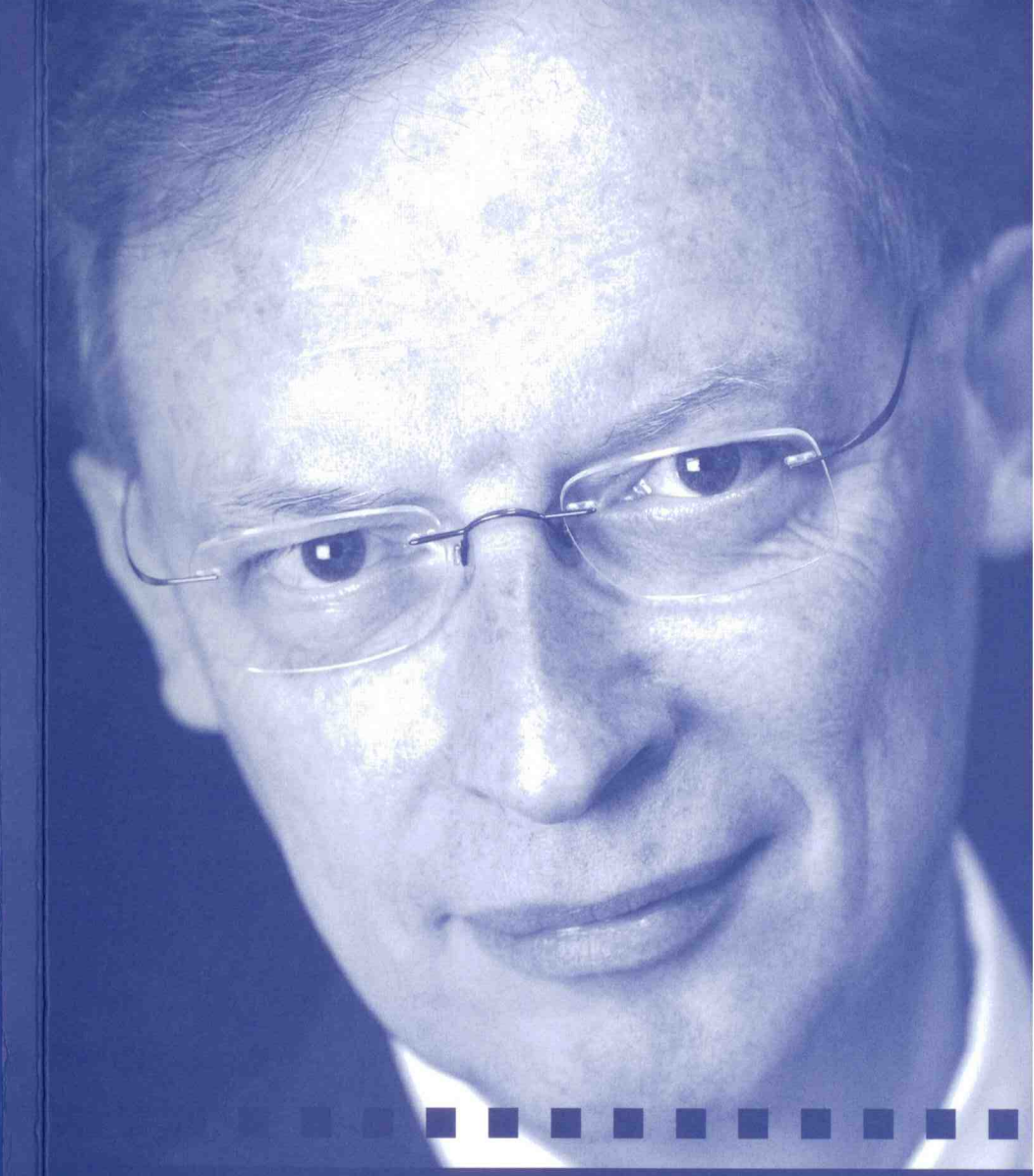
Deze publicatie betreft een oratie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

ISBN 90-77906-08-8

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Klinische chemie:

Van Labstraat naar Zorgpad

Jan Lindemans

Oplage 1500
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

ISBN 90-77906-08-8

© Jan Lindemans, oratiereeks Erasmus MC
9 september 2005

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

Klinische chemie:

Van Labstraat naar Zorgpad

REDE

In verkorte vorm uitgesproken bij
de aanvaarding van het ambt van
gewoon hoogleraar in de Klinische Chemie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam,
op 9 september 2005

door

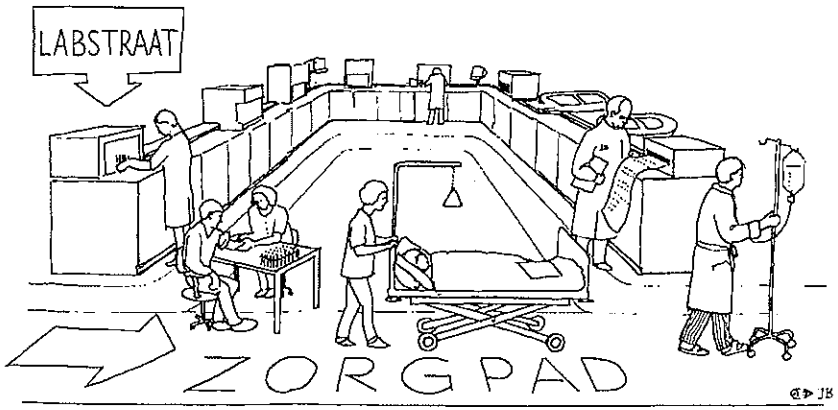
Jan Lindemans

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de voorzitter,
Mijne Heren leden van het College van Bestuur van de Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Mevrouw, Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Dames en heren, medewerkers van de afdeling klinische chemie,
Zeer gewaardeerde familie, collega's, studenten en overige toehoorders,

Inleiding

Klinische chemie heeft betrekking op het verband tussen ziekte en de samenstelling en eigenschappen van lichaamsvloeistoffen als bloed, urine of hersenvloeistof. Voor de patiënt onderzoekt het klinisch chemisch laboratorium welke afwijkingen er in zijn of haar bloed voorkomen om de diagnose van zijn ziekte of afwijking te helpen stellen. Klinisch chemisch wetenschappelijk onderzoek gaat meestal uit van een ziektebeeld en zoekt kenmerkende veranderingen in de samenstelling of eigenschappen van het bloed waarmee diagnostiek, behandeling of prognose van ziekte kunnen worden geholpen.

De titel van mijn oratie: "van labstraat naar zorgpad", beoogt aan te geven dat klinische chemie zich niet in het isolement van het laboratorium afspeelt. Het vakgebied ontleent zijn bestaansrecht aan de mate waarin het laboratorium, de labstraat, er in slaagt de gevraagde ondersteuning te bieden aan de patiëntenzorg, het zorgpad. Optimaal betekent in dit verband een verrichtingenpakket dat in samenstelling, kwaliteit en logistiek perfect is afgestemd op diagnostiek en behandeling in de kliniek. Dat is geen statisch gegeven maar vraagt om voortdurende verkenning zowel van de behoeften in de kliniek als van nieuwe analytische en diagnostische mogelijkheden op de markt: de klinisch chemicus als makelaar van wetenschap en techniek ten behoeve van patiënt en arts.



Figuur 1

Resultaat van diagnostisch laboratoriumonderzoek dient als bruikbare informatie tijdig en begrijpelijk voor de behandelaar op het zorgpad beschikbaar te zijn. Dat "bruikbaar" en "tijdig" in dit verband niet voor iedereen een vanzelfsprekend duo vormen blijkt uit de volgende anekdote. Enkele jaren geleden werd ik via onze afdeling communicatie gebeld door een journalist van het televisieprogramma "Willem Wever". In dit programma kunnen kinderen vragen stellen over alles wat je als kind maar zou willen weten. De journalist vroeg mij of ik antwoord kon geven op een vraag van een jongen van 7 jaar met suikerziekte. De vraag luidde: *"hoe kan het toch dat, als ik thuis mijn bloedsuikermeter gebruik, ik binnen enkele minuten het resultaat op het schermpje kan aflezen en als ik voor controle naar het ziekenhuis moet, de uitslag van datzelfde onderzoekje pas na een week is op te vragen?"*

Omdat de vragensteller zijn eigen glucosemeting vast gebruikt om dieet of insulinedosering bij te stellen, zou de achterliggende vraag kunnen zijn "wat heb je na een week nog aan die uitslag?". Het verhaal vermeldt niet of de vragensteller bij het Erasmus MC onder behandeling was, maar dat doet er nu ook niet toe. Hier valt om te beginnen uit te leren, dat de patiënt, net als zijn dokter, verwacht dat laboratoriumonderzoek niet alleen juiste en bruikbare informatie oplevert maar dat het resultaat ook bekend is binnen een termijn dat het nog gebruikt kan worden om een behandeling bij te sturen, zoals in dit geval insulinetoediening of koolhydraatinname.

Mijn antwoord luidde dat wij in het laboratorium ongeveer hetzelfde onderzoek doen en dat dit ongeveer 20 minuten kost. De uitslag is door de transporttijd van het bloedmonster naar het laboratorium en administratieve rompslomp ongeveer één uur later voor de dokter beschikbaar maar die is ondertussen een paar patiënten verder dus wordt de patiënt naar huis gestuurd met de mededeling om over een week nog eens te bellen. Er zijn soms ook onderzoeken aangevraagd die wat meer tijd vergen dan een glucosemeting. Het laboratorium zou een alarmerende testuitslag uiteraard wél direct onder de aandacht van de behandelaar brengen zodat deze direct contact met de patiënt kan opnemen. Geen bericht in deze situatie is dus doorgaans goed bericht.

De zorgplektest

Wat voor de patiënt handig is: direct thuis zijn eigen therapie aanpassen op geleide van een testuitslag, is onder bepaalde omstandigheden ook praktisch in het zorgproces.

Het is dus niet verwonderlijk dat niet alleen voor de handige diabeet, maar ook voor de vanzelfsprekend handige verpleegkundige de zelftest in zwang is geraakt. Voor een zelftest, uitgevoerd in een zorgsituatie door een verpleegkundige of een dokter, is de term Point-of-Care Test uitgevonden, in goed Nederlands vertaald: " Zorgplektest". In prikkamer of aan het bed wordt gebruik gemaakt van kleine metertjes of losse teststrips om snel de bloedsuikerconcentratie te meten, zwangerschap vast te stellen, of eiwit in urine aan te tonen. Op de Intensive Care's staan complete analysesystemen waarop direct pH, zuurstof, koolzuur, elektrolyten, glucose en lactaat in bloed kunnen worden gemeten. Deze apparatuur wordt door de klinische chemie geïnstalleerd en onderhouden, de medewerkers van de IC worden door ons getraind en wij houden de kwalitéitscontrole in de gaten.

De kwaliteit van deze apparatuur is zodanig dat de "lab-leek" goed in staat is een betrouwbaar resultaat te produceren. Een lastig punt was lang de vastlegging van deze resultaten in het patiëntendossier. Dankzij onze IT-specialisten beschikken wij nu over koppelingssoftware waarmee de meeste van deze apparaten direct online hun resultaten aan de elektronische database doorgeven. In het Erasmus MC staan nu zeven bloedgasanalysers op vijf IC's geïnstalleerd en verspreid over het gehele ziekenhuis worden circa 30 bloedsuikermeters gebruikt onder ons beheer. Van de bloedgasanalysers kan bovendien vanuit het laboratorium het correct functioneren van de apparatuur real time worden gevolgd en, als daar aanleiding toe is, kan deze op afstand worden uitgeschakeld.

Over de laatste 4 jaar is als resultaat van deze ontwikkelingen het aantal geregistreerde Zorgplektest-metingen gestegen tot ca.10 000 per maand: dus uít de labstraat náár het zorgpad.

In het kader van de voorbereidingen van de nieuwbouw van het Erasmus MC is mij eens de vraag voorgelegd of niet vóór het gereedkomen van de nieuwbouw ook de overige klinisch chemische bepalingen op deze manier aan het zorgpad zelf zouden worden uitgevoerd. Onder zorgpad versta ik dan het hele traject dat de patiënt van opname tot ontslag voor zijn behandeling aflegt. Nu bedraagt het aantal verschillende bepalingen dat op de zorgplek kan worden uitgevoerd ongeveer 20 en komt het aantal bepalingsmogelijkheden van het centrale laboratorium in de buurt van de 300. Op grond daarvan zie ik voor de komende tien jaar en verder nog steeds een belangrijke rol voor het laboratorium weggelegd. De vraag is wel gerechtvaardigd waar de grens van soort en aantal bepalingen, dat langs het zorgpad gaat worden uitgevoerd, dan wél ligt. Zorgplektesten zijn duur, althans veel duurder dan de vergelijkbare laboratoriumbepalingen. De opbrengst moet komen van de mogelijkheid het zorgproces efficiënter in te richten. De dokter of verpleegkundige bespaart tijd doordat met de snel beschikbare uitslag de patiënt eerder de juiste behandeling kan krijgen of eerder kan worden ontslagen. Op dit moment zijn dergelijke calculaties nauwelijks uitvoerbaar bij gebrek aan adequate gegevens, maar onderzoek daarnaar is zeker zinvol. Voor veel bepalingen geldt dat snellere beschikbaarheid niet leidt tot snellere of efficiëntere behandeling. In die situaties betekent een zorgplektest alleen overdracht van werk van analisten naar verpleegkundigen en daar worden beide niet gelukkiger van. Reëel effect op het zorgproces dient dus de maatstaf te zijn waarlangs keuzes voor of tegen zorgplektesten dienen te worden afgemeten.

Historisch perspectief

De verplaatsing van diagnostiek vanuit het laboratorium naar het zorgpad is ook in historisch perspectief interessant. Immers, eeuwenlang beperkte zich klinische chemie, als je daarvan al zou willen spreken, tot de uroscopie: het bekijken, ruiken en proeven van urine in een speciaal daarvoor ontworpen bokaal, de matula. Dit vond plaats aan het bed van de patiënt. Over deze praktijk was al voor de jaartelling geschreven door Hippocrates en in de 16e eeuw door de alchemist Paracelsus, bij wie Erasmus nog om medisch advies ging tijdens een verblijf in Bazel[1]. Tot in de loop van de 19e eeuw is diagnostisch onderzoek beperkt gebleven tot de urine. Pas in het begin van de 20ste eeuw breidde het werkterrein zich uit tot het bloed en ontstonden echte ziekenhuislaboratoria. Het laboratorium van het oude Coolsingel ziekenhuis was in die tijd een lichtend voorbeeld van deze nieuwe ontwikkeling. Zo vormde zich ook geleidelijk een groep specialisten in laboratoriumdiagnostiek en dit leidde in 1947 tot de oprichting van de Vereniging van klinisch chemici en chemisch klinici, een jaar later omgedoopt in Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie.

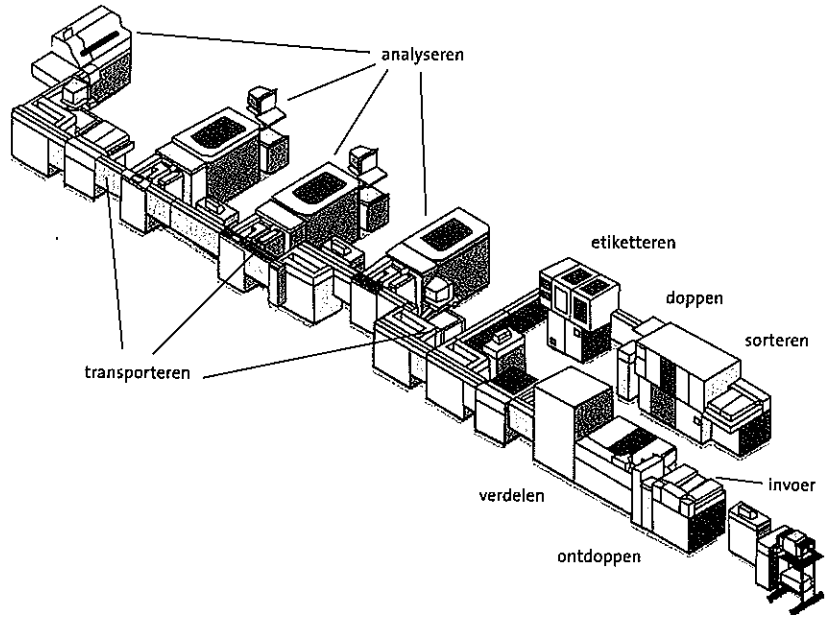
Hippocrates was overigens niet de eerste die over urinediagnostiek schreef. Op een papyrusrol uit de 13e/14e eeuw voor Christus treffen we al een voorschrift aan van een test om zwangerschap aan te tonen. Deze berustte op stimulering van de ontkieming van tarwe door de zwangerschapshormonen in de urine van de zwangere vrouw. Deze papyrusrollen, bekend onder de aanduiding Berlin199 Papyri, worden bewaard in het archeologisch museum in Berlijn; je kunt zeggen een S.O.P. avant la lettre. Het aardige is dat deze proef in de moderne tijd is getest en nog wel door een dr.Kruisinga, arts te Gorssel in Gelderland. Hij beschrijft in de Geneeskundige Gids van 1953 hoe hij getracht heeft de oorspronkelijke test zo getrouw mogelijk na te doen en ook gebruik maakte van het door Organon uit de urine van zwangere vrouwen geïsoleerde Pregnyl [2]. Zijn conclusie uit de experimenten was dat tarwekorrels met urine van zwangeren beslist beter ontkiemden dan met urine van niet-zwangeren, maar dat dit verschil niet spectaculair was. Hij hield in zijn conclusie nog een slag om de arm omdat het door hem gebruikte tarweras beslist anders was dan het oud-Egyptische Osiris-ras.

De zelftest

Ik keer nog even terug naar mijn anekdote: de vragensteller was kennelijk één van de 175 000 bezitters van een eigen glucosemeter in Nederland waar één op de drie diabetici een dergelijke meter bezit. Een heel klein druppeltje bloed volstaat om het reactievlakje op een teststrip te vullen en in korte tijd wordt het glucosegehalte op het schermpje gepresenteerd. De omzet aan strips in Nederland bedraagt ongeveer 80 miljoen Euro; een megamarkt dus, maar wel één die de patiënt in harmonie met zijn behandelaar veel steun geeft in het zelfmanagement van zijn ziekte. In Nederland zijn ook nog ongeveer 11 000 patiënten die van een mobiele stollingsmeter gebruik maken ter ondersteuning van hun antistollingstherapie. Het is echter niet gebleven bij deze twee. De markt kende al de zwangerschapstest en is nog uitgebreid met een totaal cholesteroltest, een HDL-cholesteroltest, een PSA-test, een HIV-test, een test voor het onderscheid tussen urine en vruchtwater, een test op het aantonen van bloed in feces en mogelijk nog andere, allemaal bij de drogist te koop, via het Internet te bestellen en thuis te laten bezorgen. Dit verandert niet zozeer het werk van de klinisch chemicus als wel dat van de arts. Die krijgt patiënten op zijn spreekuur die zelfstandig met klinisch-chemische diagnostiek aan de gang zijn gegaan en de resultaten daarvan mogelijk niet goed kunnen inschatten. Een enkel laboratorium in Nederland heeft op die behoefte in de bevolking ingespeeld door onder bepaalde voorwaarden directe aanvragen voor laboratoriumonderzoek van patiënten in behandeling te nemen. Dit is zeker nog controversieel maar het voordeel is wel dat het onderzoek zelf op kwalitatief verantwoorde wijze wordt uitgevoerd.

Automatisering en integratie

Waar komt de term Labstraat vandaan? In 1997 hebben zowel het Leids Universitair medisch centrum als het Erasmus MC, als eerste in Europa, besloten om de stap naar totale laboratoriumautomatisering te zetten door de installatie van een Clinical Laboratory Automation System.



Figuur 2. Clinical laboratory automation system.

Dit voor Japan al langer bestaande, maar voor de rest van de wereld nog betrekkelijk nieuwe concept ging uit van onderlinge verbinding van een reeks van analyse-instrumenten door middel van een monstertransportband, waardoor een eenmaal ingebracht rek met monsterbuizen verder zonder tussenkomst van een analist zijn weg vervolgt langs de apparaten, tegelijkertijd ook nog materiaal afsplitsend en sorterend voor onderzoek buiten dit systeem. De omvang van de opstelling gaf aanleiding om hiervoor de term labstraat te hanteren. Een soortgelijk systeem is ook geïnstalleerd voor het hematologisch onderzoek. Dankzij deze geïntegreerde systemen zijn wij in staat om voor 95% van onze aanvragen het resultaat binnen anderhalf uur beschikbaar te hebben. Hiermee voldoen we aan onze doelstelling dat laboratoriumdiagnostiek zo min mogelijk vertraging langs het zorgpad moet veroorzaken. Bijkomende voordelen van het systeem zijn vermindering van het fysieke contact van de analisten met mogelijk infectieus patiëntenmateriaal en verkleining van de kans op monsterverwisseling.

Deze innovatieve stappen van Leiden en Rotterdam hebben, aanvankelijk schoorvoetend, anderen over de drempel geholpen. Van een volgende generatie staan inmiddels 36 analysesystemen geïnstalleerd waarvan 7 inclusief preanalytische module. Op het Europese klinische chemie congres in Glasgow dit voorjaar lieten vrijwel alle grote fabrikanten vormen van geïntegreerde pre-analytische en analytische systemen zien. De testmenu's van dit type systemen breiden zich nog steeds uit terwijl de apparatuur zelf steeds compacter wordt. Bij de inrichting van het laboratorium in de nieuwbouw zal de huidige apparatuur aan vervanging toe zijn en ontstaan voor het Erasmus MC nieuwe kansen op verdergaande integratie van diagnostische testen van verschillende laboratoriumdisciplines.

Van onderzoek naar diagnostiek

In het begin van deze oratie heb ik aangegeven dat klinisch chemisch onderzoek bijdraagt tot het stellen van een diagnose of het bijsturen van een behandeling. Een steeds groter aandeel van ons werk heeft betrekking op het schatten van het risico op het voor het eerst of opnieuw optreden van een ziekte. Daaronder valt ook ons onderzoek naar oorzaak en effecten van een verhoogd plasma homocysteïne. Milde hyperhomocysteïnemie is niet diagnostisch voor een bepaalde ziekte, maar houdt wel verband met een verhoogd risico op het krijgen van verschillende ziekten zoals hartinfarct of beroerte.

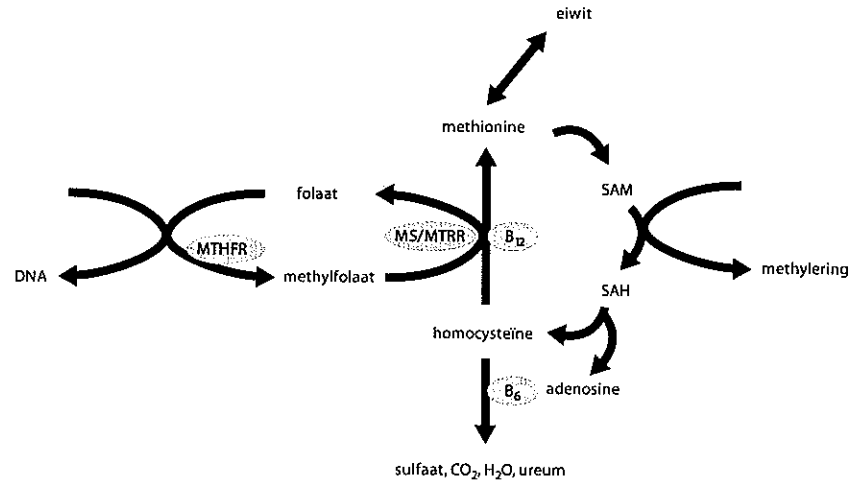
Homocysteïne

Ons laboratorium doet al vele jaren onderzoek naar de stofwisseling van vitamine B12, foliumzuur en homocysteïne en blijkt daarmee in de voetsporen te zijn getreden van één van de wegbereiders van onze medische faculteit, namelijk prof.dr.W.J.Bruins Slot die in zijn oratie op 1 mei 1959 bij de aanvaarding van het buitengewoon hoogleraarschap in de inwendige geneeskunde ten behoeve van de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs in Rotterdam, uitgebreid stilstond bij de ziekte pernicieuze anemie en de behandeling daarvan met vitamine B12. Hematologische effecten van vitamine B12-tekort hadden ook de speciale belangstelling van de hematoloog prof. Johan Abels, die vervolgens mij aantrok om op dit gebied biochemisch georiënteerd onderzoek op te zetten. Ik heb die lijn voortgezet binnen de klinische chemie, sinds een aantal jaren samen met dr. Robert de Jonge. Wij hebben het accent gelegd op hyperhomocysteïnemie dat begin 90er jaren sterk de aandacht ging trekken vanwege een kennelijke associatie, niet alleen met myocardinfarct en beroerte, maar ook met diep-veneuze trombose, aangeboren afwijkingen als spina bifida en schizis, osteoporose en neurologische ziekten als dementie, schizofrenie en depressie.

Hoe hyperhomocysteïnemie ontstaat, kunnen we aflezen uit het schema van de stofwisseling, getoond in figuur 3. Vanuit de voeding nemen wij het essentiële aminozuur methionine op. Dit wordt in ons lichaam direct gebruikt in de eiwitsynthese of het wordt omgezet in de geactiveerde vorm S-adenosylmethionine ofwel SAM.

SAM is de voornaamste methyldonor in het lichaam die zijn methylgroep afstaat aan o.a. DNA, eiwitten, lipiden en hormonen. SAM ontdaan van zijn methylgroep, noemen we adenosylhomocysteïne (SAH). Dit wordt gesplitst in homocysteïne en adenosine. Homocysteïne kan vervolgens twee wegen inslaan: de weg van hergebruik waarlangs het weer wordt omgezet in methionine, of het transsulfureringspad waarlangs het overschot aan homocysteïne stapsgewijs wordt afgebroken tot water, ureum, CO2 en sulfaat.

De onderlinge verhoudingen in concentraties van al deze stoffen wordt bepaald door de bij deze reacties betrokken enzymen en vitaminen. Foliumzuur en vitamine B12 zijn betrokken bij de remethylering en vitamine B6 is essentieel voor de transsulfurering. Tekorten aan één of meer van deze vitaminen en verminderde activiteit van één of



Figuur 3

meer van de enzymen kunnen leiden tot ophoping van homocysteïne in de weefsels en in het bloed.

Bij de remethylering van homocysteïne tot methionine wordt tegelijkertijd foliumzuur, dat als methylfolaat vanuit de bloedbaan in de cel terecht komt, juist van zijn methylgroep bevrijd. Dat is nodig om foliumzuur op zijn beurt een rol te kunnen laten spelen in de synthese van purines en pyrimidines, de bouwstenen van DNA en RNA.

Voor de schadelijke effecten van een te hoge homocysteïneconcentratie bestaan vele theorieën, samengevat in tabel 1.

Voor de patiënt is vooral van belang of het risico op het krijgen van één van de eerder genoemde aandoeningen kan worden voorkomen door het homocysteïnegehalte van het bloed te verlagen. Extra inname van foliumzuur leidt vrijwel altijd tot een lager homocysteïne. Ter voorkoming van het optreden van spina bifida hebben veel landen, maar niet Nederland, besloten om extra foliumzuur aan essentiële voedingsmiddelen toe te voegen. In de Verenigde Staten heeft dat geleid tot een 25% daling in het vóórkomen van open ruggetjes en mogelijk tot enige daling in het vóórkomen van myocardinfarct. Er lopen nu verschillende interventietrials waarin inname van extra foliumzuur centraal staat, maar daaruit kunnen nog geen concrete conclusies over de werkzaamheid op hart- en vaatziekten worden getrokken. Over effectiviteit bij de overige genoemde aandoeningen is nog minder bekend.

Ondertussen gaat het onderzoek naar oorzaak en gevolg van hyperhomocysteïnemie door in de hoop daaruit duidelijker aanwijzingen voor het nut van diagnostiek en het

Hypothesen voor de schadelijke werking van homocysteïne:

- Direct toxisch effect door vorming van zwavelbruggen met actieve centra in enzymen en receptoren
- Indirect toxisch effect als gevolg van vorming van schadelijke zuurstofradicalen bij het ontstaan van zwavelbruggen met homocysteïne
- Verminderde werking van de vaatverwijder NO als gevolg van versnelde afbraak door homocysteïne
- Verminderde productie van NO door ontkoppeling van endotheliaal NO-synthase bij verminderde beschikbaarheid van tetrahydrobiopterine
- Stimulering van de vorming van asymmetrisch demethylarginine (ADMA) dat op zijn beurt de synthese van NO belemmert.
- Indirect toxisch effect door remming van de omzetting van SAH in homocysteïne en adenosine met als secundaire gevolgen:
  - Verminderde productie van het vaatverwijdende adenosine
  - Remming van de methylering van DNA en eiwitten door SAM.

Tabel 1.

effect van therapie te kunnen opmaken. Onze eigen bijdrage daaraan is gespreid over verschillende ziektebeelden.

Samen met de interniste dr. Willy Visser, hebben wij gekeken naar het vóórkomen van hyperhomocysteïnemie bij patiënten die een pre-eclampsie hadden doorgemaakt. In deze patiëntengroep bleek het homocysteïnegehalte inderdaad verhoogd, zelfs drie maanden na afloop van de zwangerschap, maar de hoogte van het homocysteïne in het bloed voorspelde niet hoe hoog de kans op herhaling was bij een volgende zwangerschap. Hyperhomocysteïnemie tijdens en na pre-eclampsie lijkt ook daarom meer een gevolg van de ziekte dan de oorzaak daarvan.

Onderzoek bij ouderen uit de ERGO-populatie in samenwerking met prof. Huib Pols en dr. André Uitterlinden, toonde aan dat een verhoogd homocysteïne in verband staat met een groter risico op botbreuk[3]. Omdat osteoporose en botbreuk veel voorkomende problemen zijn bij ouderen, is het van groot maatschappelijk belang om vast te stellen of inname van meer foliumzuur of vitamine B12 het aantal botbreuken bij bejaarden zou kunnen verminderen. In vervolgonderzoek willen wij daarom verder uitzoeken op welke wijze dit effect tot stand komt en welke factoren daarin een rol spelen.

Pathologische effecten van hyperhomocysteïnemie treden waarschijnlijk pas op als die toestand langere tijd, misschien zelfs wel vele jaren, bestaat. Het meeste experimentele onderzoek is kortdurend en er wordt gewerkt met onfysiologisch hoge homocysteïneconcentraties. In een bepaalde diagnostische test, de methioninebelastingstest, wordt bij patiënten onderzocht of zij een afwijkend homocysteïnemetabolisme hebben. Daarbij treden kortdurend, sterk verhoogde homocysteïneconcentraties op. Wij wilden weten of daarbij aanwijzingen voor het

werkingsmechanisme konden worden gevonden en of die hoge concentraties niet ook schadelijke effecten op de patiënt zouden kunnen hebben. Daartoe is bij ongeveer 50 patiënten het RNA-expressieprofiel van de circulerende monocyten bestudeerd bij de start van de proef en op de piekwaarde van de homocysteïnecurve. Uit onze nog voorlopige resultaten blijkt dat dergelijke korte termijn effecten maar zeer beperkt optreden, hoewel ze wel beschreven zijn voor in vitro-celkweek experimenten. Evenmin hebben wij tijdens de periode van verhoogd homocysteïne een effect op de concentratie circulerende adhesiefactoren V-CAM en MCP-1 kunnen waarnemen. Hieruit concluderen wij dat kortdurende hyperhomocysteïnemie waarschijnlijk slechts geringe effecten op vaatwand en bloedcellen teweegbrengt en dat dus ook de tijdelijke hyperhomocysteïnemie in de methionine belastingstest geen nadelige effecten voor de patiënt heeft.

Hyperhomocysteïnemie kan ook worden veroorzaakt door verminderde activiteit van één of meer van de betrokken enzymen en in ons onderzoek richten wij ons daarom ook op polymorfismen in de genen die coderen voor die enzymen. Polymorfismen zijn genetische varianten die bij tenminste één op de honderd individuen in een bevolkingsgroep voorkomen. Zij hebben doorgaans gematigde effecten op de enzymactiviteit. In het homocysteïne-metabolisme is het 677 C>T polymorfisme in het enzym MTHFR het meest bekend als factor in het ontstaan van hyperhomocysteïnemie. Deze variant komt in Nederland voor met een genfrequentie van ongeveer 33%. De 6-8% homozygoten hebben een thermolabiel MTHFR waarvan de gemiddelde activiteit slechts 30% van normaal is. Mensen met dit genotype hebben meer foliumzuur nodig om een verhoogd homocysteïne te voorkomen. Daarbij speelt ook vitamine B2 of riboflavine nog een belangrijke rol. De overige in ons onderzoek onderzochte polymorfismen zijn opgenomen in tabel 2.

metabolisme	Polymorfismen			
foliumzuur	*MTHFR 677C>T; 1298A>C*	SHMT1 1420C>T; MTHFD1 1958G>A	TS 2R3R	RFC 80G>A
homocysteine	MTR 2756A>G	CBS 9276G>A; 919 G>A, 844inS68/ 833T>C		AMPD1 34C>T
Vitamine B12	*MTRR 66A>G*	*TCN 779C>G*		

* De cursiefgedrukte enzymen in deze tabel hebben in ons onderzoek de sterkste associaties met hyperhomocysteïnemie en verschillende klinische afwijkingen getoond.

Tabel 2

Uiteindelijk moet dit onderzoek leiden tot het vaststellen van genotypecombinaties waarvoor een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperhomocysteïnemie en daarmee samenhangende aandoeningen bestaat. Analyse daarvan bij de individuele patiënt kan aanleiding zijn voor specifieke therapiekeuzes.

Eén van de interessantere theorieën over de werking van hyperhomocysteïnemie gaat uit van een verstoring van het methyleringsproces, met name in het DNA. Verminderde DNA-methylering wordt verantwoordelijk geacht voor disregulatie van genfunctie, met als één van de mogelijke gevolgen een verhoogd risico op maligniteit. Mogelijk ligt hier ook een verband met de gestoorde celregulatie die als oorzaak wordt gezien van het ontstaan van aangeboren afwijkingen. De beste maat voor beoordeling van de methyleringscapaciteit is momenteel de verhouding SAM/SAH. Meting van de SAM/SAH verhouding kan van groot belang zijn voor het onderzoek van Dr.Regine Steegers naar oorzaken van aangeboren anatomische afwijkingen, voor het onderzoek naar de hyperhomocysteïnemie bij chronische myeloide leukemie van de hematoloog Dr. Tom Vlasveld en voor onderzoek naar de relatie tussen hyperhomocysteïnemie en maligniteit. Om die complexe metingen in eigen beheer te kunnen uitvoeren, hebben wij besloten om, samen met de Apotheek van het Erasmus MC, een Tandem-MS massaspectrometer aan te schaffen.

Op grond van het effect van de eerder genoemde polymorfismen op het homocysteïnegehalte, kan verwacht worden dat ook de effectiviteit en toxiciteit van de antifolaat methotrexaat of MTX door deze polymorfismen worden beïnvloed. MTX wordt als cytostaticum van het eerste uur nog steeds gebruikt o.a. bij de behandeling van leukemie op de kinderleeftijd, maar is ook een veel toegepaste medicatie bij reuma. Het effect berust op blokkade van foliumzuur-afhankelijke enzymen. In samenwerking met de afdeling kindergeneeskunde-hematologie van het Erasmus MC en de afdelingen pediatrische hematologie/oncologie en medische oncologie van het VU medisch centrum hebben wij vastgesteld dat er een duidelijk verband is tussen de gevoeligheid van leukemiecellen van individuele patiënten voor MTX en specifieke polymorfismen in de enzymen van het foliumzuurmetabolisme[4]. Voorlopige resultaten van onderzoek aan patiënten met reuma in samenwerking met Prof. Mieke Hazes van onze afdeling reumatologie en met de afdelingen reumatologie en ziekenhuisfarmacie van het LUMC en het VUmc, wijzen in dezelfde richting. Daarmee komt het perspectief in beeld om op basis van het polymorfismeprofiel van een individuele patiënt te voorspellen hoe die op een MTX-behandeling zal reageren, en om daar consequenties voor therapiekeuze of het doseringsschema aan te verbinden.

Farmacogenetica

Met dit laatste onderwerp sluiten we naadloos aan bij het tweede thema van onderzoek van de afdeling klinische chemie, de farmacogenetica, geleid door dr.Ron van Schaik. Kern van de vraagstelling is hier of door analyse van de genetische

constitutie van het individu, in het bijzonder ten aanzien van de enzymen die in het lichaam verantwoordelijk zijn voor transport en metabolisme van geneesmiddelen, de effectiviteit van geneesmiddelen kan worden bevorderd en de toxiciteit kan worden verminderd. Dat is precies wat ik hierboven heb beschreven voor Methotrexaat, maar in vergelijkbare zin is er een lange lijst van geneesmiddelen te noemen waarvan de kinetiek sterk wordt bepaald door één of enkele genetische factoren. Een bekend voorbeeld is de orale antistollingsbehandeling. De optimale dosering om het beoogde effect te bereiken wordt bepaald op geleide van de uitkomst van een stollingsbepaling, met de zogenaamde INR als uitkomstmaat. Een therapeutische verlenging van de stollingstijd tot 2,5 INR vraagt voor elke patiënt om een individueel bepaald dosisschema. Reden daarvoor is o.a. de variatie in activiteit van het enzym Cytochroom 2C9 in de lever. In de bevolking komen, naast individuen met de gemiddelde enzymactiviteit, ook personen voor die vrijwel geen enzymactiviteit in de lever hebben en daardoor met een lagere dosis toekunnen. Individuen met een hogere activiteit hebben juist een hogere dosis nodig. In dit geval bepaalt het enzym hoe snel het actieve geneesmiddel wordt afgebroken. Bij andere geneesmiddelen ligt het juist andersom: het geneesmiddel zelf is niet effectief maar moet door het lichaam in een actief product worden omgezet. De activiteit van het benodigde enzym, in de meeste gevallen ook een cytochroom,

Geneesmiddel	CYP 1A2	2C9	2C19	2D6	3A4/5	TPMT
Amitriptyline			■	■		
Fenytoïne		■	■			
Atorvastatine					■	
Efavirenz					■	
Azathioprine						■
Tamoxifen				■	■	
Ibuprofen		■				
Omeprazol			■			
Metoprolol				■		
Tacrolimus					■	
Acenocoumarol		■				
Caffeïne	■					

Tabel 3

bepaalt daarmee sterk de effectiviteit van het betreffende geneesmiddel. Een bekend voorbeeld hiervan is de werking van codeïne in hoestdrank; bij de meeste personen onderdrukt codeïne de hoestprikkel dankzij omzetting in het actieve morfine; bij 7% van de mensen ontbreekt het cytochroom CYP2D6 en vindt die omzetting niet plaats. De hoestdrank heeft dan geen effect.

Sommige geneesmiddelen worden slechts door één specifiek enzym gemetaboliseerd, andere worden door verschillende cytochromen omgezet. Tabel 3 geeft een overzicht van de betrokkenheid van cytochromen, aangeduid als CYP met een letter-cijfer combinatie per subtype, bij de omzetting van een aantal min of meer bekende geneesmiddelen [5].

Naarmate de therapeutische index van een geneesmiddel smaller is, de risico's op toxiciteit groter, de behandeling kostbaarder en de effectiviteit vitaler voor de patiënt, neemt het belang van voorafgaande kennis over de geneesmiddel-metaboliserende enzymen toe. Het is mede daarom dat in ons onderzoek een sterk accent wordt gelegd op anti-kankermiddelen als azathioprine, irinotecan en tamoxifen, anti-virale middelen als Efavirenz en immunosuppressieve middelen als tacrolimus en cyclosporine[6,7]. Onderzocht wordt welke genetische polymorfismen klinische relevantie hebben. Behalve naar de cytochromen wordt ook gekeken naar polymorfismen in fase II-enzymen, transporter-eiwitten en receptoren. In totaal beschikt ons laboratorium inmiddels over testmethoden voor 110 polymorfismen in 30 verschillende genen. Tabel 4 laat zien in hoeveel verschillende vormen CYP2D6 en CYP2C19 alleen al niet voorkomen. Elke *-cijfer-combinatie staat voor een uniek identificeerbare variant.

Polymorfismen van Cytochroom P450

CYP2D6: *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *17, *35, *41, (-1584C>G)
CYP2C19: *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12

Tabel 4

Deze lijst kan gelegd worden naast een even indrukwekkende lijst van veel gebruikte geneesmiddelen die selectief door deze twee cytochromen worden omgezet. De firma Roche heeft daarom deze twee enzymen als eerste doelgebied gekozen voor de toepassing van zogenaamde DNA-chips. Het gaat hier om de Roche P450 AmpliChip, die dit voorjaar door de Amerikaanse FDA is goedgekeurd voor toepassing door artsen bij het bepalen van geneesmiddeldoseringen voor individuele patiënten. Deze chip analyseert tegelijkertijd alle 30 relevante genetische varianten van de twee cytochromen, CYP2D6 en CYP2C19. Op basis van het resultaat valt te voorspellen hoe een set van geneesmiddelen zich in de betreffende patiënt zal gedragen. Deze P450 AmpliChip wordt in ons laboratorium geëvalueerd ten aanzien van de effectiviteit van toepassing in de klinische praktijk

Voor de overige polymorfismen zijn wij nu nog aangewezen op de PCR-test waarmee elk polymorfisme afzonderlijk, maar gelukkig wel behoorlijk geautomatiseerd, kan worden

aangetoond. In uiteenlopende patiëntengroepen binnen verschillende specialismen als interne geneeskunde, kindergeneeskunde, kinderheelkunde, psychiatrie, cardiologie en medische oncologie, proberen wij in een samenwerkingsverband tussen behandelaar, klinisch farmacoloog, apotheker en klinisch chemicus de vraag te beantwoorden of voorafgaande kennis van het relevante genotype van de patiënt leidt tot een sneller en beter behandelingsresultaat. In diagnostische zin speuren we regelmatig naar een genetische verklaring van afwijkende geneesmiddelenkinetiek in individuele patiënten. Een gevonden polymorfisme kan dan reden zijn om type of dosis van behandeling voor die patiënt te wijzigen. In de wat verdere toekomst zullen de polymorfismen waarvan via dit soort onderzoek is gebleken dat zij relevant zijn voor therapiebeslissingen, waarschijnlijk ook in DNA-chips worden opgenomen.

Genomics

Ons laboratorium heeft vorig jaar, in het kader van een met de firma Affymetrix® gesloten samenwerkingsverband, geïnvesteerd in een systeem van Affymetrix voor de gelijktijdige analyse van niet 30 maar 10 000, 100 000 tot zelfs 500 000 SNP's ofwel Single Nucleotide Polymorphisms, in het totale genoom van het individu.

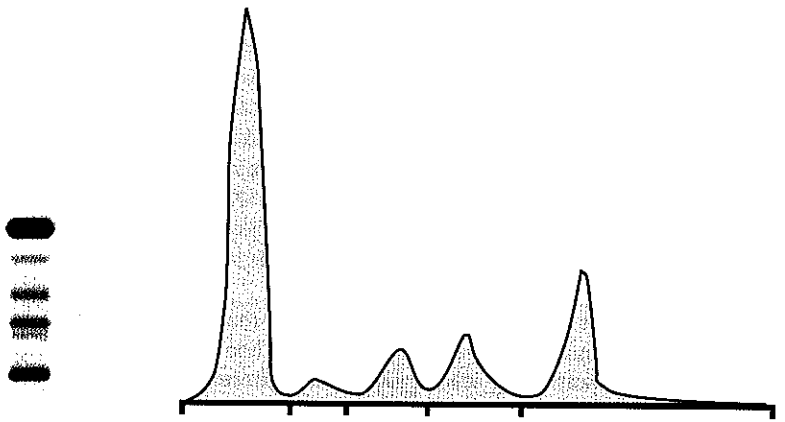
Het idee achter deze technologie is dat door het vinden van associaties tussen enerzijds een specifiek kenmerk of een speciale ziekte bij een grote groep personen en specifieke patronen van afwijkende SNP's in hun DNA, sneller de plek in het genoom gevonden wordt waar de erfelijke achtergrond van de waargenomen eigenschap of afwijking is te vinden. Het kan ook zijn dat een specifieke combinatie van SNP's sterk geassocieerd is met een bepaalde afwijking maar dat die niet direct leidt tot opsporing van het defect. Dan zou een dergelijk karakteristiek SNP-profiel toch informatieve waarde kunnen hebben bij de diagnostiek of behandelingskeuze. In de literatuur zijn al enkele resultaten van onderzoek met deze technologie verschenen [8,9].

U moet zich overigens nog niet verkijken op de uitvoerbaarheid van deze technologie in de labstraat of zelfs aan het zorgpad. Terugkijkend op hoe in het moleculair biologisch laboratorium van 10 jaar terug werd gewerkt en dat vergelijkend met de huidige mogelijkheden, is er een fantastische vooruitgang geboekt. Het is een klein wonder dat wij nu, zoveel mogelijk gebruik makend van geautomatiseerde processen, in 8 uur tijd het complete SNP-profiel van een individu in beeld kunnen brengen. Dat vraagt overigens ook de krachtige bijstand van de afdeling Bio-informatica van prof. Peter van der Spek. Alles bij elkaar vergt de analyse naast een kostbare DNA-chip ook een behoorlijke intellectuele inspanning en bedraagt de kostprijs nog ruim 1000 Euro per analyse. De verwachting is echter dat de prijs van de chips uiteindelijk gaat zakken en dat het eerst bij kostbare behandelingen met een langdurige of risicovolle toepassing de baten tegen de kosten zullen gaan opwegen.

Proteomics

Vanuit de genomics is het biochemisch gezien een kleine stap naar het volgende onderwerp, de proteomics. Allerwege, ook binnen de klinische chemie, zijn de verwachtingen terecht hooggespannen ten aanzien van de wetenschappelijke opbrengst van deze relatief nieuwe technologie. Nieuw is vooral de toepasbaarheid van massaspectrometrie voor de analyse van eiwitten en peptiden. Eiwitonderzoek in serum heeft door de tijd heen in het diagnostisch laboratorium een grote ontwikkeling doorgemaakt. Kort na de tweede wereldoorlog kon het laboratorium slechts het totale eiwitgehalte van serum bepalen en wel door middel van een kwantitatieve stikstofbepaling. Onderscheid tussen verschillende eiwitten kon worden gemaakt door uitzouting maar dat werd weinig toegepast. In de jaren '50 werd daarvoor papierelektroforese ingevoerd. Met behulp van kleuringen konden verschillende soorten eiwitten worden onderscheiden. Serumeiwit-elektroforese (Figuur 4), ook wel eiwitspectrum genoemd, is door de jaren heen verder ontwikkeld en verfijnd. Tot op de dag van vandaag is dit een veelvuldig toegepaste techniek, alleen de vraagstelling is geleidelijk veranderd.

Eiwit-Elektroforese



Figuur 4

Aanvankelijk kon alleen onderscheid worden gemaakt in een 5-tal eiwitfracties: albumine, α1-glubuline , α2- globuline, β-globuline en γ-globuline. Het verkregen piekenpatroon werd geïnterpreteerd als typerend voor monoclonale gammopathie, acute fase, chronische ontsteking, ijzergebrek, alpha1-antitrypsinedeficiëntie, nefrotisch syndroom of cirrhosis. Met modernere technieken is het aantal te onderscheiden fracties wel wat uitgebreid maar dat biedt toch weinig extra diagnostische nauwkeurigheid. Met de komst van de turbidimetrische en de nefelometrische bepalingen in de 60-en 70-er jaren werd het mogelijk specifiek en gevoelig individuele eiwitten kwantitatief te

meten. Een acute fase reactie hoefde niet meer te worden ontleend aan een gestegen alpha-1 en -2 fractie maar aan het verloop van de C-reactief proteine concentratie. Voor de diagnostiek van ijzergebrek is de kwantificering van ferritine ingeburgerd en voor diagnostiek en monitoring van maligniteiten maken we gebruik van nog gevoeliger immunochemische technieken om individuele tumormerkstoffen te meten.

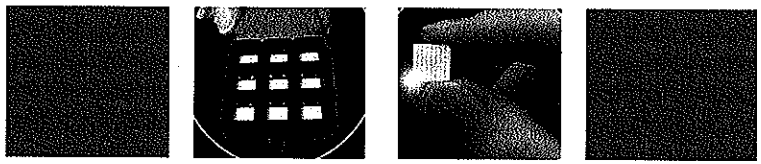
Zo zijn we dus vanuit de analyse en interpretatie van een eiwitprofiel toegegroeid naar het gebruik van individuele, goed gedefinieerde eiwitten. In die zin lijkt de meest recente ontwikkeling van proteomics dus een stap terug. Immers, proteomics staat voor onderzoek van het proteoom en het proteoom is een naam voor de verzameling van alle eiwitten in een gegeven lichaamsvloeistof, celverzameling of weefsel. Het idee om weer over te stappen op de interpretatie van een piekenpatroon, nu alleen verkregen met een oneindig veel gevoeliger en meer discriminerende scheidingsmethode als de massaspectrometrie, stuit bij mij als klinisch chemicus op enig ongeloof in het rendement daarvan. Dat ongeloof is gestoeld op de notie dat elke individueel eiwit wordt aangemaakt in een individuele cel op basis van de individuele prikkels die deze cel van buitenaf ontvangt. Iedere cel krijgt andere prikkels en dat leidt tot een spectrum van concentraties die bovendien variëren in de tijd. Dit vatten we samen onder het begrip intra-individuele biologische variatie. Elke parameter die aan het patroon wordt toegevoegd, vergroot de variabiliteit van het gehele patroon. De vraag is gerechtvaardigd of de stijging van het informatieniveau door uitbreiding van het aantal kenmerken het ooit zal kunnen winnen van de stijging van het onzekerheidsniveau als gevolg van de toegenomen variabiliteit. Dat lijkt wel het geval in een recent gepubliceerde studie aan patiënten met longkanker [10]. Gebruik makend van Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, afgekort SELDI-TOF-MS, heeft een groep Chinese onderzoekers uit een populatie van 158 patiënten met verschillende vormen van longkanker uit totaal 64 eiwitpieken een set van vijf eiwitpieken geselecteerd die onderscheidend bleken voor de diagnose longkanker. In een testset van 73 patiënten en controles werd met een sensitiviteit van 87% en een specificiteit van 80% de diagnose longkanker gesteld. De sensitiviteit was daarmee beter dan van de enige andere gangbare tumormarkers voor longkanker, NSE en Cyfra21-1. Het is evident dat bij een dergelijke specificiteit de test nog steeds onbruikbaar is voor screeningsdoeleinden, maar wellicht zijn diensten kan bewijzen in een high-risk populatie. Vooral de toch nog 80% sensitiviteit in stadium I en II geeft daartoe enige aanleiding.

In een soortgelijk onderzoek naar markers voor borstkanker uit verschillende ziekenhuizen werden ook verschillende karakteristieke patronen geselecteerd, echter elk afzonderlijk patroon was karakteristiek voor het ziekenhuis waaruit de monsters afkomstig waren en niet voor de vraag of de patiënte al of niet borstkanker had [11].

Dat wijst nog eens scherp op ervaringen uit de eerste jaren van SELDI-profiling, die hebben geleerd dat het vaak slecht gesteld was met de reproduceerbaarheid van de resultaten, zowel binnen laboratoria als tussen laboratoria. Daaraan lag o.a. een gebrek aan standaardisatie van onderzoeksmateriaal, opwerkingsmethodiek, analytisch techniek en statistische analyse van de resultaten ten grondslag. In de

afgelopen maanden verschijnen in de literatuur gelukkig richtlijnen hoe beter met deze problematiek om te gaan [12].

Om het longkanker-onderzoek als voorbeeld te blijven gebruiken, is de vraag of deze SELDI-analyse de meest logische en kosteneffectieve manier zal zijn om in het kader van diagnostiek de concentratie van vijf specifieke eiwitten in plasma te meten. Daarvoor lijkt een multiplex-immunoassay eigenlijk beter geschikt. Er zijn inmiddels fabrikanten van analyse-instrumenten die de eerste stappen in die richting gezet hebben. Een goed voorbeeld daarvan is de Evidence van de firma Randox, waarmee op één chip 20 verschillende parameters tegelijk kunnen worden gemeten en in één houder negen van die chips, dus negen verschillende patiënten, gelijk kunnen worden onderzocht[13].



Figuur 5

Terug naar de diagnostiek

Natriuretische peptiden en hartfalen.

Tot voor kort bestond er in de klinische chemie geen test waarmee de aandoening hartfalen kon worden gesignaleerd of uitgesloten. Met de komst van de bepaling van Brain Natriuretisch Peptide, kortweg BNP of het daarvan afgeleide N-terminale proBNP is daar verandering in gekomen. De vondst van dit peptide is nog niet de vrucht van een proteomics-benadering van het serum van patiënten met hartfalen maar is voortgekomen uit klassiek experimenteel onderzoek. Gebleken was dat ratten die fijngemalen hartweefsel van soortgenoten ingespoten kregen, meteen grote hoeveelheden natriumionen via de urine kwijtraakten. Stelselmatige zuivering van de plasma-eiwitten, gekoppeld aan activiteitstesten, leverde uiteindelijk een peptide op dat specifiek de nier aanzet tot natriumuitscheiding en waarschijnlijk dus een belangrijke rol speelt in de regulatie van het bloedvolume en de bloeddruk. Er bleken zelfs drie verschillende maar wel sterk op elkaar lijkende peptiden voor te komen, naast BNP een atrium-type, afgekort ANP en een van het endotheel afkomstig peptide, CNP genoemd. BNP wordt weliswaar ook in de hersenen aangemaakt maar de myocyten van de ventrikels van het hart zijn toch de belangrijkste syntheseplaats. Onder invloed van stelselmatige uitrekking van de ventrikelwand, bijvoorbeeld door overvulling van het hart, neemt de synthese van BNP toe als fysiologische tegenhanger van het Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem. Van die toestand kan diagnostisch gebruik worden gemaakt in de zin dat een normaal NT-proBNP of BNP hartfalen zo goed als uitsluit [14]. Dat is goed nieuws voor de huisarts die tot nu toe weinig diagnostische gegevens kon verzamelen om de verdenking op hartfalen te onderzoeken. Het is ook goed nieuws voor de Spoedeisende Hulparts die hartfalen als oorzaak van acute kortademigheid sneller kan uitsluiten door een NTproBNP of een BNP-test in het bloed te laten uitvoeren. Het laboratorium kan een testuitslag binnen het uur geven. De patiënt krijgt sneller de juiste behandeling en onnodige diagnostiek wordt vermeden. De doelmatigheid van deze benadering wordt juist in deze periode getoetst in een samenwerkingsproject met dr. Ton van de Meiracker van de afdeling Interne Geneeskunde.

Het is interessant om te zien hoe deze nieuwe diagnostische parameter op alle mogelijke cardiale vraagstukken wordt losgelaten. Naast het monitoren van patiënten met reeds aangetoond hartfalen, vindt de NTproBNP-test toepassing bij patiënten met een gestoorde aortaklepfunctie, patiënten met aangeboren anatomische afwijkingen van het hart en bij patiënten waarvan men het risico op nieuwe cardiale complicaties wil inschatten na een doorgemaakt hartinfarct. Het aantal patiënten met hartfalen in Nederland wordt geschat op ruim 200 000 met ongeveer 50 000 nieuwe gevallen per jaar. Zorgvuldige afweging van het gebruik van deze relatief dure test is, o.a. vanwege deze grote aantallen, op zijn plaats. De internationale literatuur en de eerste gerapporteerde Nederlandse ervaringen geven echter aan dat het hier om een echte aanwinst voor de laboratoriumdiagnostiek gaat. Des te opmerkelijker is de moeizame route die deze test, net als alle andere nieuwe testen, moet afleggen om geaccepteerd te

worden en voor vergoeding in aanmerking te komen. Het ontbreken van een algemeen aanvaard protocol om diagnostisch onderzoek op zijn waarde te testen, zoals dat sinds jaar en dag in de Verenigde Staten door de FDA gebeurt, maakt dat elke fabrikant zijn eigen snelwegen en sluiproutes moet uitzoeken om een nieuwe test aan de man te brengen. Omdat er geen "erkenningsinstituut" voor uitgevoerd evaluatieonderzoek bestaat, wil ieder ziekenhuis dan bovendien nog eens zijn eigen ervaring opdoen, waarmee de introductie of voor het betreffende laboratorium of voor de fabrikant onnodig duur wordt. Mij lijkt dat een landelijk, multidisciplinair samengesteld forum in staat zou moeten zijn evaluatiestudies in Nederlandse ziekenhuizen te beoordelen. Aan de uitkomsten van zulke studies zou een keurmerk kunnen worden verbonden, waarmee vergoeding en dus toepassing in de klinische diagnostiek mogelijk wordt gemaakt. Ter verdere illustratie van dit punt toont tabel 5 een lijst van parameters die op dit moment verkeren in een vergelijkbaar schemergebied tussen veelbelovend researchresultaat en vrij beschikbare laboratoriumdiagnostiek. Het gaat hier om testen voor toepassing bij veel voorkomende aandoeningen, maar waarvan nog niet vaststaat wat de werkelijke toegevoegde waarde is..

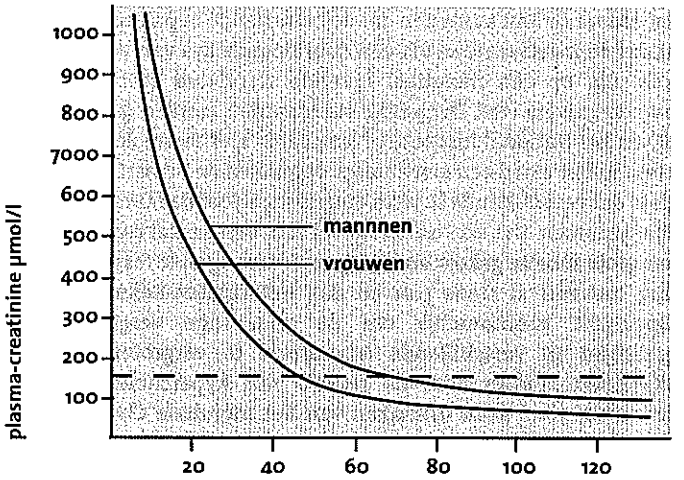
Diagnostische parameter	Indicatiegebied
high-sensitive CRP	risicoschatting hart- en vaatziekten
cystatine C	nierfunctie
procalcitonine	bacteriële infectie, sepsis
fatty acid binding protein	myocardinfarct
ischemia-modified albumin	myocardinfarct
vrij-PSA	prostaatkanker
screeningsprogramma pasgeborenen	aangeboren stofwisselingsziekten
pre-albumine	ondervoeding
HER2neu	borstkanker
pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)	plaque-instabiliteit bij atherosclerose
β-amyloid en Tau-eiwit	ziekte van Alzheimer

Tabel 5

De geschatte creatinineklaring

In 2003 werd in de Verenigde Staten het initiatief genomen om het groeiende probleem van de chronische nierziekte actiever aan te gaan pakken. Dat resulteerde in 2004 in een dringend verzoek aan de Amerikaanse laboratoria om bij elke aangevraagde serumkreatinine bepaling automatisch een geschatte kreatinineklaring mee te rapporteren [15]. Die klaring brengt duidelijker een achteruitgang in de nierfunctie in beeld dan het serum kreatinine (figuur 6).

Onze sectie nefrologie bij monde van de internist dr.Zietse was meteen enthousiast om die praktijk ook in het Erasmus MC te introduceren. Deze geschatte klaring is dit voorjaar ingevoerd en heeft veel waardering uit de kliniek gekregen. Dit is een duidelijke illustratie hoe belangrijk in de diagnostiek de informatieve waarde van een getal kan zijn .



Figuur 6

CE-markering en traceability

Zodra, als in het geval van de kreatinineklaring, aan laboratoriumuitslagen algemeen geldende klinische beslisgrenzen worden verbonden, wordt het nog belangrijker dat bij dezelfde patiënt in verschillende laboratoria gemeten, dezelfde uitslagen worden verkregen. Door de veelheid van verschillende meettechnieken is dat geen vanzelfsprekendheid. Al vele jaren doen de Nederlandse klinisch chemici via hun kwaliteitsorganisatie SKML er alles aan om dit doel toch te bereiken. Daaraan hoopt ook de Europese Unie bij te dragen door invoering van de In Vitro Diagnostic medical devices-directive. Die meldt onder andere: "It is essential that results reported to physicians and patients are adequately accurate, meaning true and precise, to allow correct medical interpretation and comparability over time and space".

Alle producten voor in vitro diagnostiek dienen sinds 1 december 2004 te zijn voorzien van een CE-keurmerk. Toekenning van dit keurmerk vindt plaats onder de voorwaarde dat de fabrikant afdoende kan aantonen dat de betreffende bepalingsmethode zodanig is gekalibreerd dat de meetwaarden via een doorlopende lijn van vergelijkingsstudies terug te voeren zijn op een mondiaal erkende standaard of op een afgewogen hoeveelheid van de zuivere stof. Dergelijke standaarden worden geleverd door onder andere de WHO en het National Institute of Standards and Technology. Dat is niet voor alle componenten in het bloed een eenvoudige opgave en de invoering van dit directief heeft er toe geleid dat verschillende in vitro diagnostica door de fabrikant vrij plotseling uit de markt zijn genomen. Dat was o.a. het geval voor een aantal zwangerschapstesten en het heeft ons grote moeite gekost om tijdig een vervangende test te vinden.

Onze afdeling huisvest al sinds jaar en dag het Lipiden-Referentielaboratorium Rotterdam. Opgericht voornamelijk om de onderlinge vergelijkbaarheid van cholesterolbepalingen in verschillende laboratoria te vergroten in de tijd van de grote multi-center studies naar de risico's van hypercholesterolemie, is het referentielaboratorium deel gaan uitmaken van het mondiale Cholesterol Reference Method Laboratory Network, dat zijn centrum heeft in het CDC in Atlanta. In die hoedanigheid stellen wij ons nu beschikbaar om die traceerbaarheid tot de primaire stofstandaard vast te stellen voor bepalingsmethoden van totaal cholesterol, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol. Van die gelegenheid wordt thans door verschillende IVD-leveranciers gebruik gemaakt.

Met de hernieuwde aandacht voor de chronische nierziekte ligt eenzelfde benadering voor het serum kreatinine voor het oprapen. Initiatieven daartoe worden in samenwerking met de eerder genoemde SKML reeds genomen. Wij hebben voor dit doel al vele jaren een door oud-collega Bert Blijenberg ontwikkelde surrogaat referentiemethode operationeel, die gebaseerd is op hogedruk vloeistof chromatografie en fotometrische detectie.

Onderwijs

Alle hiervoor geschetste ontwikkelingen in het vakgebied ten spijt is de klinische chemie in het onderwijs voor medisch studenten de laatste jaren steeds verder uit beeld geraakt. Hoewel verwacht zou mogen worden dat in het geïntegreerde onderwijs van vandaag het diagnostische laboratoriumonderzoek op een natuurlijke wijze wordt verweven met alle overige aspecten van de pathologie, blijkt de in de praktijk benodigde kennis om doeltreffend gebruik te maken van het laboratorium, toch voor verbetering vatbaar. Ik ben daarom zeer gelukkig met het initiatief om zowel in het medisch probleemgeoriënteerde onderwijs in het derde studiejaar als in de Algemene Klinische Trainings-fase extra aandacht aan laboratoriumdiagnostiek te gaan schenken. Dames en heren studenten, de klinisch chemische staf van het Erasmus MC staat klaar om met u samen de laboratoriumdiagnostische leemten in uw kennis aan te vullen.

Opleiding

Klinisch chemici hebben in Nederland doorgaans een universitaire opleiding scheikunde, biologie of farmacie als ondergrond voor hun vierjarige on-the-job opleiding tot erkend klinisch chemicus. Opleiding vindt plaats in daartoe aangewezen opleidingsinstituten, waarvan het Erasmus MC er één is. In totaal zijn er ca. 50 klinisch chemici in opleiding maar dat is onvoldoende om de terugloop door pensionering, al of niet in vervroegde varianten, te compenseren. De komende tien jaar zouden jaarlijks minstens elf assistenten meer aan de opleiding moeten beginnen om de reeds ontstane achterstand in te lopen en nieuwe vacatures op te vullen. Het is mijn stellige overtuiging dat zonder voldoende academisch geschoolde en goed opgeleide klinisch chemici geen van de in deze oratie besproken ontwikkelingen had plaatsgevonden. De minister heeft, op de drempel van besluitvorming over erkenning van het beroep van klinisch chemicus, besloten om dit ontwerp-besluit op formele argumenten terug te trekken. Het achterwege blijven van die erkenning blijkt nu ook tot discussie te leiden over de vraag of de opleiding voor klinisch chemici wel binnen het nieuwe financieringsstelsel voor medisch specialistische opleidingen zou mogen vallen. Ik wens de beleidsmakers de wijsheid toe om over deze formele drempel heen te stappen en zo te voorkomen dat de financiering van deze opleiding even kwetsbaar en onvoldoende blijft als zij nu is.

Samenvattend

- In deze oratie heb ik op caleidoscopische wijze verschillende aspecten van het vak klinische chemie in het Erasmus MC laten zien. Onze leidraad is het streven naar optimale dienstverlening en innovatie: dat betekent voortdurende verkenning van het researchveld op nieuwe ontwikkelingen en mogelijkheden voor nog betere diagnostische ondersteuning aan de kliniek. Dat heeft geleid tot enerzijds vergaande automatisering en robotisering in het centrale laboratorium maar anderzijds juist tot een export van bepalingen in de vorm van zorgplektesten. Onderzoek naar effectiviteit van zorgplektesten is gewenst.
- Vernieuwing in de diagnostiek moet komen van wetenschappelijk onderzoek. Op het gebied van het homocysteïnemetabolisme proberen we tot de risicofactoren en oorzaak van de pathologie door te dringen om argumenten te vinden voor een juiste keuze van diagnostiek en behandeling. Hyperhomocysteïnemie bij leukocytose en bij osteoporose vraagt om verder onderzoek naar effect van homocysteïne-verlagende therapie. Er lijkt aanleiding door middel van DNA-onderzoek risicofactoren bij de behandeling met MTX vroegtijdig in kaart te brengen.
- Dat laatste is eigenlijk een farmacogenetische benadering van therapie en die past daarmee perfect bij ons tweede speerpunt, de farmacogenetica. Van enkelvoudig CYP-polymorfisme tot geïntegreerde P450 DNA-Chip zoeken we naar de juiste test ter voorspelling van optimale, op het individu gerichte therapie.
- Genomics en proteomics zijn de grote beloften voor de diagnostiek aan het begin van de 21ste eeuw. De tijd voor toepassing in de individuele patiëntenzorg is duidelijk nog niet rijp, maar het lijdt geen twijfel dat hieruit nieuwe diagnostische mogelijkheden voortkomen. De afdeling klinische chemie heeft in die toekomst geïnvesteerd.
- Ondertussen staat de tijd niet stil en worden nieuwe, maar nog klassiek ontwikkelde parameters als NTproBNP en high sensitive-CRP geïntroduceerd, zij het dat dit wordt vertraagd door het ontbreken van een Nederlands FDA-achtig instituut.
- Benutting van nieuwe technologie en daaruit voortkomende laboratorium-diagnostiek vraagt om deskundigheid binnen en buiten het laboratorium. Intensivering van het onderwijs op het gebied van laboratoriumdiagnostiek aan geneeskundestudenten en uitbreiding van het aantal opleidingsplaatsen voor klinisch chemici zullen daar stellig aan kunnen bijdragen.
- Als dan ook nog het financieringsstelsel voor medisch ondersteunend onderzoek wordt omgebouwd zodat innovatie niet wordt geremd maar gestimuleerd, dan gaan we nog een fascinerende tijd tegemoet.
- Klinische chemie ontleent zijn betekenis aan de relatie met de kliniek: van labstraat naar zorgpad. Vanuit het laboratorium gezien heeft dat het karakter van een simultaanwedstrijd waarbij op elk bord een ander specialisme als tegenspeler optreedt en bovendien zijn eigen spel meeneemt. Wij proberen er een samenspel van te maken dat door onze voortdurende inbreng van nieuwe stukken levendig en boeiend blijft.

Dankwoord

Met deze opwekkende woorden ben ik gekomen aan het einde van mijn betoog en maak ik graag van de gelegenheid gebruik mijn grote dank uit te spreken aan al diegenen met wie ik in de achterliggende jaren zo vruchtbaar en plezierig heb samengewerkt en die hebben gemaakt dat ik hier vandaag mag staan.

In meest directe zin zijn dat het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC die in mij hun vertrouwen hebben gesteld en het initiatief hebben genomen om de klinische chemie na 14 jaar opnieuw met een gewone leerstoel te verrijken.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn opleider en voorganger, de hooggeleerde Leijnse. Het doet mij groot genoegen dat hij bij deze plechtigheid aanwezig kan zijn. Zijn grote betrokkenheid bij het vak in al zijn facetten en zijn eruditie hebben mij voortdurend geïnspireerd. Het begrip traceability ofwel herleidbaarheid tot een oerstandaard is tijdens mijn opleiding hecht verankerd geraakt, evenals de onverbrekelijke band van ons vak met automatisering en informatietechnologie.

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan mijn promotor, de hooggeleerde Abels. Van hem heb ik de fakkel van het onderzoek naar de stoornissen in het vitamine B12-transport en metabolisme mogen overnemen. Hij stelde mij voor de opleiding tot klinisch chemicus te gaan volgen omdat dit goed zou zijn voor mijn toekomst. Met de gebeurtenis van vandaag in beeld kun je dat met recht een visionaire gedachte noemen. Aan de 16 jaar die ik binnen de hematologie heb gewerkt, bewaar ik uitstekende herinneringen en ik heb mij als biochemisch buitenbeentje voortreffelijk thuis gevoeld in deze klinische gemeenschap. In die jaren hebben vele studenten en stagiaires hun bijdragen aan het onderzoek geleverd en ik denk met veel plezier terug aan de samenwerking met de promovendi Ton Ermens en Louis Kroes, van wie de laatste vorig jaar benoemd is tot hoogleraar Virologie aan het LUMC.

De kiel voor mijn interesse in de geneeskunde is echter gelegd in het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Als pril doctoraal student had ik mij gemeld voor een bijvak hematologie bij de hooggeleerde Sixma. Ik mocht mij wijden aan de eigenschappen van thrombostenine, een spiereiwit dat in de bloedplaatjes zorgt voor het samentrekken van een bloedstolsel. Dit was geweldig leuk onderzoek en het leverde mij mijn eerste publicatie op. Ik ben Jan Sixma, Jan Willem Akkerman en Bonno Bouma nog steeds buitengewoon dankbaar voor hun stimulerende, medisch wetenschappelijk scholing.

Bij mijn aantreden als hoofd van de afdeling klinische chemie in 1990 was één van mijn voornemens de klinische chemie in het Erasmus MC opnieuw een academisch profiel te geven. Dat vraagt van de gehele afdeling een bereidheid om in onderlinge balans zowel wetenschap als patiëntenzorg te dienen. Ik dank mijn collega klinisch chemici Joke Boonstra, Yolanda de Rijke, Bert Blijenberg, Robert de Jonge, Ron van Schaik en Albert van Toorenenbergen voor hun inzet voor die ontwikkeling. Wij vormen met elkaar een dynamische groep waar ik nog hoge verwachtingen van heb. Dank ben ik ook verschuldigd aan de groep assistenten in opleiding die in de afgelopen jaren zowel aan eigen carrière als aan het imago van de afdeling heeft bijgedragen.

Het echte werk wordt binnen de afdeling natuurlijk geleverd door degenen die zorgen voor de bloedafname, de materiaalvoorbereiding en de analyses. De toewijding van onze analisten en andere laboratoriummedewerkers in Sophia, Daniel en de Centrumlocatie, dwingt respect en waardering af en ik voel mij bevoorrecht dat ik aan hen leiding mag geven. Dat leiding geven wordt gelukkig wel verlicht door even toegewijde unithoofden: Greet, Jannette, Lou, Rens en Richard, dank voor jullie inzet. Onmisbaar is ook de taak van de leden van het stafbureau; zij ondersteunen het primaire proces met hun deskundigheid op het gebied van IT, techniek en kwaliteit. Ik ben nog steeds trots en dankbaar dat wij, onder aanvoering van onze kwaliteits-functionarissen, Madeleine van Tilborg en Arina Groen, als eerste laboratorium van het Erasmus MC het CCKL-kwaliteitscertificaat binnenhaalden.

Veel steun heeft mij vanaf het begin onze vroegere manager bedrijfsvoering Ed Giskes gegeven en sinds "Beter besturen" onze clustermanager Ine Zijlstra. Hoewel de samenstelling van cluster 7 niet de meest voor de hand liggende is, hebben we elkaar in het bestuur steeds goed kunnen vinden en beschouw ik de onderlinge contacten, professioneel en persoonlijk, met Gabriel Krestin en Herman Pieterman, Erik Krenning en Marion de Jong, Peter Roos en Arnold Vulto als een verrijking.

Dames en heren hoogleraren van het Erasmus MC, als afdelingshoofd voelde ik mij al jaren thuis in uw midden. Met velen van u hebben wij samenwerkingsverbanden kunnen opbouwen, vóór velen van u heeft de AKC bijgedragen aan uw patiëntenzorg en wetenschappelijke projecten.. Ik hoop ook in mijn nieuwe rol op een verdere uitbouw van die samenwerking.

Graag wil ik ook mijn dank uitspreken aan alle collega-klinisch chemici met wie ik in de afgelopen jaren vruchtbare professionele en persoonlijke contacten heb kunnen opbouwen.

Dank tenslotte aan Hans Brouwer, die labstraat en zorgpad zo treffend in beeld heeft gebracht.

Het heeft niet zo mogen zijn dat mijn ouders deze gebeurtenis konden meemaken. Ze zouden trots en tevreden zijn geweest dat ik de van hen geërfde talenten ben blijven ontwikkelen om zo hoog mogelijk te reiken. Ik voel hun bijzijn in de aanwezigheid van zoveel dierbare familieleden. Mijn schoonmoeder heeft gelukkig nog wel in de vreugde van mijn benoeming kunnen delen maar helaas was de 9e september voor haar te ver in de toekomst.

Lieve Inge, wij vormen al vanaf onze biologiestudie een hecht duo. "Samen" is het meest karakteristieke begrip in ons leven. Dat geldt voor de manier waarop wij naar dit moment hebben toegeleefd en dus ook voor de vreugde en waardering die er mee gepaard gaat.

Lieve Caroline en Anouk, de weg naar het hoogleraarschap is mooi maar jullie zien opgroeien en tot ontwikkeling komen is nog veel mooier. Met jullie keus voor de kindergeneeskunde en de ziekenhuisfarmacie geven jullie mij bovendien het voorrecht om aan te kunnen voelen wat jullie drijft en te begrijpen wat jullie doen.

Zeer gewaardeerde toehoorders, dank voor uw aandacht en belangstelling.

Ik heb gezegd.

Referenties

[1] Paracelsus. Opera. Schedula de urinis. Bücher und Schriften, soviel deren zur hand gebracht. Huser J, Ed. Straatsburg: Lazarus Zetzner, 1603;1:764.

[2] Kruisinga GCJ, „ De graanproef", een oude zwangerschapsreactie. De invloed van menselijke en dierlijke hormonen op de plant. Geneeskundige Gids 1953; 31: 59-61

[3] Van Meurs JB,Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med. 2004;350(20):2033-41.

[4] De Jonge R, Hooijberg JH, Van Zelst BD, Jansen G, Van Zantwijk CH, Kaspers GJ, Peters FGJ, Ravindranath Y, Pieters R, Lindemans J. Effect of polymorphisms in folate-related genes on in vitro methotrexate sensitivity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005;106:717-720.

[5] zie www.drug-interactions.com, opgesteld door David A.Flockhart, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA.

[6] van Schaik RH. Implications of cytochrome P450 genetic polymorphisms on the toxicity of antitumor agents. Ther Drug Monit. 2004;26:236-40

[7] Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? Pharmacogenomics. 2005 Jun;6(4):323-337.

[8] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science. 2005;308:385-9

[9] Syvanen AC.Toward genome-wide SNP genotyping. Nat Genet. 2005;37 Suppl:S5-10.

[10] Yang SY, Xiao XY, Zhang WG, Zhang LJ, Zhang W, Zhou B, Chen G, He DC. Application of serum SELDI proteomic patterns in diagnosis of lung cancer. BMC Cancer. 2005;5:83.

[11] Karsan A, Eigl BJ, Flibotte S, Gelmon K, Switzer P, Hassell P, Harrison D, Law J, Hayes M, Stillwell M, Xiao Z, Conrads TP, Veenstra T. Analytical and preanalytical biases in serum proteomic pattern analysis for breast cancer diagnosis. Clin Chem. 2005;51:1525-8

[12] Hortin GL. Can mass spectrometric protein profiling meet desired standards of clinical laboratory practice? Clin Chem 2005:51:3-5.

[13] Fitzgerald SP, Lamont JV, McConnell RI, Benchikh el O. Development of a high-throughput automated analyzer using biochip array technology. Clin Chem. 2005;51:1165-76.

[14] McCullough PA, Omland T, Maisel AS.B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. Rev Cardiovasc Med.2003;4:72-80.

[15] zie www.nkdep.nih.gov. NKDEP staat voor National Kidney Disease Educational Program. quo causa consistat non videt. Non enim si alii ad alia propensiores sunt propter causas naturales et antecedentes, idciro etiam nostrarum.