

# **Chemische Endocrinologie**

over de chemie tussen laboratorium en kliniek

Rede (in verkorte vorm) uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt  
van hoogleraar in de Chemische Endocrinologie,  
aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud van  
de Radboud Universiteit Nijmegen  
op vrijdag 14 januari 2005

*door*

dr. C.G.J. Sweep

**Vormgeving en opmaak:** Nies en Partners bno, Nijmegen

**Drukwerk:** Thieme, MediaCenter Nijmegen

*‘Ce qui est simple est toujours faux. Ce qui ne l'est pas est inutilisable’*  
Paul Valéry (1871-1945)

ISBN 90-9018778-2

© dr. C.G.J. Sweep, Nijmegen, 2005

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

## **Inleiding**

Egypte was wellicht de eerste beschaving met een methode om zwangerschap aan te tonen. Volgens meer dan 4000 jaar oude hiërogliefen testte een vrouw of ze zwanger was door zich over haar hele lichaam met vet in te smeren. Als bij het opstaan de volgende dag haar huid groen en vochtig was, was ze zwanger. Ook werd er urine over zaden van twee verschillende soorten tarwe gegoten. Groeiden beide soorten dan was de vrouw zeker zwanger, groeide alleen de ene soort dan werd het waarschijnlijk een jongen en groeide alleen de andere dan werd het een meisje. Groeide er niets, dan was ze niet zwanger.

In 1927 publiceerden Asheim en Zondek<sup>1</sup> een meer verantwoorde methode om zwangerschap in een vroeg stadium aan te tonen. Door urine van zwangere vrouwen bij muizen in te spuiten konden na enkele dagen veranderingen in de eierstokken van de muizen waargenomen worden. Zondek vond dit effect ook met urine van mannen met testiculaire tumoren, nadat hij in eerste instantie zijn analiste had uitgefoeterd omdat ze volgens hem per ongeluk urine van een zwangere vrouw als controle had gebruikt. Bijna vier decennia lang waren biologische bepalingen de enige manier om het zwangerschapshormoon, humaan choriongonadotropine, ofwel hCG, in vloeistoffen aan te tonen. Urine van zwangere vrouwen, ingespoten bij kikkers, leidde binnen achttien uur tot ei-afzetting bij de vrouwtjes. Ook werden veranderingen in de huidskleur van kikkers door stoffen in de urine van zwangere vrouwen gebruikt als indicatie voor zwangerschap. Dit was de bekende kikkerproef. Dit waren relatief snelle testen, maar niet erg betrouwbaar. De ontwikkeling van de agglutinatie-remmingstest door Wide en Gemzell<sup>2</sup> rond 1960 was de basis voor een goedkope en snelle zwangerschapstest die ruim 20 jaar zou standhouden. Tegenwoordig koopt men de opvolgers van dergelijke testen bij de drogist en voert ze zelf thuis uit.

Dit voorbeeld geeft goed de ontwikkelingen in ons vakgebied aan, maar heeft ook een risico in zich dat u wellicht zult denken: ah, alles in de endocrinologie kan tegenwoordig dus snel, goedkoop, gemakkelijk en soms zelfs gewoon thuis. Ik zal u vanmiddag proberen te overtuigen dat dit maar zeer ten dele het geval is.

De chemische endocrinologie is het vakgebied dat zich bezig houdt met het kwalificeren en kwantificeren van hormonen en tumormerkstoffen in bloed en andere lichaamsvochten (urine, speeksel, vruchtwater). Het is een laboratoriumdiscipline ter

ondersteuning van met name de internist-endocrinoloog, kinderendocrinoloog, gynaecoloog en algemeen internist. Doel is het verkrijgen van objectieve meetgegevens over de gezondheidstoestand van een patiënt, waarmee ziekten kunnen worden aangetoond of uitgesloten. De endocrinologie is een sterk laboratoriumgerichte discipline binnen de geneeskunde. In feite behoren de chemische endocrinologie en de klinische endocrinologie onlosmakelijk bij elkaar. Zonder de juiste chemie tussen beide disciplines is er geen endocrinologie. De woorden chemische en endocrinologie weerspiegelen de inhoud van het begrip chemische endocrinologie daar het gaat om de chemie van hormonen of, misschien beter gezegd, de juiste chemie voor hormonen.

Mijn doel is u aan het eind van deze rede duidelijk te hebben gemaakt wat de plaats van de chemische endocrinologie in ons ziekenhuis is, of, wat directer gesteld, wat 'die Sweep en zijn medewerkers nu de hele dag aan het doen zijn'. Ik zal u daartoe uitleggen wat hormonen zijn, wat ze doen en hoe we ze meten. Ik zal u een stukje geschiedenis verhalen, en wat over onze activiteiten op het gebied van de kerntaken patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs/opleiding vertellen. Tenslotte zal ik u mijn visie op de klinische chemie in een grote organisatie als de onze voorleggen.

## **Hormonen**

Cellen communiceren met elkaar onder meer via moleculair-chemische boodschappers, de hormonen. Deze eenvoudige definitie van een hormoon als een intercellulaire boodschapper is veel ruimer dan de originele betekenis die in 1905 door Starling<sup>3</sup> werd geformuleerd. Hij zegt dat het begrip zich beperkt tot stoffen geproduceerd door gespecialiseerde organen, de klieren, die circuleren in het bloed en elders groei en functie van organen kunnen reguleren. Een belangrijke conceptuele verandering trad op toen bleek dat vele traditionele hormonen die tot voordien goed gedefinieerde productieplaatsen, doelwitorganen en functies hadden, ook op tal van andere plaatsen gemaakt werden en meerdere functies bleken te hebben. In zijn neuropeptidenconcept stelt De Wied<sup>4</sup> bijvoorbeeld dat peptidhormonen die in het lichaam een bepaalde regulerende functie vervullen, ook in de hersenen een rol kunnen spelen, maar dan met andere functies.

Chemisch gezien kunnen we grofweg twee groepen hormonen onderscheiden, de eiwit- en de steroïdhormonen. Een in het bloed circulerend eiwithormoon wordt door het zogenaamde doelwitorgaan herkend door een specifieke receptor die zich bevindt op de buitenmembraan van de cel. Bij de veel kleinere, in het bloed aan transporteiwitten gebonden steroïd- en schildklierhormonen, bevindt de receptor zich in de cel. Daardoor kan

alleen het in heel kleine hoeveelheden circulerende niet-eiwitgebonden vrij hormoon de celmembraan passeren om zijn taak te vervullen. Het eiwitgebonden hormoon fungeert als een circulerende buffervoorraad die ervoor zorgt dat overal voldoende hormoon beschikbaar is. Hier zijn ook weer verschillen: het schildklierhormoon thyroxine is slechts voor éénvijfduizendste deel in vrije vorm, zodat de circulerende buffervoorraad relatief gigantisch is. Wanneer de schildklier kortdurend langzamer of sneller werkt, zal dit geen meetbaar effect op de spiegel van het vrije hormoon hebben. In het geval van aldosteron moet de spiegel juist snel kunnen reageren op veranderingen in bloeddruk, die de aldosteronsecretie door de bijnierschors aanstuurt. De voorraad eiwitgebonden aldosteron is dan ook slechts tweemaal die van de hoeveelheid vrij hormoon. Als de concentratie van transporteiwit verandert, verandert wel de concentratie van het eiwitgebonden hormoon, maar in het algemeen niet die van het vrije hormoon. Daarom willen we soms, in plaats van het totale (vrij plus gebonden) hormoon, ook enkel het vrije hormoon meten. U begrijpt dat grote expertise vereist is om al deze keuzemogelijkheden in bepalingen naar behoren en gebaseerd op correcte theoretische en praktische inzichten uit te kunnen voeren.

Persoonlijk voel ik mij tot de endocrinologie aangetrokken omdat het zo mooi de fysiologie en biochemie met patiëntenzorg combineert. Klinische manifestaties kunnen verklaard worden door begrip van de fysiologische werking van hormonen. Kennis over hormoonsecretie, werkingsmechanisme en het principe van terugkoppelingssystemen maakt, ook voor een laboratoriumman, een logische benadering van de diagnostiek begrijpelijk.

## **Historie**

De moderne chemische endocrinologie heeft haar wortels aan het einde van de negentiende eeuw. In de geneeskunde doen in eerste instantie kwalitatieve en later ook kwantitatieve laboratoriummethoden hun intrede. De ontdekking door Bayliss en Starling van secretine dat door de darm wordt afgescheiden en via transport door het bloed de pancreas aanzet tot secretie, was een revolutie in de fysiologie en zorgde er mede voor dat de endocrinologie zich als specialisme binnen de geneeskunde ontwikkelde.

Voordat ik een voorbeeld geef van historische ontwikkelingen rond de ontdekking van hormonen, vraag ik eerst uw aandacht voor twee mensen die zowel in de geschiedenis van de geneeskunde als in die van de klinische chemie een prominente plaats innemen. Franciscus de la Boë Sylvius (1614-1672) werd in 1658 in Leiden benoemd tot hoogleraar in de geneeskunde. In 1666 kreeg hij er een leeropdracht chemie bij. Een ras-klinisch

chemicus of laboratoriumarts zou je zeggen. Sylvius vond dat processen in het lichaam chemisch van aard zijn en dat deze daardoor in een laboratorium moesten worden onderzocht. Daarmee was hij de grondlegger van de chemiatrische school. Later ondersteunde Herman Boerhaave (1668-1738), die naast hoogleraar geneeskunde en chemie ook professor in de botanie was, de betekenis van de chemie voor de geneeskunde, hoewel hij het veel meer als twee aparte disciplines zag dan Sylvius. Zowel Boerhaave als Sylvius waren hun tijd ver vooruit.

### *De ontdekking van testosteron*

Aristoteles beschreef als eerste de veranderingen bij een haan na het verwijderen van de testes. In 1849 werd een voor de endocrinologie historische proef gedaan. De Duitse fysioloog Berthold liet zien dat de atrofie van de hanenkam na castratie achterwege bleef wanneer de testikels in de buikholte van het dier werden teruggeplaatst. Hij concludeerde dat de werking van de testes op de kam tot stand kwam via het bloed. Perzard toonde in 1911 aan dat testiculaire extracten hormonale activiteit bezaten. Tussen 1920 en 1940 gingen de ontwikkelingen snel, doordat de steroidchemie en de organische synthese een grote vlucht namen. Steroïden geproduceerd door de testes werden androgenen genoemd naar het Griekse andros (man) en genos (afkomst). Laqueur uit Amsterdam, in 1923 één van de grondleggers van Organon, maakte een extract uit testes dat de kam van een kapoen deed groeien. Er was echter wel 220 gram weefsel nodig voor één positief resultaat. In 1935 werd door David en medewerkers<sup>5</sup> testosteron geïsoleerd en gekristalliseerd uit meer dan 1000 kg rundertestisweefsel. Tot 1960 was het noodzakelijk om het androgeenmetabolisme indirect te meten door het analyseren van afbraakproducten. Met de komst van radioactief gemerkte hormonen, gaschromatografie-technieken en het ontwikkelen van immunoassays werd het mogelijk om directe informatie over synthese en afgifte van androgenen te verkrijgen.

Opvallend genoeg verscheen het eerste artikel over de omzetting van testosteron in 5-alpha dihydrotestosteron, de belangrijkste metaboliet, pas 33 jaar na de ontdekking van testosteron. Twee decennia daarna werd het cDNA, coderend voor de androgeenreceptor, tot expressie gebracht. De androgeenreceptor behoort tot de superfamilie van nucleaire receptoren. Recent is pas beschreven hoe de androgeenreceptor werkt op specifieke doelwitgenen. De specificiteit hangt af van regulatie op diverse niveaus: expressie in de cel, ligand binding, DNA-specifieke sequentierkenning en regulatie door transcriptiefactoren<sup>6</sup>. Met behulp van moleculaire farmacologie van de androgeenwerking hebben we veel geleerd over cellulaire signaaltransductie in endocriene weefsels. Weten we nu anno 2005 alles over

testosteron? Nee, zeker niet. Met de waarneming dat steroïden ook via niet-genomische weg (via de celmembraan) effecten kunnen uitoefenen, heeft zich een geheel nieuw terrein van onderzoek aangediend.

Met dit voorbeeld hoop ik u duidelijk gemaakt te hebben dat de intensieve samenwerking tussen kliniek en laboratorium steeds centraal heeft gestaan in de ontwikkelingen van de endocrinologie, en ook dat het vak volop in ontwikkeling is.

### **Patiëntenzorg**

Op zeker moment nam de behoefte aan kwantitatieve en gevoelige bepalingsmethodieken toe. Dit kwam omdat men kleine hoeveelheden hormonen in bloed van patiënten wilde kunnen aantonen. Bovendien ontstond er toenemend bezwaar tegen het werken en omgaan met dieren in een laboratorium. Twee Amerikaanse onderzoekers, Solomon Berson, een nucleair geneeskundige, en de biochemica Rosalyn Yalow, slaagden er in 1959 in een bepalingmethode voor insuline te ontwikkelen. Deze was gebaseerd op verdringing van radioactief gemerkt insuline uit zijn binding aan een antistof tegen insuline door toevoeging van niet-radioactief insuline met een bekende of onbekende concentratie. Het bestaan van antistoffen tegen zo'n klein molecuul als insuline werd door de redactie van het gerenommeerde tijdschrift *Science* niet geloofd, publicatie in *The Journal of Clinical Investigation*<sup>7</sup> werd pas mogelijk door het schrappen van het woord 'antibodies' uit de titel. Roger Ekins voorzag als eerste het nieuwe principe van een theoretische basis, die vandaag de dag nog steeds geldig is.

Deze ontwikkeling vormt een mijlpaal in de endocrinologie omdat tot dan toe onmeetbaar kleine hoeveelheden hormoon voor het eerst kwantitatief konden worden aangetoond. Als men terugkijkt naar de immense problemen die onderzoekers in de jaren vijftig hadden om hormonen in het bloed aan te tonen, waarbij men noodgedwongen bioassays gebruikte die vaak ongevoelig en niet reproduceerbaar waren, wordt de betekenis van de ontwikkeling van bindingsanalyse voor de endocrinologie pas goed duidelijk.

Na de ontdekking van de radioimmunoassay werd deze nieuwe technologie natuurlijk ook snel elders in de wereld opgepakt. Eén van de eerste plaatsen in Nederland waar men de ontwikkeling van de radioimmunoassay tot onderwerp van studie maakte, was Nijmegen. Zo werd binnen ons ziekenhuis en de toenmalige medische faculteit rond 1969 door enkele laboratoriummensen die actief waren in de (chemische) endocrinologie, de zogeheten RIA-werkgroep Nijmegen opgericht. In deze groep participeerden dr. Piet van Munster van de afdeling kindergeneeskunde, dr. Theo Benraad van de facultaire afdeling medische biologie

en het endocrinologisch laboratorium van de afdeling inwendige geneeskunde, en dr. Ruud Lequin van de afdeling obstetrie en gynaecologie. Niet alleen elders opgedane kennis en expertise, maar ook personele en materiële middelen werden door de werkgroepleden ingebracht, terwijl de werkzaamheden op één locatie werden uitgevoerd. Veel later ontstonden er tal van werkplekken in het ziekenhuis waar de RIA werd toegepast. Op dit moment zijn immunoassays ontwikkeld voor vrijwel alle bekende hormonen.

Sinds de introductie van deze techniek zijn er nog vele ingrijpende verbeteringen aangebracht en nieuwe mogelijkheden geopend. Ik noem er enkele. In 1973 werd ontdekt dat niet alleen tegen eiwithormonen van voldoende molecuulgrootte antistoffen konden worden opgewekt, maar ook tegen zeer kleine moleculen zoals steroïden en schildklierhormonen, mits ze maar eerst aan een groter molecuul gekoppeld werden. Een volgende doorbraak vormde de ontdekking van het principe voor het opwekken van monoclonale antistoffen door Köhler en Milstein<sup>8</sup>. Op deze manier kan men volledig zuivere en uniforme antistof in handen krijgen die gericht is tegen één bepaald epitoom. Hierdoor werd het mogelijk om specifiek de bindende antistoffen radioactief te merken, waardoor een nieuwe variant van de bindingsanalyse, de immunometrische analyse, praktisch toepasbaar werd. Deze methode is vooral succesvol gebleken voor de bepaling van eiwithormonen.

Ging de overgang van bioassays naar (radio)immunoassays nu geheel zonder problemen? Nee, er ontstonden al snel aanzienlijke interpretatieverschillen in verkregen resultaten. Ik noem als voorbeeld insuline. Insuline is het hormoon dat in de bètacellen van de eilandjes van Langerhans wordt gevormd en het bloedsuikergehalte reguleert. Bij het vervangen van bioassays door immunochemische bepalingen bleek dat het biologisch inactieve proinsuline, het moedermolecuul van insuline, zich immunochemisch hetzelfde gedraagt als insuline en daarom wordt meegemeten in de immunochemische bepalingsmethodiek, terwijl het in de bioassay niet actief is. Verschillen in proinsulineconcentratie in bloed leverden andere correlaties tussen immunoassay- en bioassayresultaten op. Een ander dilemma dat bij het gebruik van immunoassays optreedt is dat verschillende bepalingen die andere antistoffen gebruiken met verschillende specificiteiten en bindingsaffiniteiten, en verschillende standaarden, bijna per definitie niet overeenkomende resultaten opleveren. Vaak kunnen onderzoeksresultaten in een ander laboratorium niet worden gereproduceerd omdat men daar een bepaling met andere eigenschappen gebruikt. In de jaren zeventig ging de landelijke RIA-werkgroep van onderzoekers van de academische ziekenhuizen zich onder de naam Landelijke Werkgroep



Bindingsanalyse (LWBA) richten op kwaliteitscontrole van hormoonbepalingen. Inmiddels is de LWBA als sectie endocrinologie onderdeel geworden van de overkoepelende Stichting voor Kwaliteitsbewaking voor Medische Laboratoria.

Eind jaren tachtig van de vorige eeuw werd de overstap van radioactieve signaaldragers naar alternatieve labels ingeslagen. Dit bood de mogelijkheden om de bepalingen te automatiseren. Daarbij werden de traditioneel handmatig uitgevoerde batch-gewijze verwerking van samples verlaten om stapsgewijs via mechanisering uiteindelijk te komen tot de huidige volledig geautomatiseerde random access analysersystemen. Het merendeel van de klinisch-chemische laboratoria ging hiervan gebruik maken.

U zou nu kunnen denken: dat zal dan wel het einde van de chemische endocrinologie zijn geworden. Immers, een arts stelt een werkdiagnose bij een patiënt en vraagt bij het endocrinologisch laboratorium een aantal bepalingen aan. Zij voeren deze uit door op een paar knoppen te drukken en leveren vervolgens de uitslag aan de arts die de definitieve diagnose stelt. Weg is het evenwicht tussen de chemicus en de clinicus dat in het verleden zo belangrijk was. Gaat dat inderdaad zo? En, is de kwaliteit van de hormoonbepalingen door automatisering nu echt verbeterd? Hoewel we tegenwoordig picogram hoeveelheden, dat wil zeggen éénuizendste van éénmiljardste gram, van allerlei hormonen kunnen meten in enkele minuten tijd met een doorloopsnelheid van honderden samples per uur, is het een illusie te denken dat de evolutie van de arbeidsintensieve handmatige methode naar volledig geautomatiseerde processen een tijdperk was dat alleen maar geweldige ontwikkelingen en sterke verbeteringen opleverde. De introductie van de volautomaten ging gepaard met grote veranderingen. Firma's moesten enorme investeringen doen en dito risico nemen. Om de kosten in de hand te houden werd er gestreefd naar zoveel mogelijk uniformiteit in het analytisch concept en naar snelheid en precisie. Het ontwerp van de bepalingen werd dus niet altijd bepaald door streven naar juistheid. Deze volautomaten zijn ontworpen om een breed scala aan bepalingen uit te voeren. Dat is handig, zou men denken, één apparaat vervangt een heel laboratorium. Helaas is het zo dat slechts enkele bepalingen van hoge kwaliteit zijn, de rest is middelmatig en sommige zijn ronduit slecht. Gelukkig is er meestal wel een apparaat te vinden dat goed is waar een ander slecht is, maar voor sommige, zelfs belangrijke bepalingen zoals vrij thyroxine kan men alleen kiezen tussen redelijk en slecht. Opmerkelijk is, dat niet alleen de prestaties tussen verschillende apparaten variëren, maar dat ook de kwaliteit binnen de meeste apparaten wisselend is. Zo kan gedurende een bepaalde periode een fabelachtige reproduceerbaarheid bereikt worden terwijl vervolgens

een nieuwe levering van reagentia een even fabelachtige precisie vertoont, maar wel aanzienlijk lagere of hogere resultaten oplevert dan in de voorafgaande periode.

Automaten zijn over het algemeen acceptabel voor bepaling van eiwithormonen, maar hebben problemen met steroïdhormoonmetingen. Uit een meerjarenanalyse van LWBA resultaten blijkt dat de tussenlaboratoriumvariatie van jaar tot jaar kleiner is geworden voor het eiwithormoon TSH, terwijl voor de steroïden cortisol en oestradiol het omgekeerde het geval is. Sinds 1985 neemt de tussenlaboratoriumspreiding hiervan alleen maar toe<sup>9</sup>. Daarnaast is er een sterke afwijking in de juistheid van het getal, dat wil zeggen de analytische accuratesse van resultaten. LWBA resultaten leren ons dat hierin forse verschillen tussen meetmethoden bestaan. Voor de meting van oestradiol in bloed kan men met acceptabele kwaliteit en juistheid, bij hoge spiegels (fertiliteitstoepassingen) gebruik maken van een machine. Voor lagere concentraties zoals die voorkomen bij kinderen en mannen, is de bepaling op een machine nauwelijks betrouwbaar en worden vrijwel altijd foutieve getallen gemeten. Slechts de arbeidsintensieve handmethode waarbij monsters geëxtraheerd en gechromatografeerd worden voor de definitieve analyse levert de juiste concentraties. Hetzelfde geldt voor testosteron: voor gezonde volwassen mannen met een normale hoeveelheid testosteron in het bloed gaat dit allemaal prima. Maar o wee als je testosteron bij vrouwen, kinderen of -testiculair gezien- minder gezonde mannen, wilt bepalen. Dus er is meer dan simpel op een knop drukken, maar dat wisten we natuurlijk al.

Analyzers worden schijnbaar beoordeeld op gebruiksvriendelijkheid en doorvoersnelheid, op de kosten en de snelheid waarmee cito resultaten worden verkregen, maar nauwelijks op juistheid. Het lijkt er bijna op, zoals Lentjes<sup>9</sup> opmerkt, dat voor klinisch-chemisch Nederland bovengenoemde bezwaren nauwelijks een belemmering waren om in de jaren negentig massaal over te stappen op geautomatiseerde systemen.

Is het nu dan alleen maar kommer en kwel met de moderne apparaten en moeten we ze massaal het laboratorium uitgooien? Nee, natuurlijk niet. Vermes en Endert<sup>10</sup> concluderen weliswaar volkomen terecht dat in veel gevallen de kwaliteit achteruit is gegaan de laatste vijftien jaren, maar er is ook geweldige vooruitgang geboekt. Immers, 'ieder nadeel heb zijn voordeel'. Voor bepalingen zoals TSH is zowel in kwalitatief als in bedrijfseconomisch opzicht veel verbeterd en is de dienstverlening aan de kliniek door lagere detectiegrenzen en snellere uitslagen, aanzienlijk vooruitgegaan. We moeten veel selectiever gebruik maken van de machines door ze alleen te laten doen waar ze goed in zijn. Zo is de cortisolmeting op een machine in bloed van een pasgeboren kind met congenitale bijnierhyperplasie volslagen onbetrouwbaar omdat een bepaling op een

automaat vrijwel altijd een normale of zelfs een verhoogde uitslag op zal leveren, terwijl er vaak nauwelijks cortisol in het bloed aanwezig is. Hetzelfde geldt voor de cortisol-metingen in urine op een machine. In Nederland levert dat een tussenlaboratorium spreiding op van 50 tot 60 procent. Het zou verboden moeten worden! Kortom, de moderne klinisch chemicus behoort de beperkingen van zijn machines en bepalingen te kennen en bij twijfel een specialistisch laboratorium in te schakelen. Uiteraard heeft hij eveneens de taak de clinicus te informeren over de beperkingen van de gebruikte methode. Er rust nog een schone taak voor de LWBA om harmonisatie van hormoonuitslagen in Nederland te realiseren. Voor groeihormoon zijn door dr. Alec Ross, secretaris van de LWBA, inmiddels de nodige stappen ondernomen.

Wat kan men nu van een gespecialiseerde afdeling chemische endocrinologie verwachten? Het specialistisch endocrinologisch laboratorium dient voorop te lopen waar het de introductie van nieuwe parameters betreft. Dit moet natuurlijk steeds in nauw overleg gebeuren met de (kinder)endocrinoloog, gynaecoloog en internist. Ook behoeven de gehanteerde methoden van zodanig hoge specificiteit te zijn dat diagnose van complexe en veelal zeldzame ziektebeelden mogelijk wordt gemaakt. Ik noemde reeds het voorbeeld van cortisol bij kinderen met het adrenogenitaal syndroom. Verder moet het laboratorium actief in nationaal en internationaal verband deelnemen aan de introductie van methoden die aan de allerhoogste kwaliteitscriteria voldoen en waar alle andere aan moeten worden afgemeten. In ons laboratorium zijn door dr. Alec Ross dergelijke methoden ontwikkeld voor vrij testosteron en vrij thyroxine. Tevens levert hij belangrijke bijdragen aan gezaghebbende rapporten van de Amerikaanse National Committee for Clinical Laboratory Standards over deze onderwerpen.

Moet ieder specialistisch laboratorium in Nederland nu hetzelfde doen? Dat lijkt me niet, daar is ons land veel te klein voor. Het wordt tijd dat we voor specialistische bepalingen die geen spoed behoeven en waar de tijd dus in ons voordeel werkt, tot een taakverdeling komen. Specialistisch onderzoek vergt bijzondere expertise die slechts in een omgeving van voldoende grootte kan worden onderhouden. De taakverdeling kan landelijk zijn maar moet toch zeker (supra-)regionaal gebeuren. De aanwezige kennis en infrastructuur behoren hierbij beschikbaar gesteld te worden voor collegae uit andere ziekenhuizen. Het is begrijpelijk dat iedereen alles wil doen omdat endocrinologie een leuk vak is. Echter, we missen daardoor kansen en over kostenbeheersing hebben we het dan helemaal al niet meer. Ik noem een voorbeeld.

Het glycoproteïne hCG, u kent dat inmiddels, wordt gesynthetiseerd door de placenta tijdens de normale en afwijkende zwangerschap. Onder pathologische omstandigheden wordt hCG meestal geproduceerd door van de placenta afgeleide tumoren. Deze groep omvat zowel goedaardige tumoren, bijvoorbeeld mola hydatidosa (blaasjeszwangerschap), als kwaadaardige tumoren, met name persisterende trofoblastziekte en choriocarcinoom.

De toepassing van hCG is vooral gericht op controle na evacuatie van de molazwangerschap en het vervolgen van het effect van chemotherapie bij persisterende trofoblastziekte. Het normale verloop van de hCG-concentratie in serum na evacuatie van de mola is in het kader van de in ons ziekenhuis gevestigde Centrale Molaregistratie Nederland uitvoerig gedocumenteerd door het opstellen van een hCG-regressiecurve en is geldend voor de in ons laboratorium ontwikkelde bepaling. Een onvoldoende behandelde molazwangerschap neigt tot persisteren en wordt herkend door stagnerende of zelfs stijgende hCG-waarden in het bloed. Jaarlijks komen in Nederland 150 molazwangerschappen voor waarvan er ongeveer vijftien tot 25 persisteren. Het is daarom zinloos dat elk laboratorium zelf zijn eigen hCG-regressiecurve vaststelt. Behoud van centrale faciliteiten is mede om die reden noodzakelijk en versnippering van gegevens leidt tot stagnatie in ontwikkelingen van nieuwe therapeutische modaliteiten. Juist doordat wij een unieke verzameling patiëntenmateriaal en bijbehorende klinische gegevens hebben is dr. Chris Thomas in staat op een andere manier naar het hCG te kijken. hCG is niet één molecuul maar bestaat uit een aantal isovormen. Met behulp van moderne scheidingstechnieken kunnen we die uit elkaar halen en verkrijgen we een hCG patroon, in plaats van één getal. Het lijkt erop dat bepaalde subvormen veel beter kunnen voorspellen of een mola gaat persisteren dan dat het totale hCG dit kan. Dit soort onderzoek is onmogelijk zonder studiemateriaal.

Rotmensch en Cole<sup>11</sup> rapporteerden enkele jaren geleden dat een groep van twaalf vrouwen onterecht met chemotherapie of chirurgisch werd behandeld op basis van één verhoogde hCG uitslag. Deze twaalf uitslagen bleken later vals-positief te zijn door de interferentie van heterofiele antistoffen in de meetmethode. De onderzoeker benadrukte terecht dat een arts nimmer uitsluitend op basis van één enkele laboratoriumuitslag een ingrijpende behandeling mag inzetten. Klinisch chemici behoren de arts de beperkingen van een methodiek uit te leggen en de arts moet bij een dubieuze uitslag altijd terug naar het laboratorium. Over chemie tussen de beroepsgroepen gesproken! Inmiddels heeft Nicolai Grebenchtchikov van onze afdeling een bepalingssprincipe ontwikkeld dat niet gevoelig is voor dergelijke storende antistoffen.

Laboratoriummetingen blijven in principe de belangrijkste diagnostische gereedschappen in de endocrinologie. Dit wordt de komende jaren alleen maar belangrijker, omdat steeds meer ziekten en subtiele verschijningsvormen daarvan in een vroeg stadium zullen worden gediagnosticeerd. Continue verbetering van analytische technieken is hiervoor nodig. Er wordt wel gesteld dat in geen wetenschapsgebied laboratoriumvindingen beter vertaald zijn in klinische vooruitgang dan in de endocrinologie. Translationeel onderzoek ten top dus. Laten we dit zo houden!

## **Onderzoek**

Onlangs hebben we samen met de afdeling endocriene ziekten ons onderzoek in de gemeenschappelijke onderzoekslijnen ‘Endocriene en metabole determinanten van hart- en vaatziekten’ en ‘Pathogenese en therapie van endocriene en endocrien-gerelateerde tumoren’, ondergebracht. Binnen deze tweede lijn zal de afdeling endocriene ziekten zich voornamelijk bezig gaan houden met endocriene tumoren, terwijl mijn afdeling haar onderzoek aan endocrien-gerelateerde tumoren voortzet. Beide onderzoekslijnen zijn onderdeel van het thema ‘endocrinologie en voortplanting’ uit het hoofdprogramma ‘genetische en metabole aandoeningen’. Ook het onderzoek van de afdelingen kinderendocrinologie (dr. B. Otten), obstetrie en gynaecologie (prof. D. Braat) en van collega dr. E. Meuleman (urologie) is bij dit thema ondergebracht. Omwille van de tijd concentreer ik me vanmiddag slechts op één van onze twee onderzoekslijnen.

De ontwikkeling van kanker is in het algemeen een relatief langzaam proces en het kan lang duren voordat een tumor klinisch manifest wordt. Doordat sterftereductie afhangt van het stadium van ontdekking van kanker, wordt er veel onderzoek gedaan naar een zo vroeg mogelijke opsporing. Daarnaast wordt er gezocht naar prognostische factoren om het beloop van ziekte te kunnen voorspellen en naar predictieve factoren die de effectiviteit van therapie kunnen voorspellen. Idealiter zou de informatie van een kankerspecifieke merkstof voor een individuele patiënt gebruikt moeten kunnen worden om klinische beslissingen te nemen die de behandelingsuitkomst van de ziekte verbetert.

Borstkanker is waarschijnlijk de best bestudeerde solide tumor en deze ziekte vormt een uitstekend voorbeeld van het gebruik van een merkstof om informatie te verkrijgen over behandelingseffectiviteit. Op dit moment heeft een Nederlandse vrouw een kans van één op negen om in haar leven borstkanker te krijgen en 50 procent van die vrouwen zal overlijden aan de ziekte. Een opeenhoping van genetische veranderingen is verantwoordelijk voor de overgang van een normale cel naar een kankercel, waarbij een verstoring van evenwicht

tussen celproliferatie en celdood ontstaat, wat resulteert in tumorgroei. Bij de processen van tumorgroei, invasie en uitzaaiing zijn tal van hormonen, groeifactoren, et cetera betrokken. Oestrogenen bijvoorbeeld, zijn hormonen die de groei van borstkankercellen krachtig kunnen stimuleren.

De belangrijkste behandeling van lokale borstkanker is borstsparende behandeling met aansluitend bestraling. Met behulp van systemische adjuvante therapie worden eventueel achtergebleven cellen vervolgens bestreden. Bij borstkanker kennen we twee vormen van systemische adjuvante therapie: chemotherapie en hormonale therapie. Over chemotherapie zal ik vanmiddag niet spreken. In tumorweefsel zijn oestrogenreceptoren het aangrijpingspunt voor hormonale therapie. Ongeveer 50 tot 60 procent van de patiënten met oestrogenreceptor-positieve borstkanker reageert gunstig op endocriene therapie, terwijl slechts 5 procent van de patiënten met receptor-negatieve tumoren dit doen. Endocriene therapie bij borstkanker bestaat uit het wegnemen van de oestrogenprikkel. Dit kan door de oestrogenspiegels in bloed te verlagen door het uitschakelen van de ovariële functie of door het toedienen van aromataseremmers zodat er geen oestradiol uit testosteron gevormd kan worden. De tweede manier is het blokkeren van de hormoonreceptoren met een oestrogenreceptorantagonist. Tamoxifen is het meest gebruikt hiervoor.

Ongeveer 60 tot 70 procent van patiënten met okselklier-negatieve borstkanker wordt genezen door chirurgie. Daardoor stelt het geven van adjuvante endocriene en/of chemotherapie aan alle patiënten het grootste deel van de patiënten bloot aan een onnodig belastende behandeling, omdat ze toch al genezen zijn door de lokale therapie (operatie en nabestraling). Onderzoek naar factoren die patiënten in een hoog- en een laagrisicogroep kunnen classificeren wat betreft kans op terugkeer van ziekte is daarom belangrijk, zodat alleen de patiënten met een hoog risico behandeld behoeven te worden. De literatuur is verzadigd van spannende publicaties over nieuwe prognostische en predictieve merkstoffen in tijdschriften met hoge impactfactoren, maar slechts een zeer beperkt aantal is uiteindelijk van klinische waarde gebleken.

Opmerkelijk is, dat er consensus is over de opzet van klinische trials voor nieuwe medicamenten, maar dat er voor het testen en gebruik van tumormerkstoffen helaas nauwelijks richtlijnen zijn. Het was dan ook terecht dat Daniel Hayes<sup>12</sup> voorstelde dat er standaardcriteria voor evaluatie van biomarkers moesten komen. Helaas wordt in de tumormerkstoffenwereld naar mijn mening onvoldoende aandacht gegeven aan het analytisch valideren van een bepaling voor een merkstof. Het is onder andere dit veld van onderzoek waar onze afdeling zich op richt.

Het is een illusie te veronderstellen dat de ene methode voor het meten van een merkstof in bloed dezelfde resultaten, inclusief correlatie met klinische eindpunten zoals ziekteuitkomst, geeft als een andere bepaling. Tumormerkstoffen komen vaak in verschillende moleculaire vormen voor en de verschijningsvorm in een weefsel kan weer anders zijn dan in bloed. De wijze van monstername (dunne-naaldaspiratie of biopsie), wijze van opslag (tijd en temperatuur) en de weefselopwerking beïnvloeden sterk het uiteindelijke resultaat. Hierbij opgeteld het feit dat verschillende immunoassays gebruik maken van verschillende antistoffen, standaarden en bepalingprocedures maakt de chaos vrijwel compleet. Het is dus duidelijk dat er een sterke behoefte is aan internationale standaardisatie en kwaliteitscontrole. Voor grote klinische studies, waar vaak duizenden patiënten bij zijn betrokken en die miljoenen euro's kosten en in een groot aantal verschillende ziekenhuizen worden uitgevoerd, moeten de verkregen laboratoriumuitslagen onderling uitwisselbaar en dus vergelijkbaar zijn. Het is lang niet ondenkbaar dat een potentieel goed medicijn in de prullenbak verdwijnt door slechte laboratoriumuitslagen omdat patiënten in een verkeerde therapiegroep terecht kwamen. Het is altijd een moeilijke afweging wanneer nieuwe technieken of methodieken vanuit het onderzoek toegepast kunnen worden in de kliniek.

Steroïdhormoonreceptormetingen in borstkankerweefsel worden gebruikt om de respons op endocriene therapie te voorspellen. In Europa worden veel van de multicenter kankerstudies gecoördineerd door de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Binnen deze organisatie werd in 1979 onder andere door mijn voorganger professor Theo Benraad de Receptor and Biomarker Group (RBG) opgericht om onderzoek te doen naar steroïdhormoonreceptoren en voor het verzorgen van kwaliteitscontrole. In de jaren tachtig van de vorige eeuw deden ruim 165 instituten binnen en buiten Europa mee aan de kwaliteitscontrole studies die door onze afdeling, met daarin een belangrijke rol voor Anneke Geurts, georganiseerd werden. In oktober jongstleden hebben we het 25-jarig jubileum van deze studies gevierd in Nijmegen met een internationaal congres. Door onze instructies, protocollen en het rondsturen van harmonisatiemonsters is de tussenlaboratorium spreiding gedaald van 40 procent naar ongeveer 10 procent.

Een tweede veld waarin onze afdeling actief is, is het bestuderen van de rol van proteases zoals kallikreïnes, matrixmetalloproteases en het plasminogeen-activator systeem bij kanker. Met name door de grote analytische vaardigheden van Nicolai Grebenchtchikov

hebben wij in de loop der jaren meetmethodes voor tientallen parameters uit deze systemen ter beschikking gekregen. Met name zijn vierspan methode waarbij antistoffen opgewekt bij eenden, kippen, konijnen en geiten, worden gebruikt, is inmiddels in de RBG al legendarisch. De medewerking van het Centraal Dierenlaboratorium en de heer Anton Berendsen is daarbij onontbeerlijk. Onze dr. Paul Span heeft met zijn moleculair biologische inbreng een nieuwe dimensie aan het onderzoek gegeven en de klinische inbreng van dr. Louk Beex en dr. Vivianne Tjan-Heijnen is hierbij voorwaarde voor succes.

Het is sinds begin jaren negentig bekend dat urokinase plasminogeen-activator en plasminogeen activator inhibitor type 1 van belang zijn bij tumorinvasie en metastasering. Door een aantal studies in EORTC-verband kon de RBG als eerste de klinische betekenis van deze factoren als prognostische merkstof aantonen. De eerste interim resultaten van de Duitse borstkankerstudie Chemo No en de pooled analysis-studie van de Rotterdamse groep van dr. John Foekens, waarbij de gegevens van meer dan 8000 patiënten met okselkliernegeatieve borstkanker, afkomstig van dertien instituten uit tien Europese landen verzameld werden, leverde het hoogst bereikbare evidentieniveau voor een tumormerkstof op. Deze gegevens zijn in een tweetal artikelen in *The Journal of the National Cancer Institute* gepubliceerd.

Het belang van het gebruik van goed gevalideerde bepalingsmethodieken en kwaliteitscontrole werd hiermee nog eens benadrukt. Dit succes was er mede de oorzaak van dat onze afdeling in 2000 door het National Cancer Institute uit de Verenigde Staten uitgenodigd werd om richtlijnen te formuleren voor het gebruik en de validatie van tumormerkstofbepalingen. Dit is niet erg gemakkelijk omdat de parameters die gemeten worden vaak niet goed gekarakteriseerd zijn en er geen referentiemethode of zuivere standaarden voorhanden zijn. Vorig jaar zijn de eerste internationale aanbevelingen door ons gedaan<sup>13</sup>. Er is geen tijd om hier gedetailleerd op in te gaan. Onderzoekers realiseren zich onvoldoende dat 'quality assurance' meer is dan het analytische proces per se. Natuurlijk omvat het manageriële, technische én interpretatieve aspecten en heeft het als doel fouten te voorkomen, op te pikken en te verbeteren in een ketenproces. Het is een anticipatief en niet een reactief proces. In een laboratorium spreken we overigens liever over de kwaliteit dan over een fout. Een fout is niet alleen fout maar klinkt ook fout. Een simpele aanbeveling is om een niet goed gevalideerde merkstof niet te gebruiken in klinische trials en zeker niet als er geen internationaal kwaliteitscontroleprogramma voorhanden is. U begrijpt, we hebben nog een lange weg te gaan.



Het onderzoek naar biomarkers is sterk aan het verschuiven. Tot nu toe richtte het onderzoek zich op een enkele marker die onderscheid maakte tussen prognose of respons op behandeling. In het huidige tijdperk van het genoom/proteoom zijn de perspectieven totaal veranderd en wordt de noodzaak van classificatie gebaseerd op analyse van vele genen, eiwitten of metabolieten welhaast als onvermijdelijk gezien. Het mag duidelijk zijn dat aspecten betreffende validering van methodieken en kwaliteitsaspecten van een enkele parameter met de komst van het –omics tijdperk in complexiteit exponentieel zijn toegenomen.

Kennis van de sequentie van het menselijke genoom en de beschikbaarheid van nieuwe technieken om gelijktijdig de expressie van duizenden genen en eiwitten met behulp van een kleine hoeveelheid materiaal afkomstig uit tumorweefsel of bloed in beeld te brengen, verschaffen ons een unieke kans om moleculaire veranderingen tijdens de progressie van kanker te bestuderen. De eerste berichten zijn veelbelovend. Men is met de huidige technieken exploratief bezig waarbij grote hoeveelheden gegevens geanalyseerd worden, vaak zonder onderliggende hypothesen, om te zoeken naar empirische patronen die een beter onderscheid kunnen maken tussen groepen patiënten met verschillende prognose en respons op therapie dan de traditionele risicofactoren.

Ik noem twee spraakmakende voorbeelden die wereldwijd de pers gehaald hebben. De Amsterdamse groep van Laura van 't Veer<sup>14</sup> bestudeerde de expressie van 25.000 genen van 117 jonge Nederlandse vrouwen met borstkanker. Uiteindelijk vonden zij een panel van 70 genen dat een onderscheid tussen een goede en slechte prognose kan maken. Bijna 56 procent van de lymfeklier-negatieve patiënten met een slecht prognosepatroon kreeg metastasen binnen 10 jaar, terwijl dit slechts 13 procent van patiënten met een goed prognosepatroon overkwam. Het profiel bleek een sterke onafhankelijke factor in het voorspellen van ziekteuitkomst en was effectiever dan de standaardcriteria. Overigens zullen de gegevens uit prospectieve studies die nu gaande zijn de echte klinische betekenis van de vindingen nog moeten aantonen. Met de komst van de SELDI-TOF en eiwitchips is proteomics onderzoek in een stroomversnelling gekomen. Proteomics beoogt de structuur, de functie en de hoeveelheid van eiwitten die aanwezig zijn in een weefsel of lichaamsvloeistof in kaart te brengen. Met behulp van de zogenaamde Ovachek methode kon Petricoin en medewerkers<sup>15</sup> aan de hand van eiwitpatronen in bloed in 100 procent van de vrouwen met eierstokkanker de kanker aantonen, terwijl 5 procent van de vrouwen zonder kanker ook als positief werd aangemerkt. Nu lijkt dat een geweldig resultaat, maar voor screening is 5 procent valspositiviteit absoluut niet acceptabel.

Wellicht het meest verontrustende bij de huidige markerstudies is de beperkte reproduceerbaarheid van gerapporteerde observaties. Tal van oorzaken zijn hier voor aan te wijzen, grotendeels zijn ze te wijten aan onvoldoende standaardisatie. Daarnaast is er een groot risico van overinterpretatie van gegevens uit grote meerdimensionale datasets<sup>16</sup>. Er zijn in de literatuur prachtige voorbeelden te vinden hoe statistische overinterpretatie van gegevens tot geweldige, maar helaas onzinnige, conclusies kan leiden. Statistische significantie zegt op geen enkele manier dat er ook een klinische relevantie is, maar het toont slechts aan dat de observatie gemaakt in die bijzondere studie niet te wijten is aan toeval alleen. Ik denk daarom dat het tijdpad waarin de klinische voordelen van genomics/proteomics-studies gehaald zullen worden momenteel te optimistisch wordt ingeschat. Kranten berichten vaak ten onrechte dat we aan de vooravond van een revolutie staan waarbij moleculaire markers de prognose en diagnose van kanker sterk zullen veranderen. Ik denk dat het een taak van de wetenschappers is om hun vindingen genuanceerd te brengen en niet omwille van subsidie of eigen winstbejag voortijdig de publiciteit te zoeken, wetende dat de gemiddelde patiënt of zelfs arts de bevindingen niet op waarde kan schatten. Het is nog te vroeg om te juichen. Dat we in spannende tijden leven staat echter vast.

Het is essentieel dat de waarde van predictieve en prognostische factoren geëvalueerd wordt in klinische studies die zijn gebaseerd op gestandaardiseerde protocollen. Veelbelovende pilotstudies moeten gevolgd worden door geheel onafhankelijke validatiestudies met goed gedefinieerde patiëntengroepen van voldoende studiegrootte, bij voorkeur uitgevoerd in meerdere instituten en internationaal van opzet. Pas dan kunnen we de vlag uithangen. In dit kader is het treurig te constateren dat in de VS slechts 3 tot 5 procent van de vrouwen met borstkanker participeren in dergelijke studies. De grootste uitdaging voor de komende jaren is naar mijn mening het ontwikkelen van moderne geavanceerde bioinformatica platforms die gegevens afkomstig uit diverse niveaus van het organisme of cel correleren en integreren.

De razendsnelle veranderingen in dit veld vereisen een gezamenlijke aanpak. De infrastructurele laboratoriumvoorzieningen zijn uiterst kostbaar en voor een enkele afdeling niet meer op te brengen. Op UMC-niveau moet apparatuur worden gekocht die beschikbaar is voor onderzoek dat afdelingsoverstijgend zal moeten zijn. Het in de zeventiger jaren ingerichte centrale RIA-lab is een goed voorbeeld. De eerste stappen zijn gelukkig reeds gezet. Dergelijke infrastructurele voorzieningen moeten bij een onderzoekshoofdprogramma of topcentrum, maar liever nog in een dwarsverband

ondergebracht en beheerd worden. Iets dergelijks geldt ook voor biobanking. Europa heeft voor een aantal solide tumoren op onderzoeksgebied een grote voorsprong op de Verenigde Staten omdat we de beschikking over bevroren tumorweefsel hebben. In de Verenigde Staten ontbreekt dit grotendeels. De opbouw van een goed gedocumenteerde biobank met tumorweefsel en bloed is essentieel voor toekomstig onderzoek.

### **Onderwijs/opleiding**

Onze afdeling levert een bijdrage aan de opleidingen geneeskunde, biomedische wetenschappen en biologie. Een keuzeblok (KON-4) wordt door dr. Paul Span gecoördineerd en we participeren in een vijftal andere blokken binnen deze studierichtingen. Jaarlijks worden ongeveer vier stagestudenten begeleid en leiden we gemiddeld vijf stagiaires klinische chemie en biochemie van het Middelbaar en Hoger Laboratorium Onderwijs op. Ook verzorgen we laboratoriumstages voor klinisch chemici, endocrinologen en gynaecologen in opleiding. Wij hechten daar erg veel waarde aan omdat het juist deze jonge mensen zijn die in de nabije toekomst, waar ze ook werken, invulling aan ons vak gaan geven. Kennis van en affiniteit met het laboratorium is hierbij essentieel.

### **Generalistische versus specialistische laboratoria?**

Organisatieontwikkelingen en nieuwe bouwkundige voorzieningen vragen om een toekomstvisie voor de laboratoriumgeneeskunde in ons ziekenhuis. Het streven tot kostenbeheersing in de gezondheidszorg en de ontsluiting van de laboratoriummarkt leiden tot toenemende concurrentie tussen laboratoria. Technologische ontwikkelingen voltrekken zich in een snel tempo en het arsenaal van laboratoriumbepalingen wordt steeds groter en gevarieerder. Ontwikkelingen op gebied van robotisering en informatica (datacommunicatie) zullen in de toekomst nog meer dan nu het beeld bepalen hoe het vak wordt uitgeoefend. Het UMC richt zich als universitair centrum vooral op de bijzondere patiënt en daarom is onze laboratoriumorganisatie anders dan in een algemeen ziekenhuis. Dit versterkt de noodzaak te werken aan een laboratoriumorganisatie die hoogstaande kwaliteit combineert met de meest efficiënte inzet van middelen. In potentie zou hier een spanningsveld kunnen ontstaan tussen de kleinere gespecialiseerde laboratoria die doorgaans complexe, handmatige en dus dure verrichtingen uitvoeren en die aan slechts enkele klinische afdelingen gelieerd zijn en het grote generalistisch laboratorium dat vergaand gerobotiseerd en geautomatiseerd is en het hele ziekenhuis ten dienste staat. Naar mijn mening zal de generalistisch klinisch chemicus/laboratoriumgeneeskundige zich in de

toekomst veel meer met algemene consultverlening en onderwijs gaan bezighouden en de specialist, naast consultverlening op zijn/haar deelgebied met nieuwe ontwikkelingen en onderzoek. Het zal dus nadrukkelijk zijn generalistisch én specialistisch. Voorop staat dat elk van de laboratoriumbepalingen voldoet aan de geldende kwaliteitsnormen en dat ook de kwaliteit van de interpretatie van het testresultaat gewaarborgd dient te zijn.

Duidelijk is dat optimale dienstbaarheid aan de patiëntenzorg een wisselwerking tussen de behoeften van klinici en de deskundigheid van laboratoriumspecialisten vereist. Onderzoek en innovatief vermogen dienen altijd geënt te zijn op de klinische praktijk. Dit kan alleen gerealiseerd worden als het laboratorium drempelvrij is voor de arts en er intensieve contacten zijn. Pas dan ontstaat er de juiste chemie voor optimale academische patiëntenzorg.

## **Dankwoord**

Mijnheer de rector, dames en heren, reeds op de middelbare school vond ik hormonen en biochemie geweldig interessant. Nu, jaren later, mag ik het soort werk doen dat ik doe en nog wel in een zeer inspirerende academische omgeving. Het is duidelijk dat een bevoorrecht man voor u staat. Aan het einde gekomen van mijn rede wil ik graag enkele woorden van dank en enkele persoonlijke woorden tot u richten.

*Leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen, leden van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud,*

Ik dank u voor het instellen van deze profileringleerstoel en voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw het als een voorrecht de chemische endocrinologie in Nijmegen verder tot ontwikkeling te mogen brengen.

*Hooggeleerde Festen, beste Cees,*

Ik wil mijn bijzondere dank uitspreken voor je inspanning deze leerstoel gerealiseerd te krijgen en voor de wijze waarop je jarenlang leiding hebt gegeven aan het CLKF.

*Hooggeleerde Benraad, beste Theo,*

Als er iemand verantwoordelijk is voor het feit dat ik hier nu sta, dan ben jij het. Je bent een bijzondere leermeester voor me geweest en hebt mijn carrière zeer goed gepland. Jouw

enorme kennis van de steroidchemie, je wijze van leiding geven en je unieke visie op het ziekenhuis hebben mij veel geleerd. Ik bewonder je vermogen om ruim na je zestigste verjaardag nog een geheel nieuwe onderzoekslijn te beginnen. Een lijn die nu nog steeds zijn vruchten afwerpt. Het feit dat de in Nederland unieke leerstoel chemische endocrinologie in Nijmegen gevestigd is, is ook een kroon op jouw werk.

*Zeergeleerde Thomas, beste Chris, zeergeleerde Ross, beste Alec, zeergeleerde Span, beste Paul, weledele heer Segers, beste Tijn,*

Ik dank jullie zeer voor de steun en voor de energie die jullie aan de afdeling geven. Door onze complementaire eigenschappen vormen wij een goed en hecht team. Professor Kloppenborg zei eens: 'Alec is het geweten van het laboratorium'. Een beter compliment kan ik nog steeds niet bedenken. Alec, jouw aandacht voor kwaliteit en statistische onderbouwing is ongeëvenaard. Chris, de laatste jaren hebben we intensief samengewerkt. Jouw brede visie op het vak en relativerend vermogen brengt balans in de afdeling. Paul, je bent een enthousiast docent en ongeduldig onderzoeker, hou dat zo! Tijn, jij bent de kapitein van het laboratoriumschip en wordt door de analisten op handen gedragen. Ik dank je voor je betrokkenheid. Zonder de goede zorg van Ingrid en Yvonne zou ik nergens zijn. Dank voor jullie vrolijkheid en voor het gegeven dat jullie mijn handschrift nog wel kunnen lezen.

*Medewerkers ACE,*

Ik wil jullie graag allen danken. Het feit dat ik hier sta is alleen mogelijk dankzij jullie. Ik zou bijna zeggen: 'Die pet past ons allemaal'. Ik prijs me gelukkig aan zo'n groep leiding te mogen geven.

*Hooggeleerde Hermus, beste Ad,*

Ik kan me mijn eerste gesprek met je nog goed herinneren. Ik wilde informatie over een postdoc-plaats die je beschikbaar had. Na dat gesprek zei ik tegen Els, nog voordat ik een sollicitatiebrief geschreven had, we gaan naar Nijmegen. Ik wist dat we op één golflengte zaten. Dat goede voorgevoel is juist gebleken. Dank voor de vriendschappelijke wijze van samenwerken en ik hoop dat we samen het gemeenschappelijke onderzoek van onze afdelingen verder tot ontwikkeling kunnen brengen.

*Hooggeleerde Braat, beste Didi,*

Jouw rede ging over artsen met grenzen, maar jouw grenzen heb ik nog niet kunnen ontdekken. Alles gaat je goed af. Ik wil je bedanken voor de prettige samenwerking tussen onze afdelingen en hoop dat we ons gemeenschappelijk onderzoek in de toekomst verder kunnen uitbreiden.

*Zeergeleerde Otten, beste Barto en zeergeleerde Lenders, beste Jacques,*

Het doet me telkens weer deugd als jullie met Jan Rijken of Sjaak Willemsen patiëntenuitslagen aan het doornemen zijn en daarbij ook nog oog hebben voor de chromatogrammen. Jullie enthousiasme voor de endocrinologie en voor de laboratoriumaspecten daarvan werken aanstekelijk. Ik dank jullie hiervoor.

*Zeergeleerde Beex, beste Louk, zeer geleerde Tjan-Heijnen, beste Vivianne en zeergeleerde Massuger, beste Leon,*

Ik dank jullie voor het enthousiasme waarmee we tijdens de wekelijkse besprekingen samen het oncologisch onderzoek vormgeven. Jullie inbreng is onontbeerlijk en zorgt er voor dat het onderzoek klinisch relevant blijft.

*Hooggeleerde Wiegant, beste Viktor,*

Precies 20 jaar geleden begon ik als je eerste promovendus. Het intellectuele klimaat en de familiale sfeer van het Rudolf Magnus Instituut blijft een voorbeeld voor me. Helaas is professor De Wied niet meer in ons midden. Van zijn 88 promovendi zijn er inmiddels 30 hoogleraar geworden. Dit zegt genoeg lijkt me.

*Zeergeleerde Foekens, beste John,*

De samenwerking tussen onze afdelingen dateert al van voor mijn tijd. Ik ben blij dat de vriendschap tussen de afdelingen ook na het vertrek van Theo voortgezet is. Ik hoop nog veel van je te kunnen leren. Nederland realiseert zich onvoldoende dat je wereldberoemd bent op het gebied van prognostische en predictieve factoren bij borstkanker.

*Beste pa, ma en schoonouders,*

Ik ben blij dat jullie alle vier aanwezig zijn. Pa en ma, ik dank jullie voor de stabiele en gezellige omgeving waarin ik heb mogen opgroeien. Jullie hebben me steeds gesteund in al mijn keuzes. Dank voor jullie zorg en belangstelling.

Nu het einde van mijn rede echt nadert wil ik alle familieleden, vrienden, kennissen en collega's danken voor hun aanwezigheid. Ondanks dat wellicht niet alle details van mijn verhaal u even duidelijk zullen zijn, hoop ik dat u de boodschap hebt begrepen. Ten slot wil ik nog een paar woorden zeggen.

*Geachte jongedames en jongeheer Sweep, lieve Charlotte, Babette en Govert,*

Ik ben er enorm trots op dat jullie hier vooraan zitten. Jullie vonden mijn toga wel grappig, maar niet iets om mee over straat te gaan. Vandaag heb ik jullie bewezen dat er meer zijn die zoiets aan durven trekken. Dus schaam je niet. Jullie onuitputtelijke verhalen over school, muziek en vriendinnetjes maken mijn thuiskomst 's avonds steeds weer een feest. Straks krijg ik wel te horen wat jullie nu echt van deze zitting vonden.

*Lieve Els,*

Zonder jouw onvoorwaardelijke steun had ik hier niet gestaan. Ik dank je dat je accepteert dat ik me ook 's avonds nog een paar uurtjes opsluit. Je hebt je eigen carrière tijdelijk op een lager pitje gezet om voor de kinderen en mij te zorgen. Eigenlijk zou niet ik, maar jij vandaag in het zonnetje moeten staan.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- 1) Ascheim, S., Zondek, B., 'Das Hormon des Hypophysenvorderlappens: Testobjekt zum Nachweis des Hormons.' In: *Klin. Wochenschr.*, 1927, 6: pp. 248-252.
- 2) Wide, L., Gemzell, C.A., 'An immunological pregnancy test.' In: *Acta Endocrinol.* 1960, 35: pp. 261-267.
- 3) Starling, E.H., 'The Croonian lectures on the chemical correlation of the functions of the body.' In: *Lancet*, 1905, 2: pp. 339-341.
- 4) De Wied, D., 'The neuropeptide concept.' In: *Prog. Brain. Res.*, 1978, 72: pp. 93-108.
- 5) David, K., Dingemans, E., Freud, J., Laqueur, E., 'Ueber Krystallinisches Männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron.' In: *Z. Physiol. Chem.*, 1935, 233: p. 281-282.
- 6) Oettel, M., 'The endocrine pharmacology of testosterone therapy in men.' In: *Naturwissenschaften*, 2004, 91: pp. 66-76.

- 7) Yalow, R.W., Berson, S.A., 'Immunoassay of endogeneous plasma insulin in man.' In: *J. Clin. Invest.*, 1960, 39: p.1157-1175.
- 8) Köhler, H., Millstein, C., 'Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity.' In: *Nature*, 1975, 256: pp. 495-497.
- 9) Lentjes, E., 'KC+ automaten: automatisch kwaliteit?' In: *Ned. Tijdschr. Klin. Chem.*, 2000, 25: pp. 351-353.
- 10) Vermes, I., Endert, E., 'Inleiding themanummer endocrinologie.', In: *Ned. Tijdschr. Klin. Chem.*, 2000, 25: p. 341.
- 11) Rotmensch, S., Cole, L.A. 'False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations.' In: *Lancet*, 2000, 26; 355: pp. 712-715.
- 12) Hayes, D.F., Bast, R.C., Desch, C.E., Fritsche, H., Kemeny, N.E., Jessup, J.M., Locker, G.Y., Macdonald, J.S., Mennel, R.G., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., Winn, R.J., 'Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers.' In: *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1996, 16; 88: pp. 1456-1466.
- 13) Sweep, C.G.J., Fritsche, H.A., Gion, M., Klee, G.G., Schmitt, M., 'Considerations on development, validation, application, and quality control of immuno(metric) biomarker assays in clinical cancer research: An EORTC-NCI working group report.' In: *Int. J. Oncol.*, 2003, 23: pp. 1715-1726.
- 14) Van 't Veer, L.J., Dai, H., van de Vijver, M.J., He, Y.D., Hart, A.A., Mao, M., Peterse, H.L., van der Kooy, K., Marton, M.J., Witteveen, A.T., Schreiber, G.J., Kerkhoven, R.M., Roberts, C., Linsley, P.S., Bernards, R., Friend, S.H. 'Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer.' In: *Nature*, 2002, 31; 415: pp. 530-536.
- 15) Petricoin, E.F., Ardekani, A.M., Hitt, B.A., Levine, P.J., Fusaro, V.A., Steinberg, S.M., Mills, G.B., Simone, C., Fishman, D.A., Kohn, E.C., Liotta, L.A., 'Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer.' In: *Lancet*, 2002 16; 359: pp. 572-577.
- 16) Simon, R., Radmacher, M.D., Dobbin, K., McShane, L.M., 'Pitfalls in the use of DNA microarray data for diagnostic and prognostic classification.' In: *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2003, 95(1): pp. 14-18.