

Prof. dr. Nanda Verhoeven-Duif is hoogleraar Genetic Metabolic Diagnostics aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht. Zij is hoofd van de sectie Metabole Diagnostiek van de afdeling Genetica in het UMC Utrecht. In haar oratie 'De kunst van het vinden' gaat zij onder meer in op de ontwikkelingen in haar vakgebied.

In Nederland worden jaarlijks enkele honderden kinderen geboren met een genetische metabole ziekte. De klinische verschijnselen van deze stofwisselingsziekten zijn heel divers en heel variabel. Om een diagnose te kunnen stellen, is laboratoriumdiagnostiek essentieel. Technologische innovaties bieden nieuwe kansen voor snellere diagnostiek en het ontdekken van nieuwe ziekten. Door het combineren van genoomdiagnostiek en metabolomics zullen nieuwe ziekten worden gekarakteriseerd. Deze kennis is van groot belang voor patiënten en vormt het startpunt voor de ontwikkeling van mogelijke behandelingen.

De ultieme uitdaging voor de komende paar jaar is een benadering die Verhoeven-Duif *cross-omics* noemt: een simultane analyse van het gehele DNA én het gehele metabolisme, of metabooloom, van een patiënt. De combinatie van die bevindingen kan snel naar bekende, maar ook nieuwe ziekten leiden. Daarbij is de patiënt het uitgangspunt: een diagnose biedt immers houvast, is belangrijk om iets te zeggen over de toekomst en kan de deur openen naar behandelmogelijkheden. Gelukkig komen die er ook steeds meer.



De kunst van het vinden

Nanda Verhoeven-Duif



Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55

Universitair Medisch Centrum Utrecht

De kunst van het vinden

Inaugurale rede
uitgesproken bij de aanvaarding
van de leerstoel Diagnostiek van Genetische Metabole Ziekten
van de Universiteit Utrecht
op vrijdag 11 november 2016
Prof. dr. N.M. Verhoeven-Duif

Academiegebouw Utrecht



Inhoudsopgave

<i>Mijnheer de Rector Magnificus,</i>	5
Wat zijn stofwisselingsziekten?	6
Het grijze gebied van de metabole diagnostiek	8
Samenwerken en kennis delen	11
Innovatie	14
Cultuur in de zorg	19
Dankwoord	23
Colofon	28

Mijnheer de Rector Magnificus, beste collega's en studenten, lieve vrienden en familie, zeer gewaardeerde toehoorders,

Vandaag aanvaard ik de leerstoel Diagnostiek van Genetische Metabole Ziekten.

Op zaterdag sta ik regelmatig langs het voetbalveld van Amsvorde, waar dochter Hannah keept bij de MC1. Naast mij zit dan vaak Luuk. Luuk zit in een rolstoel. Hij komt kijken naar zijn zus. Luuk en ik praten dan samen, natuurlijk over het voetbal, en ook over hoe het met hem gaat. Want Luuk heeft een stofwisselingsziekte, een genetische metabole ziekte. Hij had ook wel graag in het veld gestaan om zelf te voetballen, maar dat kan niet. Hij kan kleine stukjes lopen, en maar een dag in de week naar school of nu, op stage. Soms praten we even over de toekomst, de ontwikkeling van een medicijn. En als ik zo met Luuk praat, dan voel ik dat zijn hoop is gericht op ons, de mensen die onderzoek doen naar stofwisselingsziekten. Zijn hoop is op ons gericht: voor een behandeling, een medicijn, een toekomst. En met Luuk geldt dat voor alle andere patiënten met een stofwisselingsziekte, en voor hun ouders.

Er zijn veel verschillende stofwisselingsziekten, misschien wel duizend. Als Luuk een andere stofwisselingsziekte had gehad, dan had hij misschien niet in een rolstoel gezeten, en had hij wel kunnen voetballen. Dan had hij zijn hele leven een streng dieet moeten volgen, of had hij nooit leren praten, of was hij doof en blind. Of hij was nooit zo oud geworden als hij nu is.

In Nederland worden enkele honderden kinderen per jaar geboren met een stofwisselingsziekte. De symptomen van hun ziekten kunnen sterk verschillen. Een groot aantal van de kinderen met een stofwisselingsziekte overlijdt voor de leeftijd van 18 jaar.

Niet alle aanwezigen zullen een duidelijk beeld hebben van wat erfelijke stofwisselingsziekten zijn. Voor hen licht ik dit graag toe.

Wat zijn stofwisselingsziekten?

Het lichaam van de mens bestaat uit cellen. In de kernen van deze cellen ligt het DNA opgeslagen, ons erfelijk materiaal. Maarten Keulemans omschreef het mooi in de Volkskrant vorig jaar: “... *in het DNA ligt vast wat we zijn en nog kunnen worden; hier ligt de belofte van ons nageslacht, maar ook de erfenis van onze voorouders.*” Maar hoe werkt dat dan? Het DNA kun je opvatten als een recept voor het maken van eiwitten. Het DNA bepaalt dus de honderdduizend eiwitten in het lichaam. En de eiwitten bepalen onze kenmerken: de kleur van je ogen, je lengte, je intelligentie. Sommige eiwitten zijn enzymen. Dit zijn katalysatoren. Zij zorgen ervoor dat de chemische reacties in de cellen verlopen.

Nadat we hebben gegeten, worden de voedingsstoffen opgenomen in de darm. Het bloed brengt de voedingsstoffen naar de organen, zoals de hersenen en de lever. In de organen worden deze voedingsstoffen opgenomen in de cellen. Hierin vinden allerlei chemische reacties plaats. Die reacties worden uitgevoerd door enzymen en zijn essentieel om het lichaam te voorzien van stoffen die niet in de voeding zitten, maar toch nodig zijn. En om het lichaam te voorzien van energie, om warm te blijven, te bewegen en te denken.

Genetische metabole ziekten worden veroorzaakt door een foutje in het DNA, een mutatie. Dit foutje in het recept voor het eiwit leidt tot een enzym dat zijn werk niet goed kan doen. Eén bepaalde chemische reactie in de cel kan niet verlopen. Met grote consequenties.

Soms stapelen zich stoffen, metabolieten, op en vergiftigt de patiënt zichzelf. De hersenen kunnen beschadigd raken en er ontstaat epilepsie, bewegingsstoornissen, een ontwikkelingsachterstand. Of weefsels zoals de lever of de nieren gaan kapot en kunnen hun werk niet meer doen. Het kan ook dat er te weinig energie wordt geleverd.

De patiënt heeft dan geen energie om te lopen, zoals Luuk, of heeft een verlaagde glucoseconcentratie in zijn bloed.

De klinische verschijnselen van stofwisselingsziekten zijn heel divers en heel variabel. U kunt zich voorstellen dat het voor artsen moeilijk is, en meestal onmogelijk, op grond van de verschijnselen vast te stellen aan welke ziekte een patiënt precies leidt. Laboratoriumdiagnostiek is dus essentieel.

Het grijze gebied van de metabole diagnostiek

Het woord diagnose heeft zijn herkomst in het Grieks: *διά-*, *diá-*, betekent “door” en *γνῶσις* kennis of oordeel. Diagnostiek: de kunst om de oorzaak vinden. En dat is elke dag een uitdaging.

In ons laboratorium doen we ons best om snel de juiste diagnoses te stellen. De bode brengt de patiëntenmonsters, de stafleden vragen testen aan, de analisten voeren analyses uit. Als alle analytische onderzoeken in het laboratorium zijn uitgevoerd, volgt de interpretatie van de uitkomsten. De waarden die zijn gevonden bij de patiënt, worden vergeleken met de referentiewaarden. In een klein aantal gevallen is direct duidelijk dat er sprake is van een stofwisselingsziekte. Bepaalde metaboliëten zijn heel duidelijk verhoogd, of er zijn abnormale metaboliëten aanwezig. Op grond hiervan weten we bijna zeker wat de diagnose is. Maar in een groot aantal gevallen is dat niet direct zo duidelijk, zo zwart-wit. Enkele stoffen zijn wat lager dan de referentiewaarden, of wat hoger. Dan moeten we besluiten: is het iets of is het niets? Kan de bevinding wijzen op een stofwisselingsziekte, of wordt deze veroorzaakt door voeding, vasten, of medicatie? We zitten dan in het grijze gebied van de metabole diagnostiek. Daar is de specifieke expertise van de laboratoriumspecialist, die de kunst van het vinden verstaat, hard nodig.

Ik zal het grijze gebied illustreren met twee voorbeelden. Het eerste voorbeeld gaat over een jong meisje, het tweede over een wat oudere man.

Een meisje van 3,5 jaar is verwezen naar het UMC Utrecht met ademhalingsproblemen bij een luchtweginfectie. Een bloedgas-analyse toont metabole acidose aan: haar bloed is veel te zuur. Ze wordt opgenomen op de intensive care. Het meisje krijgt een infuus met natriumbicarbonaat en glucose, knapt op en mag naar huis. In de twee jaar daarna gebeurt iets soortgelijks nog enkele keren: als het meisje een infectie heeft of slecht eet, dan wordt zij suf en moet zij braken. Zij moet dan weer worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook dan knapt zij weer snel op. Bij metabool onderzoek vinden we hoge concentraties ketonen in haar urine. Ketonen ontstaan bij vasten en kunnen dan worden teruggevonden in urine. Het meisje had slecht gegeten, is dat een afdoende verklaring? Maar de ketonen zijn wel erg hoog. En wij vragen ons af: is het iets, of is het niets?

Genetisch onderzoek toont uiteindelijk aan dat dit meisje een mutatie heeft in MCT1, een transporteiwit dat ervoor zorgt dat ketonen worden opgenomen in de organen. Een nieuwe ziekte die ons veel geleerd heeft over het metabolisme bij vasten. Voor de patiënt - en inmiddels een aardige groep andere patiënten - een verklaring voor de terugkerende problemen en een manier om deze te voorkomen. Als ze een griepje krijgt, moet ze extra voeding of zoete drank krijgen. En als het eten niet lukt snel naar het ziekenhuis.

Recent krijgen we urine van een wat oudere man die is opgenomen op de intensive care. De informatie is vrij summier: er is sprake van een verlaagd bewustzijn bij een tot voor kort gezonde man. Hij ligt nu al een poosje op de IC. De oorzaak van zijn problemen is nog niet gevonden. Bij metabool onderzoek vinden wij wat verstoorde aminozuren en een licht verhoogd orootzuur. Als we dit rapporteren, blijkt de patiënt helaas te zijn overleden.

Korte tijd daarna word ik gebeld door de intensivist met de vraag of wij een diagnose hebben gesteld. Hoe concreet zijn onze aanwijzingen voor een genetische metabole ziekte? Want het zou moeilijk zijn om de diagnose te bevestigen: de familie zou moeten worden verwezen naar de polikliniek Klinische Genetica en verder moeten worden

onderzocht. Voor hen een hele belasting. Samen met mijn collega's bekijk ik nogmaals onze resultaten. Is het iets, of is het niets? Hoewel de gevonden afwijkingen niet erg schokkend zijn, adviseer ik toch om DNA-onderzoek uit te voeren bij de familie. Het blijkt een genetische metabole ziekte, OTC-deficiëntie. We begrijpen nu waarom de man moest worden opgenomen en is overleden. Meerdere familieleden blijken de ziekte ook te hebben. Deze informatie is voor hen heel relevant. Het voorkómen van problemen en een goede behandeling zijn meestal mogelijk als deze diagnose bekend is.

Het grijze gebied van de metabole diagnostiek: de kennis en het oordeel van de laboratoriumspecialist zijn hier essentieel. We weten dat ook onze afwegingen het verschil kunnen maken voor de patiënt, voor de ouders. Soms zelfs het verschil tussen leven en dood.

We willen het grijze gebied kleiner maken, zo klein dat er niets van over is. Zodat we altijd kunnen zeggen: dit is iets, maar dit is niets. Hoe gaan we dat doen? Ik zie hier drie belangrijke manieren: samenwerken, kennis delen, en innovatie.

Samenwerken en kennis delen

Genetische metabole ziekten zijn zeldzame ziekten. We stellen regelmatig een diagnose die we nog nooit eerder hebben gesteld. Samenwerken en kennis delen is in ons vakgebied dus heel belangrijk. We doen dit op verschillende manieren, zoals ik zal toelichten.

Ons laboratorium werkt sinds enige jaren intensief samen met het lab Genetische Metabole Ziekten in het AMC, onder leiding van professor Ronald Wanders. Ik kom er graag, want ik word altijd weer even herinnerd aan mijn eerste kennismaking met het metabole vak. Toen ik in Utrecht afstudeerde in de Biochemie, kwam ik in contact met Ronald Wanders. In zijn kleine kamertje in het AMC, tussen hoge stapels artikelen en boeken, vertelde hij me over patiënten met zeldzame metabole ziekten, en het onderzoek hiernaar. Ik was helemaal verkocht.

Alle metabole laboratoria in Nederland delen hun kennis. Via e-mail, telefoon, bijeenkomsten om patiënten te bespreken, symposia... het misplaatste concept “marktwerking en concurrentie in de zorg” doet hier gelukkig niets aan af.

De Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland, de ESN, heeft zo'n 150 leden: kinderartsen, laboratoriumspecialisten, internisten, diëtisten, onderzoekers en vertegenwoordigers van patiënten. Echt een mooie verzameling mensen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten en bij het onderzoek. De meeste leden kennen elkaar en weten elkaar ook buiten de symposia te vinden. We organiseren nascholing voor artsen en laboratoriumspecialisten. Zo dragen we onze kennis uit.

De Van Gelderen-werkgroep is bijna zestig jaar geleden opgericht door kinderarts Hans van Gelderen. De naam die de werkgroep toen meekreeg, hebben we recent veranderd. De naam ‘werkgroep ter

bestudering van somatische oorzaken van zwakzinnigheid' was niet meer van deze tijd.

Leden hebben een heel verschillende achtergrond: klinisch genetici, artsen verstandelijk gehandicapten, laboratoriumspecialisten, kinderartsen, neurologen en psychiaters. Twee keer per jaar komen we bij elkaar om kennis te delen over de oorzaken van ontwikkelingsachterstand. Vanuit een heel verschillend perspectief, en dat vind ik heel leerzaam en inspirerend.

U denkt misschien: al die zeldzame ziekten, dat is toch wel een erg gespecialiseerd hoekje van de geneeskunde. Niets is minder waar: stofwisselingsziekten leren ons veel over het functioneren van het gezonde lichaam. Het aantal voorbeelden dat ik hiervan kan geven, is heel groot. Zo werden peroxisomen vroeger beschouwd als onbelangrijke onderdelen van de cel. Totdat er patiënten werden ontdekt die geen peroxisomen hadden. Deze kinderen bleken heel erg ziek te zijn. Hieruit leerden we dat peroxisomen juist een heel belangrijke rol spelen in de stofwisseling. Een ander mooi voorbeeld is de ontdekking van een nieuwe ziekte in de pentose-fosfaatroute. In het VUmc ontdekten we bij een meisje met ernstige levercirrose dat het enzym transaldolase niet functioneerde. Later onderzoek door andere groepen liet zien dat dit enzym, transaldolase, heel belangrijk is in de lever. Een deficiëntie door een mutatie in het DNA leidt tot een sterk verhoogd risico op levercirrose en leverkanker. Dit heeft weer andere onderzoeksgroepen ertoe aangezet verder onderzoek te doen naar de relatie tussen transaldolase en leverkanker. Een laatste voorbeeld: tijdens mijn promotieonderzoek onderzocht ik de weg die vetzuren afleggen in de cel. Hierbij gebruikte ik cellen van patiënten met verschillende ziekten. Doordat bij iedere patiënt steeds een ander stapje in de stofwisseling niet werkte, kon ik zien wat er bij elk stapje gebeurde. Zo leerden we dat bepaalde vetzuren op verschillende plaatsen in de cel worden afgebroken, eerst in de peroxisomen, daarna in de mitochondriën. In de meest recente biochemieboeken kunnen we dit mooi terugvinden.

Ik ben blij dat ook onze analytisch chemische kennis en kunde bijdraagt aan de geneeskunde. Het Utrecht Center for Medical Metabolomics, dat professor Boudewijn Burgering en ik vormgeven, voert allerlei verschillende analyses uit voor onderzoekers van de universiteit en het bedrijfsleven. Zo dragen we bij aan onderzoek naar kanker, pijn, obesitas, voeding, ADHD en afweer, en ook aan onderzoek naar ziekte bij dieren.

Innovatie

De meest belovende stap om het grijze gebied van de diagnostiek te laten verdwijnen, is innovatie. Dat heb ik aan den lijve ondervonden in mijn werk. Drieëntwintig jaar geleden ging ik werken binnen de metabole diagnostiek in het VU medisch centrum. Hoe zag de wereld er toen uit? Computers deden juist hun intrede in het lab. Maar voor toegang tot wetenschappelijke literatuur moest ik de straat op, naar de bibliotheek. We hadden wel massaspectrometers, maar de mogelijkheden ervan waren beperkt. Onze kennis op allerlei terreinen was veel minder groot dan nu. Een aanzienlijk deel van de ziekten die we in 2016 kennen, was toen nog niet bekend. Of kon heel moeilijk worden aangetoond. Er zijn grote stappen gezet, maar ook nu nog vinden we bij lang niet alle patiënten de oorzaak van hun problemen.

Nu zijn er nieuwe technologische ontwikkelingen in de genetica en in de analytische chemie. Deze bieden fantastische kansen om weer nieuwe, grote stappen te zetten. Het zoeken van een mutatie in het DNA was vroeger een zoektocht naar een speld in een hooiberg. Eerst deed je de metabole diagnostiek, die bestond uit een beperkt aantal testen waarmee we een klein deel van het metabolisme in kaart konden brengen. Uit dit metabole onderzoek konden we aanwijzingen krijgen voor een bekende metabole ziekte. We wisten dan waar de speld zou moeten liggen, maar dit bewijzen was lang niet altijd mogelijk. Het sequencen, het in kaart brengen van een enkel gen, kon maanden duren.

Inmiddels is het mogelijk het gehele DNA in een keer te sequencen, *whole genome sequencing*. We kunnen dus de hele hooiberg in een keer in beeld krijgen. Een enkele test die in korte tijd kan worden uitgevoerd. Alle mutaties zijn dan bekend. Soms is het dan meteen duidelijk welke mutatie de ziekte bij de patiënt veroorzaakt.

Maar in andere gevallen is dat niet zo, bijvoorbeeld als het een nieuwe, nooit eerder gevonden mutatie is.

In een deel van de gevallen kan metabolomics meer duidelijkheid geven. Metabolomics is een techniek waarmee je alle metabolieten in een monster tegelijkertijd meet. Dat kan in bloed, urine of in cellen. Met metabolomics is het dus mogelijk een heel groot deel van het metabolisme in een keer in kaart te brengen. Dit maakt het mogelijk om zonder voorafgaande selectie het metabolisme van een patiënt te analyseren. Als we het metabolisme dan vergelijken met dat van gezonde personen, kunnen we zien of er metabolieten stapelen of juist te kort zijn. Dit vormt dan een duidelijke aanwijzing voor een verstoord metabolisme door een mutatie bij de patiënt.

Onze ultieme uitdaging voor de komende paar jaar is een benadering die we *cross-omics* hebben genoemd: een simultane analyse van het gehele DNA én het gehele metabolisme, of metabooloom, van een patiënt. De combinatie van die bevindingen kan ons snel naar bekende, maar ook nieuwe ziekten leiden.

Stel dat we bij één patiënt een nieuwe mutatie hebben gevonden én specifieke, consistente afwijkingen in het metabolisme. Dan zijn we er nog niet. Dan is nog niet bewezen dat er tussen deze twee bevindingen een verband bestaat. Het kan altijd nog een toevalligheid zijn. Als er geen tweede soortgelijke patiënt op de wereld is te vinden, dan is het mogelijk om een diermodel te maken van de mutatie. De groep van dr. Gijs van Haaften heeft veel expertise in het genetisch veranderen van zebrafissen. Het is mogelijk om de mutatie die bij een patiënt is gevonden, ook aan te brengen in deze visjes. De zebra-vis kan dan verder worden onderzocht. We hopen dan dat we bij de zebra-vispatiënt dezelfde afwijkingen in het metabolisme vinden als bij de patiënt. Dat is namelijk wel een heel sterke aanwijzing, of misschien wel bewijs, dat de mutatie en veranderingen in het metabolisme met elkaar in verband staan. Maar het ultieme bewijs dat de mutatie ook de symptomen van de patiënt verklaart, is er dan nog niet. Ik kan dit uitleggen.

Bij een meisje met een ontwikkelingsachterstand en staar, cataract, een patiëntje van dr. Peter van Hasselt, vinden we met *whole exome sequencing* een mutatie in glutaminase. Er is nog geen metabole ziekte bekend die wordt veroorzaakt door mutaties in dit enzym. Onderzoek van het metabolisme van het meisje laat duidelijk zien dat er veranderingen zijn in de concentraties van glutamine en glutamaat. Deze stoffen worden door dit enzym in elkaar omgezet: er is dus een verband, een duidelijk verband. Maar veroorzaken de mutatie en de verstoring van het metabolisme van glutamine ook de ontwikkelingsachterstand en de staar?

Onderzoekers Lynne Rumping en Federico Tessadori maken en onderzoeken vervolgens een zebra-vis met dezelfde mutatie als bij onze patiënt. Ook deze zebra-vis blijkt veranderingen in het metabolisme van glutamine te hebben. En, tot onze grote vreugde, ook afwijkingen van de ooglenzen, waarschijnlijk te duiden als staar. Heeft de zebra-vis ook mentale ontwikkelingsachterstand? Zelfs daar bestaan testen voor!

Vanwaar onze vreugde? Waarom willen we dit allemaal weten? De decaan vroeg het mij nog een paar weken geleden. Waarom zou u het willen weten? Als onderzoekers zijn we allemaal heel nieuwsgierig hoe alles werkt. Wat is het mechanisme achter de ziekte? Kunnen wij het onverklaarde verklaren? Verstaan de we de kunst van het vinden?

Voor mij, en voor vele collega's is de patiënt onze inspiratie. Een diagnose is belangrijk: dan heeft alles ineens een naam. Een diagnose biedt houvast. Eindelijk weten de ouders of de patiënt zelf wat er aan de hand is. Hoe het komt dat hun kind zo ziek is. Een diagnose is belangrijk om noodzakelijke zorg te krijgen, om iets te weten te komen over de mogelijkheden, de consequenties voor de familie, denk maar aan de man met OTC-deficiëntie. Een diagnose kan iets zeggen over de toekomst. En een diagnose kan de deur openen naar behandelmogelijkheden, die er gelukkig steeds meer komen. Maar nog lang niet genoeg. Daarom richten wij ons ook op nieuwe en betere behandeling, zoals in het veld van de vitamine B6-afhankelijke epilepsie.

Vitamine B6-afhankelijke epilepsie is een verschrikkelijke vorm van epilepsie die optreedt bij pasgeborenen en jonge kinderen. Vaak al binnen enkele uren na de geboorte krijgen de kinderen symptomen: lange epileptische aanvallen met verstijving, trekkingen en verlies van het bewustzijn. Het toedienen van medicatie heeft geen effect. Als deze kinderen worden behandeld met een hoge dosis vitamine B6, dat je in principe gewoon bij de drogist kunt kopen, dan stopt de epilepsie heel snel. Er lijkt een wonder te gebeuren. Toch houdt een deel van deze kinderen problemen. Zij ontwikkelen zich niet zo goed als gezonde kinderen en krijgen leerproblemen. Monique Albersen, Rúben Ramos, Sanne Savelberg en Marjolein Bosma onderzoeken de oorzaak hiervan. We ontwikkelen zebravissen met hetzelfde ziektebeeld in het lab van professor Jeroen Bakkers van het Hubrecht Instituut. Bij deze zebravissen bestuderen we het optreden van epilepsie - ja, dat kan echt - en de afwijkingen die ontstaan in het metabolisme. Het toevoegen van vitamine B6 aan het water van de vissen is te beschouwen als behandeling. Op deze manier hopen we de behandeling van vitamine B6-afhankelijke epilepsie beter te begrijpen, zodat de kinderen in de toekomst zich beter kunnen ontwikkelen.

We werken aan behandeling, maar willen natuurlijk ook weten of deze werkt. Wanneer is een behandeling goed? Natuurlijk geldt: hoe minder problemen de patiënt ervaart, des te beter de behandeling. Maar vaak is dat pas na jaren duidelijk. Het effect van behandeling kan ook in het lab worden gemeten. Afwijkingen in bloed en urine kunnen minder uitgesproken worden of normaliseren. Maar wat is een goede marker die correleert met de problemen, op langere termijn, van de patiënt? De komende jaren zal promovenda Hanneke Siepel hier aandacht aan besteden dankzij een beurs van het Alexandre Suerman-programma van het UMC Utrecht.

Ik heb u willen laten zien dat we samen al veel stappen hebben gezet om diagnostiek en zorg voor patiënten met een stofwisselingsziekte te verbeteren. En dat er prachtige wegen voor ons liggen om nog veel verder te komen. Deze wegen lopen via innovatie en samenwerking.

De strategie van onze afdeling, Genetica, de geneticakliniek van de toekomst, wil alle mogelijkheden die ik net besproken heb in de praktijk brengen. De komende jaren is er veel te doen.

Nu wil ik nog wat woorden wijden aan de context waarbinnen ons werk zich afspeelt, een culturele context die belangrijk is om ons werk te kunnen doen.

Cultuur in de zorg

In JAMA stond recent een interessant opiniestuk, geschreven door Donald Berwick, voorheen korte tijd directeur van Centers for Medicare and Medicaid Services onder Obama. Berwick beschrijft in dit stuk drie culturele tijdperken in de westerse geneeskunde. Ik vind het belangrijk om hier aandacht aan te geven, omdat ik denk dat we kunnen leren uit het verleden om vorm te geven aan de toekomst.

Het eerste tijdperk begon ongeveer 2400 jaar geleden, toen de Griekse arts Hippocrates voor het eerst suggereerde dat er een natuurlijke oorzaak is voor ziekten. Daarvoor zocht men de oorzaak in boven-natuurlijke zaken, een straf van de goden. Er begon een lange periode van idealisme: geneeskunde is per definitie nobel. Geneeskunde beschikt over speciale kennis die niet toegankelijk is voor leken en is zelfregulerend. Beoefenaren van de geneeskunde hebben een hoge mate van professionele autonomie en hoeven geen verantwoording af te leggen. De maatschappij geeft hen het recht zelf te oordelen over de kwaliteit.

Dit veranderde toen onderzoekers zich gingen verdiepen in de geneeskunde en tegen een aantal grote problemen opliepen. Waarom was er zoveel variatie, waarom werden er zo veel fouten gemaakt? En waarom was er een grote onrechtvaardigheid met betrekking tot ras en sociale klasse? Hoe kon die nobele geneeskunde zo veel kwaad toestaan?

Dit besef maakte de weg vrij voor tijdperk twee, de huidige periode van standaardisatie, controle, verantwoording afleggen en marktdenken.

In het begin van mijn loopbaan, ik schetste de periode zojuist al even, werd gewerkt aan de introductie van een kwaliteitssysteem. Zoals veel laboratoria in Nederland werden de soms nog handgeschreven instructies omgeschreven naar SOPs, *standard operation procedures*. We moesten ons aanleren van alles te paraferen, zodat

kon worden achterhaald wie welke handelingen had verricht. Fouten gingen we vastleggen, en verbeteracties in gang zetten. Dit alles stuitte op weerstand. Veel mensen zagen het nut er niet van in. Maar als we nu terugkijken, dan denk ik dat de introductie van kwaliteitssystemen ons veel heeft gebracht. De medische laboratoria in Nederland zijn geaccrediteerd. We kunnen ervan uitgaan dat de kwaliteit van het werk goed wordt gecontroleerd, variatie wordt beperkt en van fouten wordt geleerd.

Maar de huidige cultuur van standaardisatie en verantwoording afleggen heeft ook een keerzijde. Eisen en normen worden steeds verder aangescherpt. We besteden steeds meer tijd, geld en energie aan het aantoonbaar maken van onze kwaliteit en uitbannen van toevalligheden.

Laat ik een voorbeeld geven. De nieuwste ISO-norm voor medische laboratoria vereist dat wij feedback van onze klanten, de artsen, vastleggen, dat we deze feedback periodiek evalueren, acties definiëren en vastleggen, deze acties uitvoeren en na afloop weer evalueren. Bij de jaarlijkse audits moeten wij dit hele proces aantoonbaar kunnen maken. Zo niet, dan volgt een afwijking die binnen drie maanden moet zijn opgelost. Natuurlijk vind ik het essentieel dat wij ons werk zo doen dat de patiënten, via de artsen, er optimaal mee worden geholpen. Daarom moeten wij dagelijks met onze aanvragers in gesprek zijn. Moeten we signalen serieus nemen en samen de zorg verbeteren, iedere dag een beetje. Maar deze zienswijze laat zich niet vangen onder het kopje “feedback verzamelen”, is niet aantoonbaar. Kwaliteit zit in het hart van de mensen, en niet in het afvinken van lijstjes.

Het is voor ons een grote uitdaging om ervoor te zorgen dat alle tijd en alle energie die wordt besteed aan het aantoonbaar maken van kwaliteit, niet ten koste gaat van innovatie. Want juist innovatie is de weg naar fundamenteel betere zorg en naar betere gezondheid.

Het is tijd voor tijdperk drie. Laten we het protectionisme uit tijdperk één uitbannen en het reductionisme uit tijdperk twee afzweren. In

tijdperk drie vertrouwen we meer op de intrinsieke motivatie van de mensen die werken in de zorg. We hebben een sterke focus op verbeteren en innoveren om te komen tot nog betere zorg. We gaan niet uit van onszelf - "Wat doe ik?"- maar van het geheel: "Wat draag ik bij?" We werken samen met onze collega's in Nederland en daarbuiten en zijn geen concurrenten van elkaar. En we luisteren naar de stem van de mensen die we dienen, onze patiënten, en leveren de best mogelijke zorg in nauw contact met hen.

De strategie van het UMC Utrecht, Connecting U, is voor ons de weg naar tijdperk drie. Het besluit van de raad van bestuur om deze leerstoel in de diagnostiek in te stellen, waarin onderzoek, innovatie en zorg samenkomen, is een mooie keuze in dit licht.

Hoewel sommige dingen snel veranderen, gaan andere heel langzaam. Over de hele wereld zijn vrouwen ondervertegenwoordigd in leiderschapsposities, ook in de academische instellingen. In de Nederlandse umc's is één op de vijf hoogleraren een vrouw. Dat is nog niet veel, ondervond ik, toen ik voor het eerst een ruimte gevuld met hoogleraren binnenliep. Ik zou het toejuichen als het aandeel vrouwen toeneemt. Dat betekent dat het potentieel aan talent beter wordt gebruikt. Ook is bekend dat teams met diversiteit betere beslissingen nemen.

Enkele jaren geleden heb ik een traject gevolgd voor vrouwelijk talent in het UMC Utrecht, het Elisabeth Steyn Parvé-programma. Hierin werd duidelijk dat het belangrijk is voor vrouwen om zich meer te profileren: kwaliteit wordt niet vanzelf gezien. De organisatie, en daarmee bedoel ik zowel de mannen als de vrouwen in de organisatie, moet zich realiseren dat vrouwelijk talent zich over het algemeen wat meer bescheiden uit. Gewoon goed zoeken, en benoemen. Wij zijn hier nu toch ook? Het Center for Molecular Medicine, waar mijn onderzoeksgroep deel van uitmaakt, heeft 50 procent vrouwelijke hoogleraren. Daar verstaat men de kunst van het vinden.

De leerstoel Diagnostiek van Genetische Metabole Ziekten: met veel hoop kijk ik naar de toekomst. We gaan een nieuw tijdperk in, zoals ik heb geschetst. Een nieuw cultureel tijdperk, van vertrouwen en samenwerking. En een nieuw technologisch tijdperk, met bijna onbegrensde mogelijkheden. Laten we samen alle mogelijkheden benutten. Er is hoop voor de patiënten, en we zullen hun hoop tot waarheid maken.

Dankwoord

Het is voor mij een eer deze leerstoel te mogen bezetten. Ik dank hiervoor het college van bestuur van de Universiteit Utrecht en de raad van bestuur van het UMC Utrecht. In het bijzonder wil ik de decaan, professor Frank Miedema, danken voor zijn visie dat ook diagnostiek en toegepast onderzoek een leerstoel verdienen.

Veel dank ben ik verschuldigd aan het MT van de Divisie Biomedische Genetica voor het instellen van de leerstoel. Professor Hans Bos, voorheen voorzitter van de divisie: dank voor je vertrouwen. Professor Nine Knoers, nu voorzitter van onze divisie: vanaf het moment dat je in Utrecht was, heb je je sterk gemaakt voor de metabole diagnostiek en voor mij. Dankjewel. Professor Edwin Cuppen, voorzitter van het Center for Molecular Medicine: dank voor je duidelijke visie en de inspirerende manier waarop je het CMM vormgeeft.

Het MT van de afdeling Genetica, naast professor Nine Knoers ook drs. Carla van der Sijs, professor Hans Kristian Ploos van Amstel, dr. Gijs van Haaften, dr. Margreet Ausems en Annette Fijn van Draat: het is mooi om samen te werken om verder te komen.

De sectie Metabole Diagnostiek. Wie begrijpt ons, als we zeggen: eerst de post doen, dan de VLA's, olies, orgjes en gaggen meten, daarna stapelen, de bak leegtikken en overschieten?

De stafleden diagnostiek van de sectie Metabole Diagnostiek: dr. Monique de Sain, dr. Berthil Prinsen, dr. Jaap van Doorn en dr. Judith Jans. Jullie zijn collegiaal, ambitieus en hebben hart voor de patiënt. Ieder met een eigen profiel: Monique de neonatale screening, Berthil ICT en kwaliteitszorg en Jaap het onderwijs. En Judith: bij al het mooie onderzoek waarover ik vandaag heb verteld, speel jij een onmisbare rol. Samen zetten we de koers uit.

Marcel Dasselaar, laboratoriummanager en Arno Smit, stafadviseur kwaliteit. Ik vind het een groot plezier om met jullie samen te werken.

Alle medewerkers van de diagnostiek en onderzoek die met grote inzet en professionaliteit er dagelijks voor zorgen dat we betrouwbare resultaten afleveren en elke dag weer een beetje beter worden. De bio-informatici, Mia Pras en Marcel Willemsen. Door het toepassen van bio-informatica en statistiek slaan jullie de brug tussen de analytische chemie en de biochemie. Samen worden we steeds wijzer.

De kinderartsen metabole ziekten: dr. Gepke Visser, dr. Peter van Hasselt, dr. Sabine Fuchs en dr. Saskia van der Crabben, met wie we intensief samenwerken in diagnostiek en onderzoek. Gepke Visser, dank voor je grote inzet om een expertisecentrum metabole ziekten te worden, en op Europees niveau deel te nemen aan een referentienetwerk.

Professor Boudewijn Burgering, dank je voor je brede en creatieve blik en voor de goede samenwerking. Dr. Gijs van Haften, ik hoop dat we samen nog veel nieuwe ziekten zullen ontdekken.

Professor Marieke Schuurmans en Inge de Wit dank ik voor hun steun onderweg. Arda Buisman, Ike Smitskamp, Hedwig Neggers en Luuk Heijnders dank ik voor hun onmisbare bijdragen aan deze oratie.

En dan het thuisfront, van het grootste belang:

Mijn lieve ouders, die mij altijd hebben aangemoedigd en gesteund. Ik vind het fantastisch dat we nog steeds zo veel samen kunnen delen. Dank ook aan mijn schoonouders die altijd klaar stonden om te helpen en om op de kleinkinderen te passen. Fijn dat mijn familie hier vandaag is, deels van heel ver of met veel moeite hier gekomen.

Lieve Pieter, wij hebben elkaar 25 jaar geleden in het AZU leren kennen, op het lab en in de koude kamer van “lab specieel”. Toen al waren we een goed team. Na een jarenlange vriendschap sprong ineens een vonkje over en het vuur gaat nooit meer uit. Toen we trouwden kreeg ik een prachtige bonus: Emma en Julius. Daarna werd ons geluk compleet met de geboorte van Hannah en Quinten. Hoe mooi kan het leven zijn.

Ik heb gezegd.

Colofon

Vormgeving en opmaak

Multimedia, UMC Utrecht

Drukwerk

Drukkerij Libertas Pascal, Utrecht

Uitgave

UMC Utrecht, december 2016