandeld met cholesterolverlagende middelen; en ACE-remmers worden ingenomen door patiënten met een normale bloeddruk. Mogelijk zullen deze patiënten, en misschien wij allemaal, baat blijken te hebben bij een ondersteunende combinatie van visolie, antioxidanten, B-vitamines en arginine, zoals samengebracht in een zogenaamde functionele voeding die zich richt op ons endotheel, en die we in de toekomst ongetwijfeld zullen zien opduiken in de supermarkt, bijvoorbeeld in de vorm van een overheerlijk puddinkje met vanille smaak.

Nieuwe inzichten in ziekten verschaffen de klinisch chemicus nieuwe mogelijkheden, omdat deze vanwege zijn brede kennis van abnormale chemische reacties en functies vanuit het laboratorium de meest aangewezen persoon is om zicht te houden op ontwikkelingen die de verschillende medische specialismen overstijgen. Gekscherend worden we wel eens vergeleken met functionarissen "die van alles wel wát weten, doch van niets het fijne", maar daarin precies ligt nu eveneens onze kracht. In dit tijdperk van superspecialisatie is er meer dan ooit behoefte aan een generalist, die met zijn laterale visie gemeenschappelijke mechanismen signaleert, een vertaling maakt naar de patiëntenzorg en aan de bel trekt bij overenthousiaste tendensen die niet stroken met het belang van de individuele patiënt.

Zeer gewaardeerde toehoorders, aan het eind gekomen van mijn rede hoop ik dat ik erin geslaagd ben om mijn enthousiasme voor de klinische chemie op U over te brengen. Ons vakgebied ligt stevig verankerd in zowel gezondheidszorg als volksgezondheid en houdt zich niet alleen maar bezig met de analytische chemie van "zwarte dozen" en management. Organisaties die niet het volledige kennisdomein van de klinische chemie op waarde kunnen schatten missen strategisch inzicht en doen zichzelf derhalve op lange termijn ernstig tekort.

#### Literatuur

1. Klinische Chemie. Plaats en functie in de gezondheidszorg. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Verhagen Grafische Media BV, 2000.
2. Website van de NVKC: <http://www.nvkc.nl>.

3. Jaarverslagen 2001. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 103.
4. Diagnostisch Kompas 1999/2000. College voor Zorgverzekeringen. Roto Smeets, Utrecht 1999, pp 1061.
5. Smit EN, Martini IA, Kemperman RFJ, Schaafsma A, Muskiet FAJ, Boersma ER. Fatty acids in formulas for term infants. Compliance of present recommendations with the actual human milk fatty acid composition of geographically different populations. Submitted.
6. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
7. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-472.
8. Herziening Richtlijnen Hoge Bloeddruk. Van Zuiden Comm. BV, Alphen aan de Rijn, 2000.
9. Fokkema MR, Weijer JM, Dijk-Brouwer DAJ, Doormaal JJ van, Muskiet FAJ. Influence of vitamin-optimized plasma homocysteine cutoff values on the prevalence of hyperhomocysteinemia in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 101-107.
10. Fokkema MR, Dick-Brouwer DAJ, Doormaal JJ van, Reijngoud DJ, Muskiet FAJ. Low diagnostic value of fasting and post methionine load homocysteine tests. A study in Dutch patients and family members with homocysteine test indications. Submitted.
11. Fokkema MR, Doormaal JJ van, Reijngoud D-J, Muskiet FAJ. Reactie op het rapport "Homocysteïne en hart- en vaatziekten" van de Nederlandse Hartstichting. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 152-155.
12. Homocysteïne-/Methioninebelastingstest. Diagnostisch Kompas 1999/2000. College voor Zorgverzekeringen. Roto Smeets, Utrecht 1999, pp 541-542.
13. Homocysteïne en hart- en vaatziekten. Nederlandse Hartstichting. Mouthaan Grafisch Bedrijf, Papendrecht, 2001.
14. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15: 369-390.
15. Persbericht Kabinetsstandpunt Genomics dd 06-07-2001. Versterking van onderzoek en innovatie op het gebied van samenstelling, functie en producten van het erfelijk materiaal van mensen, planten, dieren en micro-organismen. <http://ocw.netspanning.nl/persbericht.jsp?pageID=98>.
16. Huang SH, Triche T, Jong AY. Infectomics: genomics and proteomics of microbial infections. *Funct Integr Genomics* 2002; 1: 331-344.
17. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; 296: 695-698.
18. Voordrachten. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2002; 27: 85-92.
19. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000, 2nd ed, pp261.
20. Alternatieve Geneeswijzen. Vereniging tegen de kwakzalverij. <http://www.antikwak.nl>.
21. Doorgaan met investeren in zorg. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. <http://www.minvws.nl>.
22. Saleh AEC. Postdoctoraal onderwijs als medische ontwikkelingshulp. Het Curaçaosch experiment. Oratie Rijksuniversiteit Groningen, 20 september 1983. Intergrafia n.v., Curaçao.
23. Rojer RA. Medische zorg en een multiculturele samenleving. Oratie Rijksuniversiteit Groningen, 22 februari 2000.
24. Dijs FPL van der, Muskiet FD, Muskiet FAJ. Hemoglobinopathies and thalassemias in Curaçao. In: Laboratory medicine in a new millennium (eds Muskiet FAJ, Reitsma WD). NASKHO postgraduate course, 9-12 September, 2000, pp 160-166.
25. Lard LR, Mul FP, de Haas M, Roos D, Duits AJ. Neutrophil activation in sickle cell disease. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 411-415.
26. Dijs FPL van der, Fokkema MR, Brouwer DAJ, Niessink B, Wal TIC van der, Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FD, Muskiet FAJ. Optimization of folate, vitamin B12 and vitamin B6 supplements in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002; 69: 239-246.
27. Römer RA. NASKHO, een samenwerkingsvorm krachtens artikel 37 van het Statuut. Interne notitie NASKHO, 2002.
28. Dol T. Naskho is nooit bedoeld als ontwikkelingshulp. NAPA, Amigoe weekendbijlage zaterdag 23 februari 2002.