

Oratie

Op de proef gesteld

R.B.H. SCHUTGENS

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar vanwege de E.C. Noyon's Stichting op de bij de faculteit der geneeskunde gevestigde bijzondere leerstoel klinische chemie op 29 oktober 1997.



Prof. Dr. R.B.H. Schutgens

Meneer de rector magnificus,

Leden van het bestuur van de Universiteit en van de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs,

Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit,

Leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel,

Collegae van deze en andere Universiteiten,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Op voorstel van de E.C. Noyons Stichting te Utrecht werd in 1995 aan deze Universiteit een bijzondere leerstoel in de klinische chemie gevestigd.

Vandaag heb ik het genoegen om als eerste deze leerstoel formeel te gaan bezetten door het uitspreken van deze rede.

Het vestigen van deze bijzondere leerstoel betekende, dat het Vakgebied der Klinische Chemie bijna dertig jaar na de officiële opening van het VU ziekenhuis in 1966 formeel een academische status kreeg. Daarmee werd aangesloten bij een vergelijkbare ontwikkeling bij andere Universiteiten in ons land.

Vanzelfsprekend is er in het VU ziekenhuis in die eerste dertig jaren van zijn functioneren als Academisch Ziekenhuis door vele laboratoriummedewer-

kers uitgebreide klinisch-chemische ondersteuning aan de klinische en poliklinische patiëntenzorg gegeven. Deze zorg is immers sinds de vijftiger jaren van deze eeuw zonder de ondersteuning door een klinisch-chemisch laboratorium niet meer op een acceptabel niveau te geven. Sinds die tijd volstaat alleen de klinische blik niet meer voor diagnose en behandeling. Uitslagen van klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek leveren immers essentiële bijdragen aan de diagnostiek en de behandeling van patiënten, maar zijn ook in het kader van preventie onmisbaar geworden. Niet alleen zeldzame diagnosen, maar ook veel alledaagse diagnosen zoals bijvoorbeeld diabetes, ijzergebreksanemie, lever- of nierfalen zijn zonder klinisch-chemisch onderzoek niet goed te stellen. Ook in gradatie- en classificatiecriteria die bij vele aandoeningen gelden, spelen de uitslagen van klinisch-chemisch onderzoek een essentiële rol.

Mijn voorgangers als hoofden van de afdeling klinische chemie in het VU-ziekenhuis hebben zich in de afgelopen dertig jaren met name ingezet voor het ondersteunen van de diagnostiek en de behandeling van patiënten. Tot 1985 kampten zij daarbij met een ernstig ruimtegebrek, met geldgebrek en met organisatorische problemen, maar vanaf de ingebruikname van de nieuwe laboratoriumruimten in de brug tussen kliniek en polikliniek en een reorganisatie en centralisatie van chemische laboratoriumactiviteiten kreeg ook wetenschappelijk onderzoek meer aandacht.

Mijn directe voorganger als hoofd van de Afdeling Klinische Chemie van het VU-Ziekenhuis - collega dr. J.A.P. Stroes - heeft in de afgelopen tien jaren niet alleen de klinisch-chemische ondersteuning van de patiëntenzorg in het VU-ziekenhuis op een uitstekende wijze georganiseerd, maar hij heeft ook de organisatorische kaders voor wetenschappelijk onderzoek binnen de afdeling geschapen en productieve samenwerkingsverbanden opgezet met klinici. Dit is een essentiële bijdrage geweest, die nu voor mij en mijn medewerkers het kader voor verdere ontwikkelingen heeft geschapen.

Immers, naast laboratoriumonderzoek t.b.v. de patiëntenzorg - de algemene klinische chemie - dienen klinisch-chemische laboratoria, met name de laboratoria verbonden aan academische ziekenhuizen, bijdragen aan facultaire onderzoeksprojecten te leveren. In ons land zijn klinisch-chemische laboratoria dan ook actief betrokken bij wetenschappelijk onderzoek

op velerlei gebieden. Jaarlijks wordt de wetenschappelijke productie van klinisch-chemische laboratoria in Nederland geïnventariseerd en gepubliceerd. In 1996 betrof dit 236 artikelen in de internationale wetenschappelijke literatuur (1). Ten onrechte is dit wetenschappelijke aspect van het vak klinische chemie bij velen nog weinig bekend.

Deze feestelijke bijeenkomst geeft mij de gelegenheid om U ook hierover nader te informeren.

Eerst wil ik in deze rede echter nog aandacht geven aan de inhoud van het vak Klinische Chemie. Zoals collega Sturk in zijn inaugurale rede aan de Universiteit van Leiden in 1994 ook al aangaf (2), moet ik constateren dat vrijwel iedereen in onze samenleving begrijpt welke taak een chirurg, een oogarts, een kinderarts of een internist in de gezondheidszorg heeft, maar het specialisme klinische chemie is veel minder bekend.

Waarmee houdt de Klinische Chemie zich dan wel bezig?

Een definitie zou kunnen luiden, dat de Klinische Chemie een wetenschap is die zich - ten dienste van de patiëntenzorg - bezighoudt met kwalitatieve en kwantitatieve (bio)chemische analyses van stoffen die normaliter voorkomen in lichaamsvloeistoffen als bloed, urine, ruggemergvocht, zweet, maagvocht, wondvocht en feces.

Daarnaast verrichten veel klinisch-chemische laboratoria ook nog diagnostisch onderzoek aan bloedcellen, sperma, vruchtwater, beenmergcellen, gekweekte cellen of aan materiaal van dierlijke oorsprong. Bovendien geeft de Klinische Chemie laboratoriumondersteuning aan klinisch wetenschappelijk onderzoek. De zojuist genoemde definitie van het werkterrein van de klinische chemie geeft een redelijke afgrenzing van het vak met werkterreinen van het laboratorium van de ziekenhuisapotheek en het microbiologisch laboratorium, maar er zijn in beperkte mate overlappende grensgebieden blijven bestaan.

De samenwerking met het specialisme hematologie is in de diverse ziekenhuizen in ons land, zeer divers georganiseerd. In het VU ziekenhuis bestaat een intensieve en goedwerkende samenwerking tussen de Afdeling Hematologie - onder leiding van collega Huijgens - en het klinisch-chemisch laboratorium waarbij op basis van respect voor elkaars deskundigheid duidelijke afspraken gemaakt zijn over elkaars werkgebieden en samenwerking wordt nagestreefd op alle gebieden waar dat nuttig lijkt te zijn.

Klinische Chemie is historisch gezien een oud vak, maar in zijn huidige vorm ook een erg jong vak.

Activiteiten die wij nu tot het werkterrein van de klinische chemie rekenen, zoals de zwangerschapstest in urine, zijn reeds 4000 jaar geleden beschreven in de klassieke oudheid in Egypte. In de middeleeuwen werd door chirurgijnen veel kwalitatief, organoleptisch urineonderzoek gedaan. Diverse schilderijen van Leidse schilders getuigen hiervan.

Het z.g. piskijken - de uroscopie - was populair bij zowel de medicus practicus als bij kwakzalvers. Hierbij werd gelet op kleur, reuk, helderheid en smaak van de urine. Een zoete smaak wees op suikerziekte.

Ook werd al enig onderzoek gedaan aan nierstenen en galstenen.

Laboratoriumonderzoek in ziekenhuizen en met name universitaire ziekenhuizen ontwikkelde zich pas vanaf het midden van de 19e eeuw vooral in Duitsland, Engeland en Frankrijk (3).

De ontwikkeling van de klinische chemie vanaf die tijd tot het begin van deze eeuw was relatief bescheiden, vooral door een tekortschieten van kennis op het terrein van de chemie en de biochemie.

Naast diagnostisch onderzoek met eenvoudig uitvoerbare, meestal kwalitatieve testen werd in de klinische laboratoria - overigens vrijwel altijd onder leiding staande van een medicus - vooral wetenschappelijk onderzoek gedaan. Vanaf het begin van deze eeuw werd een groeiend aantal kwantitatieve klinisch-chemische bepalingen ingevoerd en later ook metingen van enzymactiviteiten.

In Nederland waren voor de tweede wereldoorlog reeds enige pioniers zoals E. Gorter en W.C. de Graaf actief. Toch zette ook in ons land de ontwikkeling van de moderne klinische chemie pas echt door vanaf het begin van de vijftiger jaren van deze eeuw (4). Vanaf toen is er sprake van een stormachtige ontwikkeling van het vakgebied. Eerst door het ter beschikking komen van nieuwe technieken als vlamfotometrie, elektroforese en de ontwikkeling van de radioimmunobepalingen; later door mechanisering, automatisering en computerisering.

Dr. E.C. Noyons, conservator van het Laboratorium voor Fysiologische Chemie van de Universiteit van Amsterdam en later hoogleraar in de fysiologische chemie aan de Universiteit van Nijmegen was een van de initiatiefnemers voor de oprichting van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie in 1947. Daarmee was Nederland na Frankrijk en Noorwegen het derde land waar een dergelijke wetenschappelijke vereniging werd opgericht.

Dit jaar konden wij dan ook het 10e lustrum van de Vereniging vieren met een wetenschappelijk congres in Noordwijk aan Zee. Naast symposia waren er 106 posterpresentaties over wetenschappelijk onderzoek op velerlei gebied.

Het initiatief van de E.C. Noyons Stichting om aan te dringen op het vestigen van een bijzondere leerstoel in de klinische chemie aan deze Universiteit sluit dan ook geheel aan bij de activiteiten van deze pionier in zijn werkzame leven.

Aan het eind van de vijftiger jaren werden t.b.v. de patiëntenzorg in de grote klinisch-chemische laboratoria in Nederland gemiddeld zo'n 5000 tot 10.000 bepalingen per jaar gedaan. Ter vergelijking, in 1996 werden bij de Afdeling Klinische Chemie van het VU-ziekenhuis - of om een beter bekende naam binnen het ziekenhuis te gebruiken, het Centraal Chemisch Laboratorium - bijna 2 miljoen laboratorium onderzoeken ten behoeve van de patiëntenzorg aangevraagd en uitgevoerd. Daarnaast werden in dat jaar nog meer dan 120.000 bepalingen aangevraagd in het kader van onderzoeksprojecten en werd dagelijks in de kliniek en bij gemiddeld meer dan 225 poliklinische patiënten bloed afgenomen voor klinisch-chemie.

misch en/of hematologisch onderzoek. In aansluiting op ontwikkelingen in voorgaande jaren, is de klinisch-chemische productie voor de patiëntenzorg in het VU ziekenhuis in 1996 t.o.v. 1995 met maar liefst 9,4% toegenomen. In de eerste 8 maanden van dit jaar was er een verdere stijging van 5,9%. Dat is ruim boven het landelijk gemiddelde en hangt samen met het opstarten van nieuwe klinische activiteiten en de daarmee gepaard gaande toename van het aantal opnamen, maar ook met de intensievere bedbezetting door de kortere gemiddelde verpleegduur en de groei van de dagbehandeling.

Volgens het in 1996 gepresenteerde onderzoek met als titel: "Gepast gebruik van laboratoriumonderzoek" (5) bedroegen de uitgaven voor klinisch-chemisch onderzoek in Nederland in 1994 circa f 900 miljoen. Dit was 1,5% van de totale uitgaven voor de gezondheidszorg. Sinds 1994 zijn deze kosten procentueel gedaald onder de 1%. In de afgelopen 10 jaar zijn de kosten van klinisch-chemisch onderzoek per hoofd van de bevolking per jaar gedaald van f 69,- tot f 59,-. Dat is een prestatie van formaat gezien de inflatie in die tien jaren, de enorme toename van de vraag naar laboratoriumonderzoek en de forse toename van de personeelskosten - mede door een toename van de gemiddelde leeftijd van de laboratoriummedewerkers en de daarmee gepaard gaande toename van de gemiddelde personeelskosten (6).

Het zal U als toehoorder duidelijk zijn dat het tijdig afleveren van de uitslagen van al dit laboratoriumonderzoek, met een gewaarborgde kwaliteit, een aanzienlijke inspanning vraagt van alle betrokkenen. Behalve kennis en ervaring op pre-analytisch en analytisch gebied en inzet van leidinggevenden en medewerkers is hiervoor geavanceerde apparatuur nodig en zijn moderne transport, communicatie- en informatiesystemen onontbeerlijk.

Al deze bepalingen worden door artsen aangevraagd ten behoeve van het vaststellen dan wel het uitsluiten van diagnoses (circa 25%) of - in gemiddeld 75% - in het kader van behandeling van patiënten (therapiecontrole). Het blijft een uitdaging voor de klinisch-chemicus door onderzoek het bepalingenpakket van het algemeen klinisch-chemisch laboratorium op een hoog niveau te houden en continue de doelmatigheid van het onderzoek te bevorderen door intensief overleg met de aanvragers, het mede ontwerpen van protocollen en door het ontwikkelen van nieuwe bepalingen met een zo groot mogelijke sensitiviteit en specificiteit en het afvoeren van obsoleete bepalingen. In dit verband dient dan ook een initiatief genoemd te worden van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, de Samenwerkende Artsenlaboratoria Nederland en het Nederlands Huisartsen Genootschap dat in 1996 resulteerde in een probleemgericht aanvraagformulier voor laboratoriumonderzoek door huisartsen.

Een ideale bepaling (de gouden standaard) heeft een sensitiviteit en een specificiteit van 100%, d.w.z. dat de test bij alle patiënten met een specifieke pathofysiologische afwijking positief is en bij alle personen

die deze afwijking niet hebben negatief. Er zijn dan geen vals-negatieve of vals positieve uitslagen. Dergelijke testen bestaan in de praktijk vrijwel niet en de clinicus - de aanvrager van het laboratoriumonderzoek - moet zich daar altijd van bewust zijn. Verkeerde interpretaties van laboratoriumuitslagen kunnen immers verstrekkende gevolgen hebben. Een gemiste diagnose i.g.v. een ernstige, behandelbare ziekte - door een vals negatieve uitslag - is een ramp; vals positieve testresultaten kunnen daarentegen tot veel onrust en onnodig vervolgonderzoek leiden.

Ter illustratie van een overwaardering van een uitslag van een klinisch-chemische test hierbij het volgende voorbeeld:

Het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen, afdeling Vorderingen, zond in juli van dit jaar een brief aan alle klinisch-chemici in Nederland, waarin gevraagd werd om medewerking bij de uitvoering van een aantal klinisch-chemische testen in bloedmonsters van bestuurders van motorvoertuigen ter vaststelling van eventueel chronisch alcoholmisbruik. Dit betreft bestuurders, die ofwel meerdere malen zijn aangehouden met een verhoogde alcoholspiegel in hun bloed ofwel die weigeren mee te werken aan een bloedalcoholonderzoek.

Op basis van de uitslagen van dit klinisch-chemisch onderzoek en van een psychiatrisch en lichamelijk onderzoek kan dan eventueel een vorderingsprocedure worden ingezet die kan leiden tot het ongeldig verklaren van het rijbewijs omdat de houder van het rijbewijs niet langer geacht wordt te beschikken over de voor het besturen van motorrijtuigen vereiste geschiktheid. Het ongeldig verklaren van het rijbewijs kan voor betrokkene verstrekkende sociale en maatschappelijke gevolgen hebben en het klinisch-chemisch onderzoek dat in dit kader wordt uitgevoerd, zal dus scherp moeten differentiëren tussen geen of matig alcoholgebruik respectievelijk chronisch alcoholmisbruik. (Misbruik wordt hierbij gedefinieerd als een dagelijkse consumptie van meer dan 60 g alcohol gedurende tenminste 7 tot 10 opeenvolgende dagen).

De gebruikte klinisch-chemische test - de CDTECT-test van Pharmacia - meet de glycosyleringsgraad van het eiwit transferrine in bloed. (7-10). Bij een aantal chronisch alcoholmisbruikers ("abusers") is er een verlaagde glycosyleringsgraad van dit eiwit vastgesteld. Echter, de sensitiviteit van deze test is maar ongeveer 50%. De specificiteit van de test is wel hoog met 95%. Wat betekent dit nu in de praktijk? Door een combinatie van klinisch-chemische testen en een klinische voorselectie van de onderzoeksgroep zullen zich naar verwachting bij onderzoek van een groep van 100 personen die verdacht worden van chronisch alcoholmisbruik ongeveer 50 "abusers" en 50 niet of matige drinkers (non-abusers) bevinden.

De CDTECT-test zal bij 25 van de 50 "abusers" inderdaad positief uitvallen, maar bij 25 ten onrechte negatief. Laatstgenoemde groep zal zich, ten onrechte, het rijbewijs waarschijnlijk niet ontnomen zien. Bovendien zal de test ten onrechte positief uitvallen bij 3 van de 50 matige/niet alcoholgebruikers. De positief predictieve waarde van deze test is dan wel relatief hoog met 89%, maar de negatief predictieve waarde

is slechts 65%. Ondanks alle voorzorgen, kan naar mijn oordeel deze procedure tot forse rechtsongelijkheid leiden. Ik ben dan ook van mening dat deze CD-Tect-test onvoldoende sensitiviteit heeft en in dit kader nauwelijks enige waarde heeft.

Er wordt nog gezocht naar andere en betere klinisch-chemische testen die beter correleren met chronisch alcoholmisbruik, maar de sensitiviteit en specificiteit van deze testen is nog onvoldoende bekend. (11).

Eerder gaf ik al aan dat er jaarlijks door klinisch-chemische laboratoria in Nederland grote aantallen bepalingen worden uitgevoerd. De kwaliteit van de uitslagen wordt wel op *de proef gesteld* door de enorme vraag, maar heeft opmerkelijk genoeg niet geleden onder de kwantiteit. Er zijn in klinisch-chemische laboratoria in Nederland uitgebreide systemen van interne en externe kwaliteitscontrole in gebruik die de juistheid van een bepalingssuitslag waarborgen. De externe kwaliteitscontrole is door de beroepsgroep zelf georganiseerd en omvat nu ook het onderzoek van spermamonsters. Van iedere bepaling zijn gegevens bekend over reproduceerbaarheid, de analytische variatie, de juistheid van de hoogte van de bepalingssuitslag, effecten van storende stoffen als medicamenten en metaboliëten, de biologische variatie en de sensitiviteit en specificiteit.

Hierdoor zijn uitslagen van klinisch-chemisch onderzoek in verschillende laboratoria beter vergelijkbaar geworden.

In dit kader mogen de activiteiten van de Stichting Virtueel Laboratorium in ons land niet onvermeld blijven. De deelnemende laboratoria geven door hun deelname gezamenlijk ondersteuning aan nationaal en internationaal farmaceutisch onderzoek in z.g. *clinical trials*.

Een beperkt aantal klinisch-chemische laboratoria in Nederland werd in de afgelopen twee jaar gecertificeerd. Daarmee werd vastgesteld dat deze laboratoria in hun dagelijks functioneren aan hoge, schriftelijk vastgelegde kwaliteitsnormen voldoen. Naar verwachting zullen de laboratoria van de Afdeling Klinische Chemie van het academisch VU-ziekenhuis nog dit jaar een certificering bij de Stichting CCKL-test kunnen aanvragen. Dit betekent dat wij er zelf vertrouwen in hebben aan strenge kwaliteitsnormen te voldoen.

Men moet zich bij bespiegelingen over het vak klinische chemie en met name de algemene klinische chemie - realiseren, dat dit vak zich in een periode van slechts vijftig jaar ontwikkeld heeft van een situatie van een primitief ziekenhuislabje waar een klein aantal analisten per dag een tiental bepalingen, meestal in urine, konden uitvoeren via omslachtige, tijdrovende methoden tot het laboratorium van nu waar dag en nacht, 7 dagen per week in korte tijd, een grote diversiteit van bepalingen kan worden uitgevoerd.

Deze onstuimige ontwikkeling is alleen mogelijk geweest door de inzet van vele laboratorium medewerkers en door de ontwikkeling van geavanceerde

apparatuur, een vergaande mechanisering en automatisering en door gebruikmaking van geavanceerde elektronische hulpmiddelen. Deze instrumentele ontwikkeling zal zonder twijfel nog verder doorzetten.

Robottisering begint nu door te dringen in klinisch-chemische laboratoria - ook in Nederland. Deze ontwikkeling, waarbij grote apparaten patiëntsgewijs vele typen analyses uitvoeren in grote aantallen per tijdseenheid, is in de 80-er jaren in Japanse laboratoria begonnen. In de verstaande vorm worden de aanvragen door de clinicus elektronisch aangemeld en de buizen met bloed of urine aan de robot aangeboden. Deze registreert de aanvragen en voert vervolgens een voorbewerking als bijvoorbeeld centrifugatie uit. De robot kan zondig de monsters op basis van de aanvragen over twee of meer gemerkte buizen verdelen, de geselecteerde monsters naar de respectievelijke analyseapparaten transporteren, de monsters in het analyseapparaat invoeren en de aangevraagde bepalingen verwerken tot uitslagen. (12,13). Inmiddels zijn mondiaal al meer dan 100 laboratoria voorzien van dergelijke robotsystemen. De redenen voor robotisering zijn velerlei zoals verhoogde biologische veiligheid, verminderde kans op verwisselingen, hogere productie bij verlaagde personeelssterkte (dus veel lagere kostprijs per bepaling), snellere en constante verwerking van monsters en beperking van de tijdsintensieve, handmatige subverdeling van monsters.

Een andere ontwikkeling van de afgelopen jaren is de decentrale uitvoering van laboratorium bepalingen door niet op laboratoriumgebied geschoolde medewerkers van het ziekenhuis, meestal verpleegkundigen (Point of care testing of de chemie aan het bed van de patiënt).

Deze decentrale activiteit is alleen zinvol als er na het verkrijgen van de uitslag onmiddellijk actie ondernomen moet worden en dat in voorkomende gevallen ook daadwerkelijk gebeurt.

In de VS en de UK zijn reeds mogelijkheden voor het decentraal testen van klinisch-chemische parameters als cholesterol, HbA1c, CRP (C-reactive protein), PSA (prostaat specifiek antigeen), hemoglobine, glucose, diverse verslavingsmiddelen en zwangerschap. Er wordt ook reeds gedacht aan specifieke genetische testen. Geen van deze reeks bepalingen m.u.v. glucose, heeft een acuut karakter en er is m.i. dan ook geen noodzaak voor een decentrale, vaak kostbare uitvoering van deze bepalingen.

Momenteel worden er in het VU-ziekenhuis buiten het klinisch-chemisch laboratorium op drie daarvoor geschikte werkplekken, twee O.K.'s en een intensive care afdeling, bloedgasanalyses, elektrolyt- en glucosebepalingen uitgevoerd. Bovendien voeren veel diabetici zelf thuis of op hun werk bloedglucosebepalingen uit met meters die door het laboratorium verstrekt zijn en die regelmatig door het laboratorium gecontroleerd worden.

Deze decentrale activiteiten staan wel onder controle van de klinisch chemicus en dat is ook strikt noodzakelijk voor een verantwoord kwaliteitsniveau. Naar mijn mening is onder strikte voorwaarden alleen een beperkte decentrale uitvoering van klinisch-chemisch

onderzoek wenselijk en in het belang van de patiëntenzorg. Training van gebruikers, kwaliteitscontrole, apparatuurkeuze en apparatuurverzorging dienen echter onder de verantwoordelijkheid van de klinisch chemicus te blijven.

Deze ontwikkelingen, robotisering en decentralisatie, zullen het personeel van de klinisch-chemische laboratoria in de komende jaren zeker *op de proef stellen*. Er zal dan ook een actief beleid m.b.t. nascholing en bijscholing voor een deel van de huidige medewerkers ontwikkeld moeten worden om hen gereed te maken voor nieuwe uitdagingen. Zij dienen te werken aan hun "employability". Ook de MLO en HLO opleidingen voor laboratoriummedewerkers zullen deze nieuwe ontwikkelingen in hun opleidingen moeten verwerken.

In het klinisch-chemisch laboratorium van de toekomst zullen zich volgens mij een beperkt aantal medewerkers bezighouden met een omvangrijke productie ten behoeve van de patiëntenzorg. Deze medewerkers behoeven slechts een beperkte chemische opleiding te hebben, maar wel deskundigheid op het gebied van procesbesturing en bewaking van monsterstromen c.q. logistiek, kwaliteitscontrole en informatica (12).

Daarnaast zal er behoefte blijven aan hooggeschoolde medewerkers met ruime kennis van en ervaring met diverse laboratoriumtechnieken. Door kwaliteitsanalyse, het uitvoeren van specifieke bepalingen die niet op een analyse-automaat kunnen worden uitgevoerd, innovatief onderzoek en deelname aan wetenschappelijk onderzoek zullen zij blijven bijdragen aan de verdere ontwikkeling van het vakgebied.

Het is aannemelijk dat robotisering in regionaal verband uiteindelijk zal leiden tot intensievere samenwerking van ziekenhuislaboratoria en concentrering van klinisch-chemische zorg van meerdere ziekenhuizen in een of een beperkt aantal laboratoria. Recente ontwikkelingen in diverse regio's geven aan dat deze ontwikkeling ook in ons land reeds gestart is. Ik nodig dan ook bij deze gelegenheid collegae in Amsterdam en de Amsterdamse regio uit om in de komende jaren samen met de collegae van het VU-ziekenhuis te komen tot intensievere samenwerkingsvormen, waarmee gezamenlijk de ondersteuning van de patiëntenzorg, het klinisch-chemisch onderzoek en de professie een andere, maar hopenlijk nog betere inhoud gegeven kan worden. Door centralisatie onder druk van robotisering kan specialisering, wetenschappelijk en innovatief onderzoek en de "consultancy"-taak van de klinisch chemicus meer aandacht krijgen. De genoemde instrumentele ontwikkelingen zullen ook effecten hebben op de intramurale samenwerking (de samenwerking binnen het ziekenhuis). Er komen grote analyseapparaten beschikbaar die niet alleen door de klinische chemie maar ook door de hematologie, de microbiologie, de pathologische anatomie en het laboratorium van de apotheek gebruikt kunnen worden. Dit zou kunnen leiden tot uitvoering van het analytische werk op een werkplek, waarbij de laboratoriumsPECIALISTEN uit de verschillende disciplines de relatie kunnen blijven leggen tussen de laboratorium-

uitslag en de klinische vraagstelling. Het tijdperk met een versnippering van laboratoriumactiviteiten binnen een ziekenhuis lijkt op zijn laatste benen te lopen. Ontschotting, efficiëntieverbetering en samenwerking zijn de thema's voor de komende jaren.

Zoals ik reeds eerder aangaf, is naast klinisch-chemisch onderzoek ten behoeve van de patiëntenzorg deelname aan onderwijs en wetenschappelijk onderzoek van essentieel belang voor een universitair klinisch-chemisch laboratorium. Als hoogleraar Klinische Chemie zal het mijn taak in de komende jaren zijn om hiertoe initiatieven te nemen en stimulerend en enthousiasmerend werkzaam te zijn. Het is van belang om bij de klinische collegae en bij de studenten in de Geneeskunde en de Medische Biologie van deze Universiteit belangstelling te wekken voor het vak klinische chemie.

Daarom ook stel ik mij tezamen met mijn stafleden, beschikbaar om bijdragen te leveren aan allerlei vormen van klinisch en pre-klinisch onderwijs. Ook zal ik er tezamen met de collegae van de Vakgroep Medische Chemie voor zorgen dat de inhoud van practica en van het ALCO-schap verder geoptimaliseerd wordt en dat recente ontwikkelingen van het vak aan de studenten getoond worden. Tijdens hun medische opleiding dienen studenten adequaat geïnformeerd te worden over de essentiële rol die de klinische chemie speelt bij de optimalisatie van diagnostiek en behandeling. In hun latere functioneren als arts komen zij immers dagelijks in contact met het laboratorium. In het huidige curriculum komt de klinische chemie naar mijn oordeel nog onvoldoende aan bod.

Ik daag studenten en jonge onderzoekers met belangstelling voor wetenschappelijk laboratoriumonderzoek uit om zich te melden voor wetenschappelijke stages op een der laboratoria van de Afdeling Klinische Chemie van het VU-Ziekenhuis.

In samenwerking met vele klinische collegae wordt daar aan kwalitatief hoogstaand en productief onderzoek gewerkt. In de afgelopen jaren resulteerde dat jaarlijks in een vijftigtal publikaties in internationale vaktijdschriften en in eenzelfde aantal samenvattingen (Abstracts) van voordrachten of posterbijdragen. Deze aantallen zullen zonder twijfel in de komende jaren nog toenemen, want mede onder invloed van de onderzoeksinstituten en scholen heeft wetenschappelijk onderzoek een belangrijke prioriteit gekregen binnen de Afdeling Klinische Chemie van het VU ziekenhuis.

Momenteel is deze Afdeling voornamelijk een ziekenhuisafdeling. Het is de bedoeling door een intensieve samenwerking op het gebied van onderwijs en onderzoek met de collegae van de vakgroep Medische Chemie de basis te leggen voor een nieuwe vakgroep Medische Chemie/Klinische Chemie.

Ter illustratie van de bijdrage van de Klinische Chemie aan facultair onderzoek zal ik in het laatste deel van mijn rede in vogelvlucht een aantal lopende onderzoeksprojecten van deze Afdeling aan U etaleren:

In het Immunochemisch Laboratorium van de Klinische Chemie zijn twee belangrijke onderzoekslijnen te onderscheiden.

Dr. Van Kamp en Mevrouw Kok werken in het kader van het Onderzoeksinstituut Oncologie intensief samen met Prof. P. Kenemans en dr. J. Hilgers van de Vakgroep Verloskunde en Gynaecologie aan het oplossen van vraagstellingen op het gebied van tumormerkers en op het gebied van epitheliaal mucine. Min of meer specifieke tumormerkers kunnen belangrijke bijdragen leveren aan de diagnostiek, maar vooral aan de behandeling van bepaalde typen kanker. De specificiteit en sensitiviteit van vele merkers kan echter nog aanzienlijk verbeterd worden. Bij het mucine-onderzoek wordt gezocht naar mogelijkheden van vaccinatie met mucine-determinanten bij borstkanker patiënten. De onderzoekers hopen dat dit onderzoek uiteindelijk bruikbare resultaten zal opleveren voor de preventie en behandeling van borstkanker.

In hetzelfde laboratorium onderzoeken Dr. Schalkwijk en medewerkers - met steun van Prof. Dr. V.W.M. van Hinsbergh en de internisten Prof. Dr. A.J.M. Donker en Dr. C.D.A. Stehouwer - in het kader van het onderzoeksinstituut ICAR-VU, het mechanisme van veranderingen in bloedvaten van diabetici. (15). Bij deze patiënten treedt veel vroeger dan bij personen die niet aan deze ziekte lijden een verstarring van de vaatwand in arteriën en arteriolen op. Hierbij spelen veranderingen van de binnenbekleding van de vaatwand, het endotheel, een grote rol. Deze veranderingen zijn een gevolg van de ontregelde glucose- en insulinstofwisseling bij de patiënten.

Dr. Schalkwijk en medewerkers onderzoeken met name de schadelijke werking van complexen tussen glucose en eiwitten op het vaatpitheel met als uiteindelijk doel een bijdrage te leveren aan de preventie en behandeling van diabetici.

In het Moleculair Biologisch laboratorium van de Afdeling Klinische Chemie is onder leiding van Dr. Oudejans en Mevrouw Dr. Van Wijk en met steun van klinische medewerkers van de vakgroepen Verloskunde en Gynaecologie en Klinische Genetica in de afgelopen jaren gewerkt aan een methode om vroeg in de zwangerschap foetale extravillieuze trofoblast cellen uit het perifere bloed van zwangeren te isoleren (16). Genetische analyse van deze foetale cellen is een aantrekkelijk alternatief voor prenatale diagnostiek van erfelijke afwijkingen met chorionvlokken of vruchtwatercellen. Een voordeel van deze methode van isolatie van foetaal materiaal uit maternaal bloed is dat de methode niet-invasief is en minder belastend voor de zwangere vrouw. Na een verregaande verrijking van de foetale cellen in het bloedmonster worden door RNA *in situ* hybridisatie RNA (mRNA) moleculen kenmerkend voor de foetale cellen in de cel microscopisch zichtbaar gemaakt. Een genetische marker specifiek voor extravillieuze trofoblastcellen, HASH2, is recent door de Oudejans/van Wijk-groep, in samenwerking met collegae uit het AMC te Amsterdam, geïsoleerd. Deze marker kan gebruikt worden voor identificatie van de foetale cel (17).

Deze methode is te combineren met gelijktijdige detectie van het DNA in de kern middels DNA fluorescentie *in situ* hybridisatie, waarmee in de niet-delende cellen genetische afwijkingen kunnen worden aangetoond.

De consequenties van deze mogelijkheden voor prenatale diagnostiek lijken groot en velerlei, daar het de mogelijkheid biedt om numerieke afwijkingen direct aan te tonen in de foetale cellen waarvan gelijktijdig de identiteit wordt aangetoond.

Bovendien hopen wij dat immunochemisch onderzoek van deze foetale cellen in een vroeg stadium van de zwangerschap informatie zal geven over relatief veel voorkomende zwangerschapsaandoeningen als pre-eclampsie en intra-uterine groeivertraging. Verdergaand onderzoek zal moeten uitwijzen of ons optimisme gerechtvaardigd is.

In het Endocrinologisch Laboratorium wordt o.a. onderzoek verricht op het gebied van bot- en calciumstofwisseling onder leiding van mevrouw dr. Popp-Snijders. (18). Dit onderzoek wordt aangestuurd door de klinici Prof. dr. R.J. Heine, dr. P. Lips en andere klinici.

In een andere onderzoekslijn worden tezamen met de kinderarts Prof. dr. H. Delemarre en de moleculair bioloog Dr. C. Oudejans, de gevolgen onderzocht van dysmaturiteit op de groei en de botontwikkeling, met als proefmodel ratten met intra-uterine groeiachterstand.

In het Metabool Laboratorium tenslotte dat onder leiding staat van Dr. Ir. C. Jakobs, wordt pre- en postnataal diagnostisch onderzoek verricht van erfelijke stofwisselingsziekten. Tevens wordt gewerkt aan diverse productieve onderzoeksprojecten op het gebied van de stofwisseling.

Dit laboratorium heeft zijn specialisatie op het gebied van massaspectrometrie en wel speciaal ten aanzien van toepassingen van deze techniek bij *in vivo* studies met stabiele isotopen.

Tezamen met de kinderarts Prof. Dr. H. Lafeber wordt onderzoek gedaan naar het eiwitmetabolisme bij neonaten.

Met de enthousiaste steun van de kinderarts dr. Kees de Meer van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht en andere klinici uit het VU-ziekenhuis wordt onderzoek gedaan naar het metabolisme van homocysteïne bij nefrologische patiënten en bij patiënten met mild verhoogde bloedconcentraties van het aminozuur homocysteïne door een stofwisselingsdefect. Milde hyperhomocysteinemie is een recent herkende, onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire ziekten.

In een ander project wordt samengewerkt met de kinderarts dr. M van der Knaap. Dit project richt zich op het onderzoek van erfelijke neurotransmitter defecten en enkele andere ziektebeelden. Naar verwachting zal het mogelijk blijken in de Afdeling Klinische Chemie van de VU in samenwerking met de Klinische Genetica, binnenkort moleculair biologisch onderzoek te starten van een tweetal specifieke, erfelijke leucoencephalopathieën bij kinderen die door collega van der Knaap in de afgelopen jaren beschreven zijn.

Het promotieonderzoek van Nanda Verhoeven tenslotte richt zich op het ontrafelen van de metabole afbraakroute van fytaanzuur in de humane cel. Recent werden door haar een aantal tot nu toe onbekende intermediairen in het metabolisme van dit vetzuur geïdentificeerd. Hierbij werd vastgesteld dat de omzettingen van de respectievelijke metabolieten in de cel

ten dele in de peroxisomen plaatsvindt en ten dele in andere celcompartimenten.

Voor mij - met een achtergrond van 15 jaren onderzoek aan peroxisomen en peroxisomale ziekten is het extra interessant de voortgang van dit onderzoek verder te volgen en waar mogelijk te stimuleren.

Met dit korte, niet volledige overzicht van het onderzoek dat binnen de Klinische Chemie in de VU plaatsvindt en een beschrijving van een aantal nieuwe ontwikkelingen bij de ondersteuning van de patiëntenzorg heb ik een beeld willen schetsen van de moderne Klinische Chemie.

Ik stel vast dat wij door ontwikkelingen in het vakgebied *weliswaar op de proef gesteld worden*, maar creatieve oplossingen zullen vinden omdat wij *op de proef gesteld zijn*.

Dankwoord

Aan het eind van mijn betoog gekomen wil ik het Bestuur van de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs, de Rector Magnificus, de leden van het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Faculteit der Geneeskunde danken voor het in mij gestelde vertrouwen door mij als bijzonder hoogleraar aan deze Universiteit te benoemen.

De Raad van Bestuur van het Academisch VU-ziekenhuis dank ik voor mijn benoeming tot Afdelingshoofd Klinische Chemie per 1 maart jl.

Het Bestuur van de E.C. Noyons Stichting dank ik voor het initiatief om te komen tot het vestigen van een leerstoel Klinische Chemie aan de Vrije Universiteit en het in mij gestelde vertrouwen.

De leden van de benoemingscommissie onder leiding van Prof. Dr. H. Lafeber dank ik voor hun visie om een vijftig voor te dragen voor deze leerstoel.

Een woord van dank spreek ik ook uit tot de velen die bijgedragen hebben aan mijn wetenschappelijke vorming. Met name wil ik Prof. Dr. E.C. Slater, Prof. Dr. P. Borst en wijlen Prof. Dr. W.H.H. Tegelaers noemen.

Het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en de leden van de Wetenschapscommissie dank ik voor de stimulerende samenwerking gedurende vele jaren.

Mijn voorganger Dr. J.A.P. Stroes dank ik voor de goede overdracht en de daarbij ontvangen wijze raad. De academisering van de Klinische Chemie in de VU komt nu tot stand als gevolg van zijn visie op de organisatie in de afgelopen 10 jaren.

Precies 24 jaren ben ik als stafflid verbonden geweest aan de Vakgroep Kindergeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam. Met vele kinderartsen, assistenten, niet-klinische collegae, laboratoriummedewerkers en secretaresses heb ik vaak intensief en constructief mogen samenwerken. Met name wil ik daarbij noemen wijlen Prof. Dr. W.H.H. Tegelaers, Prof. Dr. G. Losekoot, Prof. Dr. C de Groot en de medewerkers Agnes

Schouten, Marja van Agten-Bernssen, Rally Purvis, Alie Visser- Nijenhuis en tenslotte zeker ook Paula Zwaal, mijn secretaresse gedurende 19 jaren.

De Stafleden, de managers en medewerkers van het Centraal Chemisch Laboratorium dank ik voor de prettige wijze waarmee zij mij in hun midden hebben opgenomen. In de komende jaren gaan wij tezamen, in samenspraak met klinici, de Klinische Chemie in de VU op een noch hoger peil brengen. Uitdagingen zijn in ruime mate voorhanden.

Tenslotte wil ik mijn naaste familie in mijn dank betrekken.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Publicaties der NVKC leden 1996. Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 155-154.
2. Sturk A. Klinische Chemie: Hoe verder. Inaugurale rede aan de Rijksuniversiteit Leiden op 7 oktober 1994.
3. Büttner J. Clinical chemistry as scientific discipline: Historical perspectives. Clin Chim Acta 1994; 232: 1-9.
4. Heeren JJ, Dam DA van, Kloet K de, Bartels PCM. Klinische Chemie in Nederland. 50 jaar NVKC.
5. Naaborg R, Verbeeten FHM. Gepast gebruik van laboratoriumonderzoek. Een inventarisatie naar doelmatigheid en effectiviteit in de klinische chemie. Deloitte Touche, Tohmatsu International, 1996.
6. Windt W van der. Medische laboratoria en opleidingen in balans? De relatie arbeidsmarkt: opleiding bij medische analisten verkend. NVZ verenigingen van ziekenhuizen 1997.
7. Rosman AS, Lieber CS. The diagnostic utility of laboratory test in alcoholic liver diseases. Clin Chem 1994; 40: 1641-1651.
8. Lesch OM, Walters H, Antal J et al. Carbohydrate deficient transferrin as a marker of ethanol intake: a study with healthy subjects. Alcohol 1996; 31: 265-271.
9. Vermes I, Bergh FAJTM van den. Clinical utility of carbohydrate deficient transferrin to detect alcohol abuse in a general population. Clin Chem 1996; 42: 2048-2049.
10. Radosavljevic M, Tensch E, Hammer J, Pfeffel F et al. Elevated levels of serum carbohydrate deficient transferrin are not specific for alcohol abuse in patients with liver disease. J Hepatol 1995; 23: 706-711.
11. Laposata M. Fatty acid ethylesters: short-term and long-term serum markers of ethanol intake. Clin Chem 1997; 43: 1527-1534.
12. Boyd JC, Felder RA, Savory J. Robotics and the changing face of the clinical laboratory. Clin Chem 1996; 42: 1901-1910.
13. Felder RA. Modular Laboratory Robotics and Automation. J IFCC 1997; 9: 56-60.
14. Bon GG, Verheijen RHM, Zuetenhorst JM, Kamp GJ van et al. Mucin-like carcinoma antigen (MCA) serum levels in patients with adenocarcinomas originating from ovary, breast and colon. Gynecol Obstet Invest 1996; 42: 58-62.
15. Hinsbergh VWM van. Bloedvaten: Levensader bij gezond ouder worden. Inaugurale rede aan de Vrije Universiteit te Amsterdam op 25 juni 1997.
16. Wijk IJ van, Vugt MG van, Könst AAM et al. Multiparameter in situ analysis of trophoblast cells in mixed cell populations by combined DNA and RNA *in situ* hybridisation. J Histochem Cytochem 1995; 7: 709-714.
17. Wijk IJ van, Vugt JMG van, Könst AAM et al. Identification of HASH2-positive extra villus trophoblast cells in the peripheral blood of pregnant women. Trophoblast Res 1997; in press.
18. Bravenboer N. Stimulation of bone formation. Academisch Proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 27 juni 1997.