

Intreerede prof.dr. Volkher Scharnhorst

Klinische chemie: van analyse naar informatie

Uitgesproken op 4 september 2015
aan de Technische Universiteit Eindhoven

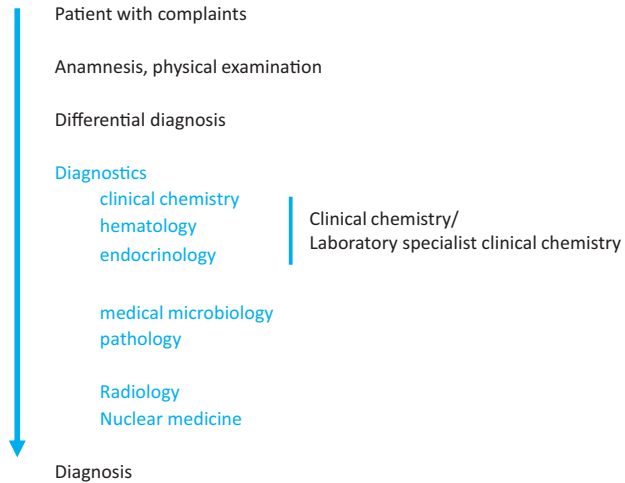
Inleiding

Wat is klinische chemie?

Deze introereede beschrijft het onderwijs en het onderzoek op het gebied van de klinische chemie, dat in samenwerking met de afdeling chemische biologie van de TU/e en de laboratoria van Máxima Medisch Centrum en Catharina Ziekenhuis plaatsvindt. Om deze activiteiten in de juiste context te plaatsen, beschrijf ik eerst wat klinische chemie is en welke plek zij inneemt in de geneeskunde. Aansluitend schets ik de onderzoeks- en het onderwijsactiviteiten in de klinische chemie, die in samenwerking met de TU/e plaatsvinden en illustreer ik dit onderzoek aan de hand van voorbeelden. Tenslotte beschrijf ik welke veranderingen in de gezondheidszorg plaatsvinden en de positieve bijdrage die ons onderzoek hieraan levert.

Klinische chemie is dat gedeelte van de analytische chemie dat zich bezighoudt met de analyse van patiëntmateriaal, ten behoeve van de diagnose en preventie van ziekte en het vervolgen van de effecten van behandeling. In veel landen wordt klinische chemie ook wel pathologische chemie genoemd. Een term die de voor het vak kenmerkende verbinding tussen chemie en ziekte mooi tot uitdrukking brengt. Het vakgebied klinische chemie omvat tegenwoordig de deelgebieden algemene klinische chemie, endocrinologie en hematologie. Het onderzoek wordt uitgevoerd in een laboratorium, meestal in opdracht van een arts. Vanaf het moment van materiaalafname totdat de uitslag van de test de aanvrager bereikt, valt het proces onder de verantwoordelijkheid van de laboratoriumspecialist klinische chemie. Dit kan een klinisch chemicus of arts klinische chemie zijn.

Daarnaast is de laboratoriumspecialist klinische chemie verantwoordelijk voor de keuze en kwaliteit van de testen en de ontwikkeling van nieuwe testen. Ook adviseert hij of zij de aanvragend arts over de keuze van en de interpretatie van de analyses. Figuur 1 laat de plek van de klinische chemie bij de diagnosestelling zien. Wanneer de arts na anamnese en lichamelijk onderzoek aanvullende informatie nodig heeft om tot een diagnose te kunnen komen, kan hij of zij diagnostisch onderzoek aanvragen. De diagnostische discipline klinische chemie legt zich toe op metingen van lichaamseigen stoffen in een vloeibare matrix. De term 'stoffen' dient breed te worden opgevat en reikt van cellen tot chemische elementen.



Figuur 1

De plaats van de klinische chemie in het diagnostische proces

Naast het patiëntgebonden onderzoek is de klinische chemie ook een wetenschappelijke discipline. Hierin wordt fundamenteel en toegepast onderzoek verricht naar de biochemische en fysiologische processen in mensen en dieren en naar de toepassing van de resulterende inzichten bij diagnose, behandeling en preventie van ziekte. Als voorganger van de klinische chemie kan mogelijk het ‘piskijken’ ofwel de uroscopie worden benoemd. Een ‘kunst’ die teruggaat tot Hippocrates wiens schriften in de middeleeuwen herontdekt, veelvuldig vertaald en gebruikt werden. Door kleur, textuur, geur en zelfs smaak van de urine te onderzoeken, dacht men ziekten te kunnen diagnosticeren en hun uitkomst te voorspellen. Voor het grootste deel was deze discipline niet ‘evidence based’. Hierin onderscheidt zij zich van de hedendaagse klinische chemie. De ziekte ‘diabetes mellitus’, letterlijk ‘honingzoete doorstroming’ die de piskijkers door de zoete smaak van de urine diagnosticeerden, heeft er wel haar naam aan over gehouden.

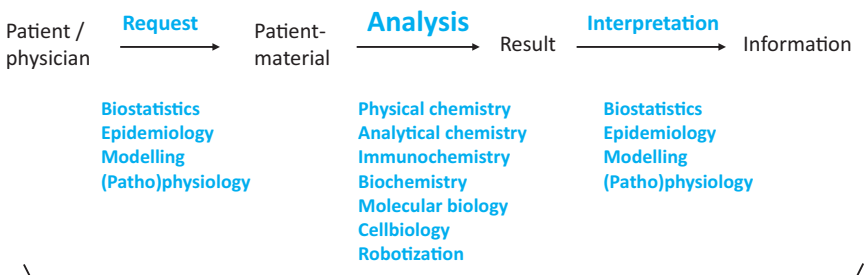
Stormachtige ontwikkeling

De klinische chemie heeft de afgelopen decennia een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. Tot in de jaren zeventig werden alle analyses met de hand verricht, aanvragen en uitslagen werden op doorslagpapier genoteerd. Analyses werden in de ochtend aangevraagd en aan het einde van de dag gerapporteerd. Het laboratorium van Catharina Ziekenhuis verrichte in die tijd ongeveer 300 analyses op een dag. Veelgebruikt analyseapparatuur was de spectrofotometer, Coulter-teller en vlamfotometer. In de jaren zeventig werden de eerste meerkanaals-meetapparaten

ontworpen, die parallelle analyses mogelijk maakten. Ook werden toen laboratoriuminformatiesystemen ontwikkeld die het laboratoriumproces digitaal konden aansturen. Deze vooruitgang in de beschikbare technologie en de spoedige introductie ervan maakte de laboratoria in de ziekenhuizen koploper in automatisering en mechanisering.

Tegenwoordig is een modern laboratorium digitaal verbonden met zijn aanvragers en kan de arts onderzoek direct in het digitaal patiëntendossier aanvragen. Onderzoek kan worden aangevraagd als losse testen of in de vorm van testpakketten, die horen bij bepaalde klinische verdenkingen of behandeltrajecten. De samenstelling van de aanvragen is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van arts en klinisch chemicus en is onder andere gebaseerd op het doel van het onderzoek, de testkarakteristieken van de analyses en hun klinische waarde bij de gegeven vraagstelling.

Grotere laboratoria zijn tegenwoordig vergaand gerobotiseerd en geautomatiseerd. Ongeveer 85% van de 12.000 testen die we dagelijks op mijn laboratorium uitvoeren, worden op analysestraten gedaan waarin meerdere apparaten met elkaar verbonden zijn. De monsterlogistiek en het analyseproces worden door het laboratoriuminformatiesysteem aangestuurd. Reagentia voor deze analyseapparatuur wordt geleverd door diagnostische bedrijven. De overige 15% is 'handwerk', ofwel omdat de aantallen te klein zijn om inzet van grote apparatuur te rechtvaardigen, ofwel omdat bepaalde verbindingen op gevoelige of specialistische meetapparatuur geanalyseerd moeten worden. Ontwikkeling en validatie van deze testen is een verantwoordelijkheid van het laboratorium en een belangrijke bron van innovatieve analyses. De testuitslagen worden digitaal en meestal als getal gerapporteerd aan de aanvrager. Onderzoekspakketten kunnen door de laboratoriumspecialist voorzien worden van een interpretatieve toelichting of een conclusie.



Figuur 2

Logistics, Automation, Information technology, Quality control, Communication

Schematische weergave van het proces van de klinische chemie en de betrokken kennisdomeinen

Zoals uit het boven beschrevene blijkt, hangt innovatie in het laboratorium nauw samen met nieuwe en verbeterde analyses en het tot stand brengen van relevante informatiestromen. Voor het juiste begrip van de term ‘verbeterde analyses’ moet ik u meenemen op een uitstapje naar de besliskunde. Zoals eerder gezegd, is het vaak zo dat de arts het onderscheid tussen gezond en ziek niet met voldoende zekerheid kan maken. Een analytische test kan dan helpen. Het vermogen van een analytische test om alle zieke mensen te identificeren heet ‘sensitiviteit’ en het vermogen om alle gezonde mensen ook als gezond te bestempelen heet ‘specificiteit’. Een ideale diagnostische test bezit 100% sensitiviteit en 100% specificiteit. Helaas bestaat zo een ideale test (bijna) niet. Het is een van de kerntaken van de klinische chemie om testen met verbeterde sensitiviteit en specificiteit te ontwikkelen. Beide testeigenschappen worden beïnvloed door de keuze voor een bepaald testsysteem en de kalibratie ervan, de stabiliteit van de analyse in de tijd en de beslisgrenzen die gehanteerd worden.

Een veelvoorkomende beslisgrens is de grens van het referentie-interval. Als referentie-interval wordt veelal het gebied gekozen waarbinnen 95% van de analyse-resultaten van een (verondersteld) gezonde populatie valt. Vaak bestaat er geen uniform referentie-interval, maar moeten aparte referentiegebieden worden vastgesteld, afhankelijk van vele factoren zoals het geslacht, de leeftijd, het tijdstip van de dag en het gewicht van de patiënt. Het vaststellen en toepassen van een juist referentiegebied en/of juiste beslisgrenzen bepaalt dus in belangrijke mate de klinische waarde van een analyse. Het ontwikkelen van analyses en het vaststellen van hun klinische toepasbaarheid, waaronder de juiste beslisgrenzen, zijn belangrijke onderzoeksdoelen van het Expertisecentrum Klinische Chemie Eindhoven.

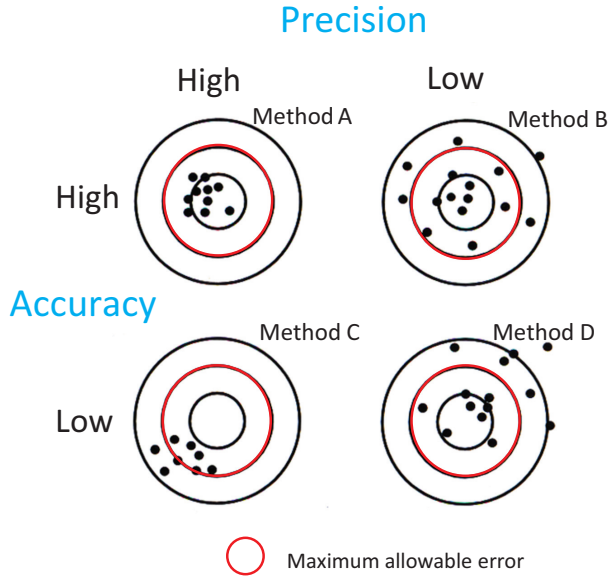
Het Expertisecentrum Klinische Chemie Eindhoven

Het expertisecentrum is een formeel samenwerkingsverband tussen de TU/e, Máxima Medisch Centrum en Catharina Ziekenhuis. Preciezer gezegd: tussen de klinische laboratoria van de ziekenhuizen en de faculteit Biomedische Technologie. De kracht van de samenwerking zit in de expertise op het gebied van fysisch chemische analyses bij de afdeling chemische biologie van de faculteit Biomedische Technologie en de kennis van de pathofysiologie en de huidige diagnostiek, inclusief haar beperkingen, aan de kant van de ziekenhuislaboratoria. Gezamenlijk kunnen we bestaande analytische technieken vergelijken en verbeteren en nieuwe analytische technieken ontwikkelen. We werken daarbij nauw samen met de kliniek en sluiten aan bij de speerpunten van de twee ziekenhuizen, te weten vrouw-moeder-kind, oncologie en hart- en vaatziekten.

Naast het analytische onderzoek is het binnen het expertisecentrum ook nadrukkelijk de bedoeling om zogenaamde ‘big data’ datatechnieken te ontwikkelen en toe te passen. Dit om de waarde van het analyseresultaat in de context van de specifieke patiënt te wegen en zo het informatiegehalte van de uitslag te verhogen. Idealiter worden er dus niet meer getallen gerapporteerd, maar een antwoord op de klinische vraag, die de aanleiding was voor het laboratoriumonderzoek. Als bij de beoordeling van het analytisch resultaat patiënt specifieke gegevens worden gebruikt, draagt deze benadering bij aan ‘personalized health care’, een abstract begrip dat alleen realiteit wordt als er in de dagelijkse praktijk invulling aan geven wordt. Dit onderzoeksgebied heeft veel overlap met de systeembioïogie en de informatiekunde en biedt vele kansen op samenwerking binnen de TU/e, maar ook daarbuiten. Zo is de eerste promovenda binnen de ‘data science’ afgelopen april begonnen in een samenwerking tussen de afdeling cardiologie van het Catharina Ziekenhuis, het Expertisecentrum Klinische Chemie, de faculteit Industrial Engineering & Innovation Science van de TU/e en Philips. Wij verwachten van deze integrale benaderingen, die de expertise van ingenieurs, dokters en levenswetenschappers bij elkaar brengt, vernieuwende inzichten die de huidige manier van diagnosestelling en behandeling kunnen verbeteren.

Het analytische zwaartepunt van het expertisecentrum is de analyse van grote moleculen, omdat de huidige meettechnieken voor grote moleculen, denk b.v. aan eiwitten, veel beperkingen kennen. Huidige technieken gebruiken vaak anti-lichamen. De testen zijn gevoelig voor interferentie, zijn niet goed reproduceerbaar en hebben veelal geen eenduidig gedefinieerde referentiestandaard. Het gevolg is dat met verschillende testkits grote variatie in meetresultaten verkregen worden. Dit resulteert in verlies van eenduidigheid met alle gevolgen van dien, zoals referentiewaarden die alleen voor één testkit gelden, maar toch ook voor andere kits worden gebruikt. Of het gebruik van één getalsmatige beslisgrens in een medische richtlijn, terwijl die methode-afhankelijk zou moeten zijn.

Zo ziet u in figuur 3 dat bij herhaalde meting in hetzelfde materiaal met methode A, resultaten verkregen worden die dicht bij de ‘ware’ concentratie, weergegeven als centrum van de schietschijf, liggen. Methode D daarentegen, laat een grote strooiing van resultaten zien die ook nog duidelijk ge-biased zijn, dat wil zeggen systematisch, als gevolg van foutieve kalibratie afwijken van de ‘ware’ concentratie. De rode cirkel in figuur 3 geeft de maximaal toegestane fout weer. Dat is de foutmarge die niet overschreden kan worden zonder de klinische beslissing te beïnvloeden. Drie van de vier weergegeven analyses voldoen niet aan dit criterium. Methode C is gezien de precisie wel geschikt, alleen wijken de gevonden



Figuur 3

Precisie en accuratesse

concentraties, door een verschil in standaardisatie, systematisch af van die van methode A. Dit zien wij in de laboratoriumpraktijk regelmatig en het is op te lossen door voor elk van de methodes A en C een eigen set aan referentiewaarden te hanteren. Nadeel is dat resultaten tussen laboratoria dan niet vergelijkbaar zijn en dat de arts zich ervan bewust moet zijn welke methode door zijn/haar laboratorium gebruikt wordt.

In klinische richtlijnen worden vaak absolute concentraties of activiteiten als beslisgrens benoemd zonder vermelding voor welke meetmethode deze grens geldt. Zo worden bijvoorbeeld voor de tumormarker PSA twee beslisgrenzen van 4 en 10 microgram/liter gebruikt, zonder rekening te houden met inter-methodeverschillen van ongeveer 20%. Het gevolg is dat bij een deel van de mannen onnodig vervolgonderzoek plaatsvindt en dat bij een ander deel vervolgonderzoek onterecht wordt onthouden. Wat ik hier schets, is dus geen academisch vraagstuk, maar een reëel probleem uit de dagelijkse klinische praktijk. Methode B en D zijn op basis van hun onaanvaardbaar grote variatie niet geschikt en zouden niet moeten worden gebruikt voor diagnostische doeleinden. Het ontwikkelen van eenduidig gekalibreerde, ofwel geharmoniseerde, en nauwkeurige testsystemen kan de patiëntenzorg verbeteren.

Fysisch chemische analyses zijn minder onderhevig aan onzekerheid in standaardisatie. Dit komt doordat een exacte hoeveelheid zuivere stof als kalibrator gebruikt wordt. Daarnaast zijn de analysesystemen stabiel en worden matrix-effecten veelal geëlimineerd, zodat de variatie in de tijd gering is. Daarom hebben wij binnen het expertisecentrum als doel grote moleculen met fysisch chemische technieken te kwantificeren en in klinische studies te valideren. Het laatste betekent het vaststellen van referentie- en afkapwaarden en, waar van toepassing, het ontwikkelen van een, bij voorkeur digitaal, beslisprotocol op basis van de testuitslagen en andere, relevante klinische gegevens.

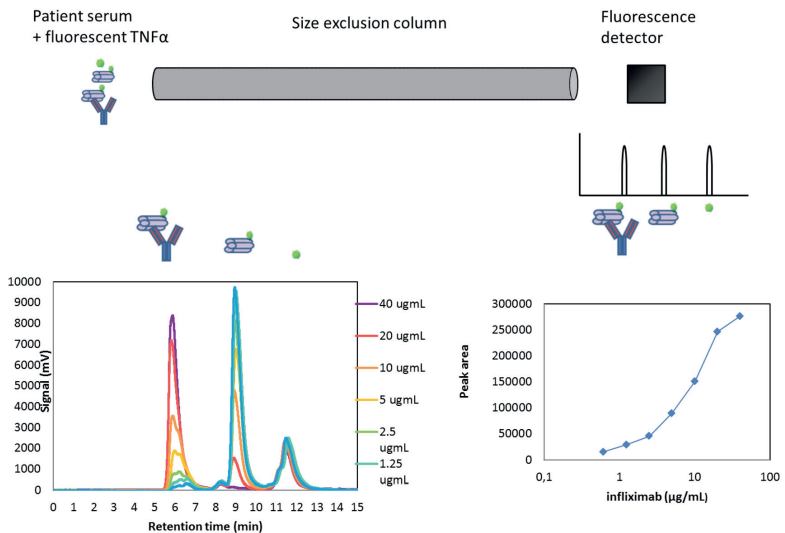
Het analytische onderzoek geïllustreerd

Aan de hand van de meting van anti-TNFalfa antistoffen wil ik het analytische onderzoek binnen het expertisecentrum illustreren. Anti-TNFalfa antistoffen worden toegediend bij een aantal auto-immuunziekten, zoals chronische darmontsteking en reumatoïde artritis. Deze antistoffen binden TNFalfa en remmen zo het ontstekingsproces. Het eerste antistof tegen TNFalfa dat op de markt werd gebracht, heet infliximab. Infliximab wordt op geleide van lichaamsgewicht gedoseerd. Dosisveranderingen en eventueel staken van de therapie wordt bepaald op basis van de klinische respons op het middel. Meting van anti-TNFalfaspiegels is nog geen onderdeel van het klinisch behandelprotocol. Het meten van de spiegels heeft wel toegevoegde waarde, omdat met een eventuele dosisverhoging een beter therapeutisch resultaat bereikt kan worden en bij een verlaging van de dosis op de kosten van dit dure geneesmiddel kan worden bespaard.

Voor de ziekte van Crohn is in meerdere studies aangetoond dat een infliximab dalspiegel van 3-7 milligram/liter gewenst is en dat gebruik van een doseeralgoritme, dat gebaseerd is op metingen van infliximab, tot betere behandeling leidde en kosteneffectief was in vergelijking tot de gebruikelijke, boven beschreven therapie. De infliximab-metingen in deze studies werden gedaan met een immunologische test, een zogenaamde ELISA, die van één bedrijf afkomstig is. Onder tussen zijn er minimaal vier verschillende ELISA-kits in Nederland beschikbaar. Wij hebben patiëntmaterialen met deze vier kits als onderdeel van het promotieonderzoek van Ellen Schmitz gemeten en gevonden dat voor maar 70% van de metingen een overeenkomstig doseeradvies met alle kits verkregen wordt. Met andere woorden: de streefconcentratie van 3-7 milligram/liter geldt niet zonder meer voor alle ELISA-kits. Door middel van ons onderzoek kunnen nu kit-specifieke correctiefactoren worden gebruikt om de verschillen in standaardisatie te overkomen. Daarnaast vonden wij ook dat de ene kit een lagere variatie in de tijd kent dan de andere. De meest geschikte ELISA is nu beschikbaar voor de klinische routine in het laboratorium van Máxima Medisch Centrum zodat patiënten van beide ziekenhuizen op geleide van TNFalfa-spiegels behandeld kunnen worden.

Fluorescerende TNFalfa

In werkelijkheid is het verhaal nog iets complexer. Naast infliximab zijn er in Nederland sinds kort twee andere antistoffen tegen TNFalfa beschikbaar. De molecuulstructuur van deze antistoffen wijkt af van die van infliximab. Deze antistoffen kunnen niet, of niet zonder meer, met de beschikbare ELISA's gemeten worden. Op termijn worden nog meer infliximab-achtige antistoffen verwacht. Om al deze antistoffen te kunnen meten, werken wij aan een ander type analyse, die ik aan u wil ik voorstellen. Bij deze analyse werken wij met TNFalfa die wij in bacteriën geproduceerd, gezuiverd en aansluitend met een fluorescente kleurstof gekoppeld hebben. Wanneer dit molecuul door licht van een bepaalde golflengte wordt aangetraald geeft de fluorescente kleurstof licht van een langere golflengte af. De hoeveelheid afgegeven licht is dus een maat voor de hoeveelheid TNFalfa.



Figuur 4

Meting van TNFalfa met size exclusion chromatography gevolgd door fluorescentie detectie

Voor de meting van anti-TNFalfa antistoffen wordt dit fluorescerende TNFalfa met patiëntserum gemengd en worden de bestanddelen van het plasma met behulp van een zogenaamde 'size exclusion column' van elkaar gescheiden. Dit is schematisch weergegeven in figuur 4. Achter de kolom worden de bestanddelen aangetraald en de hoeveelheid fluorescentie gemeten. Er worden dan drie fluorescente fracties in het plasma gevonden. Als eerste wordt het grootste complex, de verbinding tussen het fluorescerende TNFalfa en de antistof gevonden, dan het ongebonden fluorescerende TNFalfa en tenslotte ook het ongebonden fluorofor.

Wanneer het systeem met bekende hoeveelheden infliximab gekalibreerd wordt, kan de infliximabconcentratie in het patiëntmateriaal van de kalibratiecurve worden afgelezen. Deze is direct proportioneel aan de hoeveelheid fluorescentie van het anti-TNFalfa – TNFalfa complex. Dit testsysteem is a priori geschikt om alle soorten anti-TNFalfa antistoffen te meten, doordat alle verschillende anti-TNFalfa antilichamen tot verminderde retentie van het TNFalfa-antiTNFalfa complex op de kolom leiden en het testsysteem voor de meting van verschillende anti-TNFalfa antistoffen niet gewijzigd moet worden. Wanneer patiënten overgezet worden op een nieuwe anti-TNFalfa antistof, in plaats van infliximab, dient volgens richtlijn het therapiesucces te worden gemonitord. Wij kunnen dit in studieverband met de routinematige ELISA's die op het laboratorium van Máxima Medische Centrum beschikbaar zijn en we kunnen parallel daaraan het net beschreven analysesysteem valideren. Het zou dan in de toekomst de verschillende ELISA's kunnen vervangen.

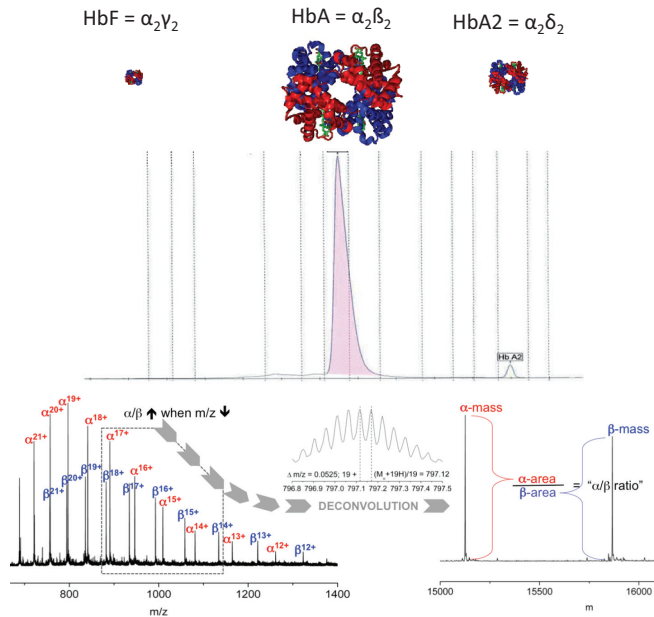
Wanneer patiënten anti-TNFalfa antistoffen toegediend krijgen, maakt het afweersysteem van een reëel aantal van hen antistoffen aan die gericht zijn tegen het anti-TNFalfa antistof infliximab. De kans bestaat dan dat infliximab weggevangen wordt en de therapie niet werkt. Óf en in welke mate de antistoffen tegen TNFalfa weggevangen worden, weten we niet, want met de huidige ELISA-testen kan infliximab in aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab niet betrouwbaar gemeten worden: de antistoffen tegen infliximab verstoren de ELISA-test die ook gebruikmaakt van antistoffen tegen infliximab. Het analysesysteem waar wij nu aan werken, zal naar verwachting ook in aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab betrouwbaar meten. Met dit analysesysteem kan dan de vraag beantwoord worden of en zo ja bij welke patiënten met anti-infliximab antistoffen de spiegel van infliximab verminderd is en indien nodig kan een alternatief middel worden gegeven.

Met bovenstaande voorbeeld heb ik hopelijk duidelijk kunnen maken hoe wij in samenwerking tussen ziekenhuislaboratoria en TU/e klinisch belangrijke vraagstellingen vertalen naar keuze en ontwikkeling van innovatieve analyses, die helpen de patiëntenzorg te verbeteren.

Voorbeelden van andere projecten

Aan de hand van twee andere onderzoeken wil ik het onderzoek binnen het expertisecentrum verder illustreren. Het eerste project heeft tot doel de diagnostiek naar erfelijke afwijkingen in het hemoglobine molecuul te verbeteren. Het tweede onderzoek is een langlopende onderzoekslijn naar cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Humaan hemoglobine van volwassenen is een tetrameer van niet-covalent gebonden globineketens. Ongeveer 97% van alle hemoglobine is HbA en bestaat uit twee alfa en twee beta subunits ($\alpha_2\beta_2$), zie het bovenste deel van figuur 5.



Figuur 5

Adult hemoglobine, chromatogram van Hb tetrameren en MS analyse van Hb ketens

Naast kwalitatieve hemoglobinopathieën (gekenmerkt door structurele variatie in de globineketens) bestaan er ook kwantitatieve hemoglobinopathieën: de thalassemieën. Hierbij is er een disbalans tussen de hoeveelheid α - en β - globineketens. Dit wordt veroorzaakt door genetische veranderingen die een verlaging van de synthesesnelheid van α - of β - globine tot gevolg hebben (α - resp. β -thalassemie), waardoor er een overschot van het complementaire globine ontstaat. Dit overschot aan vrij globine zorgt voor verkorte overleving van de bloedcellen en anemie. Het klinische beeld van α - en β -thalassemie kan variëren van een mild tot zeer ernstig ziektebeeld.

De huidige diagnostiek naar hemoglobinopathieën omvat onder andere de chromatografische scheiding van intacte hemoglobine tetrameren. Een normaal voorbeeld is gegeven in het middelste deel van figuur 5. Een β -thalassemie kan op basis van een verhoogd HbA₂-percentage worden aangetoond. HbA₂ is een

tetrameer van twee alfa en twee delta subunits en is in een laag percentage aantoonbaar in erythrocyten van volwassenen. Wanneer er bij een beta-thalassemie relatief minder beta-ketens voor hemoglobinevorming beschikbaar zijn, bindt een groter deel van de alfaketens aan de deltaketens en neemt het percentage HbA₂ toe. Voor α -thalassemie is chromatografie onvoldoende sensitief, dat wil zeggen het percentage HbA₂ is niet altijd verlaagd. Daarom moet er DNA-diagnostiek naar de meest voorkomende veranderingen in de α -globinegenen worden gedaan.

Deze workflow is bruikbaar in de klinische praktijk maar wel omslachtig. De chromatografie en DNA-onderzoeken zijn tijdrovend en een definitieve diagnose kan soms alleen in een gespecialiseerd centrum worden verkregen. Binnen het expertisecentrum onderzoeken de collegae uit het Máxima Medisch Centrum op welke wijze chromatografie gevolgd door massaspectrometrie gebruikt kan worden voor een sluitende diagnose van kwantitatieve hemoglobinopathieën (thalassemieën). We weten al dat we veelvoorkomende kwalitatieve hemoglobinopathieën kunnen aantonen met behulp van tandem massaspectrometrie. Voor de analyse van thalassemieën onderzoeken wij of de ratio tussen de piekoppervlakken van alfa- en betaglobine gebruikt kan worden om een α - of β -thalassemie te detecteren. In de huidige stand van de analyse worden alle massa-over-lading signalen die bij alfa- en betaketens horen door middel van een techniek die deconvolutie heet terug gerekend naar de totale hoeveelheid alfa- en betaketens in het monster. Bij gezonde mensen vinden wij een vaste verhouding met een bijbehorende standaarddeviatie. Bij patiënten met een alfa-thalassemie is deze ratio afgenomen, bij patiënten met beta-thalassemie toegenomen. Op basis van de alfa/betaratio zouden we mogelijk direct alfa- en beta-thalassemieën aan kunnen tonen. We hopen deze techniek in de komende maanden te optimaliseren. Dit zou de combinatie van chromatografie en DNA-onderzoek als eerste stap in de huidige laboratoriumdiagnostiek kunnen vervangen. Daarnaast wordt tegenwoordig bij de neonatale hielprikscreening naar de aanwezigheid van thalassemieën en ernstige hemoglobinopathieën gezocht. De nieuwe methode zou mogelijk ook daar kunnen worden toegepast.

Cardiovasculair risico bij nierfalen

In samenwerking met de afdeling interne geneeskunde van Catharina Ziekenhuis doen wij bij pre-dialyse- en dialysepatiënten onderzoek naar de ziekte entiteit 'chronische nierziekte – mineraal- en botverstoring' ook wel bekend als renale osteodystrofie. Door hun nierziekte, en soms ook door de medicamenteuze therapie die zij krijgen, treden bij deze patiënten veranderingen in de calcium- en fosfaathuishouding op die tot botziekten en ook tot hart- en vaatziekten leiden.

De onderliggende afwijking is een ontregelde mineralisatie van de botten die tot toegenomen calcificatie van de bloedvaten leidt. Door middel van longitudinale meting van experimentele biomerkers van de calcium-fosfaathuishouding zoeken wij naar associaties tussen vroege veranderingen in deze merkers en het latere optreden van cardiovasculaire ziekte. Voor dit project heeft een studente Bio-medical Engineering als afstudeerproject de analyse van de vier meest belangrijke vitamine D metabolieten op een tandem massa spectrometer opgezet. Hierdoor kunnen wij de endogene concentraties en de concentraties naar toediening van verschillende vitamine D metabolieten meten en correleren met de overige bio-chemische merkers en de schade aan de bloedvaten. Het laatste meten wij door de snelheid op te nemen waarmee zich de polsdruk door de bloedvaten verplaatst. De daarvoor gebruikte techniek wordt 'pulse wave velocity' genoemd en is een maat voor de stijfheid van de arteriële bloedvaten die zeer nauw gecorreleerd is met symptomatische cardiovasculaire ziekte en mortaliteit. Bij het laatste onderzoek is Philips betrokken. Wij meten bij deze patiënten met een door Philips ontwikkelde sensor, een soort polshorloge, karakteristieken van de bloedsomloop die in het optimale geval gelijkwaardige informatie leveren als de 'pulse wave velocity', de bloeddruk en het ECG. Aan dit project hebben tot nu toe meerdere internisten en klinisch chemici in opleiding gewerkt en daarbij onderzoeks- en data-analysevaardigheden geleerd. Voor het laatste en voor de modelvorming werken we samen met verschillende afdelingen van de TU/e.

Ik hoop dat ik u met deze drie voorbeelden heb kunnen illustreren hoe wij in goede samenwerking tussen kliniek, laboratorium, universiteit en bedrijfsleven tot verbeterde laboratoriumdiagnostiek en patiëntenzorg komen en nieuwe inzichten in de pathofysiologie krijgen. Daarbij maken wij gebruik van de unieke combinatie in de regio Eindhoven: TU/e, Philips, dat zich ontwikkelt tot een gezondheidsbedrijf, en twee grote, topklinische ziekenhuizen. Ik wil dan ook de besturen van de ziekenhuizen oproepen om in de wetenschappelijke samenwerking als één te blijven optrekken, zodat wij elkaar blijven versterken.

Het digitale onderzoek

Aan de hand van het voorbeeld van de meting van anti-TNFalfa antistoffen wil ik u meenemen naar de tweede poot van het Expertisecentrum Klinische Chemie, namelijk het gebruik van digitale gegevens om het peri-analytische proces te verbeteren en de aanvrager van laboratoriumonderzoek van informatie te voorzien in plaats van enkel getallen te rapporteren.

In de huidige werkwijze komt een patiënt voor de bloedafname naar het laboratorium. Dat moet dan vlak voordat de nieuwe dosis infliximab wordt toegediend. Er moet namelijk, zoals eerder gezegd, een dalspiegel worden afgenomen. Naast patiënten met inflammatoire darmziekte worden ook patiënten met reumatoïde artritis behandeld met infliximab. De dosering van het geneesmiddel is dan lager. Nadat de bloedafname heeft plaatsgevonden, wordt het materiaal geanalyseerd en de concentratie infliximab gerapporteerd aan de aanvrager. In het optimale geval beoordeelt de aanvrager de gevonden concentratie in samenwerking met de ziekenhuisapotheker in relatie tot de afnamedatum (is er daadwerkelijk een dalspiegel afgenomen?), het gewicht van de patiënt (is er vorige keer een correcte dosis van het geneesmiddel gegeven?), of er een onevenredig lage spiegel is gevonden (risico op immunoreactie en antistofvorming tegen infliximab) en voor welke indicatie het middel is gegeven. Tenslotte moet op basis van deze gegevens en het lichaamsgewicht een nieuwe dosis infliximab worden berekend. Al deze stappen kosten tijd en het risico bestaat dat ze niet of foutief genomen worden. Het gevolg kan zijn dat de patiënt een minder dan optimale therapie ontvangt. Binnen het expertisecentrum werken wij aan digitale oplossingen die op basis van het onderliggende lijden van de patiënt, de datum van infusie van infliximab, het lichaamsgewicht van de patiënt en de gevonden infliximabconcentratie de juiste afnamedatum van de dalspiegel en de volgende dosering berekent. Dit advies wordt voorgelegd aan ziekenhuisapotheker en arts die er uiteraard om goede redenen van kunnen afwijken. Op deze manier scheelt het niet alleen veel mensenwerk, maar is ook een eenduidige werkwijze gezekerd.

Om tot een dergelijk geautomatiseerd advies te kunnen komen, zijn indicatie voor toediening, gewicht van de patiënt, infusie- en afnamedatum en de dalspiegel van infliximab benodigd. Al deze gegevens zijn ergens in het digitale patiëntdossier

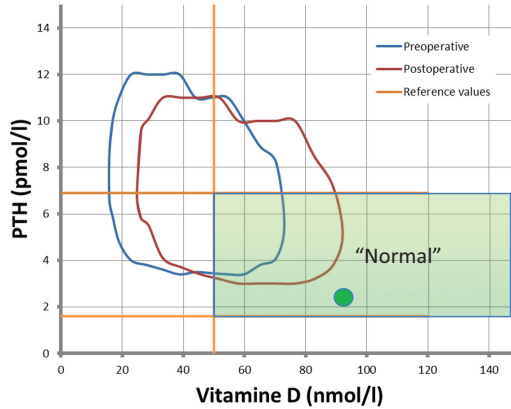
van het ziekenhuis beschikbaar. Wanneer ze gevonden en op betrouwbaarheid beoordeeld zijn, kunnen ze in een algoritme worden gebruikt om afnamedatum en een advies voor een vervolgdosering te berekenen. Aan de hand van het voorbeeld van infliximab heb ik u willen illustreren hoe wij binnen het kenniscentrum streven naar de ontwikkeling van de best mogelijke test voor de meting van een stof en hoe wij deze aansluitend in de routinediagnostiek binnen de ziekenhuizen implementeren en naast een getalsmatige uitslag ook een context-afhankelijke conclusie samen met het resultaat rapporteren. Met andere woorden: er wordt een patiënt-specifieke conclusie en dus een antwoord gegeven op een klinische vraag in plaats van een getal. Dit is 'personalized health care'.

Naast infliximab zijn er legio andere, direct aan een analyse-gebonden, vragenstellingen die onderzocht kunnen worden. Zo kan met behulp van informatie uit het digitale patiëntdossier de invloed van geneesmiddelen op analyseresultaten opgespoord en eventueel gecorrigeerd worden. Correctie vindt plaats voor de invloed van bijvoorbeeld een geneesmiddel op de chemische analyse en ook voor de invloed van geneesmiddelen op referentiewaarden. Zo heeft collega Boer uitgezocht hoe de referentiewaarden van renine en aldosteron gedurende therapie veranderen met verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Hierdoor zijn wij in staat om ook tijdens medicamenteuze therapie verstoringen in de endocriene regulatie van de bloeddruk op te sporen.

Het lab en de obese patiënt

Een ander voorbeeld van doelgroep-specifieke referentiewaarden wil ik iets uitgebreider bespreken. We hebben de referentiewaarden van een groot aantal analyses voor obese patiënten berekend, nadat we met data-mining-technieken de nodige gegevens uit het digitale patiëntdossier van het ziekenhuis opgehaald hadden. In figuur 6 zijn de referentiewaarden van vitamine D en parathormoon tweedimensionaal tegen elkaar uitgezet.

U ziet deze als lichtgroen vierkant onder rechts in de figuur. Daar ziet u ook dat de referentiewaarden voor obese personen duidelijk afwijken van de referentiewaarden van gezonde personen. Dat geldt zowel voor de situatie van voor de operatie als voor de situatie na de operatie, wanneer de patiënten een groot gewichtsverlies hebben bereikt. De postoperatieve waarden verschuiven weliswaar in de richting van die van gezonde personen, maar bereiken deze bij lange na niet. Wanneer er geen rekening wordt gehouden met de verschillen in referentiewaarden tussen gezonde mensen en (ex)obesen worden de vitamine D en parathormoon concentraties bij de laatstgenoemden veelal onterecht als normaal



Figuur 6

Doelgroepspecifieke referentiewaarden voor obese patiënten

(zie de groene cirkel) of abnormaal gecategoriseerd met alle mogelijke gevolgen van dien. Naast de consequenties voor de individuele patiëntenzorg is het feit dat PTH bij obese patiënten verhoogd is ook wetenschappelijk interessant. Het was tot nu toe onbekend en roept de vraag naar het onderliggende fysiologische mechanisme op. Klinisch relevant is of obese patiënten een verstoorde mineralisatie van de botten hebben, of deze behandeld moet/kan worden en of er een correlatie tussen PTH-concentraties en complicaties in de follow up bestaat.

Een laatste toepassing die ik wil benoemen, is dat op basis van combinaties van testuitslagen of longitudinale verschillen, voorspellingen over ziektebeloop en voorstellen voor behandeling van patiënten kunnen worden gedaan. Onafhankelijk van welk type diagnostische onderzoeken worden verricht, dienen voor een geslaagde modelvorming de juiste variabelen te worden geïdentificeerd, hun betrouwbaarheid geschat en relatieve bijdrage vastgesteld te worden om tot een succesvol model te komen. Zo zoekt Saskia van Loon in samenwerking met de afdeling Cardiologie van Catharina Ziekenhuis binnen het expertisecentrum naar voorspellers van het wel of niet slagen van cardiale resynchronisatietherapie. De modellen die zij tijdens haar promotie ontwikkelt, kunnen wij in de ziekenhuizen toepassen om de patiëntenzorg te verbeteren. Saskia's promotieonderzoek is onderdeel van het Impuls 2 programma 'Data Science' waarin 16 promovendi de potentiële bijdrage van digitale techniek aan de gezondheid van mensen onderzoeken.

Welke veranderingen kent het medische proces en wat kan het expertisecentrum hier aan bijdragen?

Tot nu toe beperkt dit verhaal zich tot toepassing van de onderzoeksresultaten van het expertisecentrum binnen de ziekenhuiszorg. Feitelijk wordt veel zorg buiten ziekenhuizen geleverd. Veel patiënten zijn chronisch ziek en leven dankzij de toegesloten medische mogelijkheden steeds langer met hun ziekte(n). De patiënt wordt bij voorkeur zo dicht mogelijk bij huis behandeld, idealiter thuis met interventie van een zorgverlener indien dat nodig is. De politiek ziet dit graag zo in het kader van de kostenbeheersing, maar daarnaast is het voor patiënten vooral prettig om zo veel mogelijk in hun eigen of een vertrouwde, kleinschalige zorgomgeving te kunnen blijven. Bovendien wordt het voor de mondige patiënt zo makkelijker om (gevoeld) grip te krijgen op de ziekte en om zelf deel van het behandelteam te zijn. Een modern woord hiervoor is 'patient-empowerment'.

Zorg buiten het ziekenhuis wordt geleverd door huisartsen, verpleeghuizen, wijkverpleging en andere gespecialiseerde zorginstellingen, zoals de geestelijke gezondheidszorg of de ambulance dienst. Maar ook, zoals gezegd door de patiënt of zijn omgeving zelf die nu al, en in de toekomst nog veel meer, diagnostische onderzoeken zelf uitvoert en eventueel daarop handelt. Denk bijvoorbeeld aan glucosemetingen, hartfalen diagnostiek of longfunctie-onderzoek.

Voor de metingen buiten het ziekenhuis gelden uiteraard ook alle vereisten met betrekking tot goede kwaliteit van analyses en inbedding van de testuitslagen in de patiënt-specifieke situatie. Deze diagnostische testen kunnen worden gebruikt om een ontregeling op te sporen, te voorspellen en te voorkomen. Klinisch chemische testen kunnen worden gebruikt om een risicoschatting te maken die eventueel tot een interventie kan leiden, zoals een bezoek aan de huisarts of specialist of een telefonisch consult om veranderingen in bijvoorbeeld medicijngebruik te bespreken.

Begeleiding van de patiënt zo dicht bij huis als mogelijk, vereist een andere inrichting van de zorgketen en een verbetering van de informatieketen van patiënten naar de diverse zorgverleners en naar de zorgverleners onderling. Het is een kwestie van bestuurlijke wil om de regio Eindhoven als één zorgregio in te richten, waarin de zorg van preventie tot curatieve ingrepen in een continuüm en om de patiënt heen georganiseerd is. De klinische laboratoria nemen hier een centrale plek in omdat zij voor zorgverleners buiten en binnen de ziekenhuizen werken en ongeveer 85% van alle diagnostiek die buiten het ziekenhuis aangevraagd wordt, laboratoriumdiagnostiek is. Daarom bevordert één laboratorium voor de regio Eindhoven de transitie naar een model waarin de zorg zo dicht mogelijk bij de

patiënt en in een zorgcontinuüm geleverd wordt. Ook bevordert het de rol van de ziekenhuizen als expert-centra, die, indien nodig, ingrijpen of geconsulteerd kunnen worden.

Idealiter wordt de klinische waarde van bestaande analyses per patiëntcategorie en analysesetting gevalideerd. Met analysesetting bedoel ik enerzijds het doel van het onderzoek, bijvoorbeeld of de test diagnostisch of bij het monitoren van een ziekte wordt gebruikt. Anderzijds bedoel ik met analysesetting ook of de test naast de patiënt uitgevoerd wordt of in een centraal laboratorium. Een test naast de patiënt heet ook wel 'point of care' test. De analytische kwaliteit van de testen en de juiste klinische beslisgrenzen zijn voor deze testen minder goed uitgezocht. Hier ligt dus een belangrijk onderzoeksterrein voor het expertisecentrum, willen we de klinische waarde van point of care testen verhogen. Dat dit een belangrijke en sterk groeiende tak van de diagnostiek is, blijkt uit het feit dat acht jaar geleden ongeveer 1,5% van alle analyses die we in Catharina Ziekenhuis verrichten op een point of care analyzer gemeten werd, terwijl het in 2014 5% van alle analyses waren. Een andere vereiste voor veilige en effectieve toepassing van point of care diagnostiek is dat de analyseresultaten doorgezonden worden naar de juiste zorgverleners en er afhankelijk van de vraagstelling de juiste beslissing wordt genomen. Een waarschuwing of het advies over hoe te behandelen kan veelal op basis van een beslisalgorithmen aan de zorgverlener worden voorgelegd.

Ik wil dit abstracte verhaal aan de hand van een patiënt met chronische hartfalen illustreren. Patiënten met hartfalen houden zout en water vast, meer naar mate het hartfalen verergert. Het gewicht neemt erdoor toe evenals de ernst van hartfalen. Therapeutisch doel is dus het boventallige vocht uit te drijven en het hart te ontlasten. Hartfalen patiënten kunnen een streefgewicht toebedeeld krijgen. Dat is het gewicht dat de patiënt kan bereiken zonder dat zijn nier aangetast wordt door afgenomen doorbloeding als gevolg van vochttekort. Indien een hartfalen patiënt zicht thuis dagelijks weegt met een weegschaal en de bloeddruk meet met een bloeddrukmeter die beiden verbonden zijn met een centrale computer, kunnen de veranderingen van gewicht en bloeddruk en de tijd gevolgd worden. Bij afwijkend gewicht of bloeddruk kan aan de patiënt worden gevraagd om thuis aanvullende diagnostiek op een point of care meter uit te voeren, bijvoorbeeld BNP en creatinine. Het ene stofje is een merker voor de ernst van hartfalen, het andere een merker voor de nierfunctie. Op basis van dit aanvullende onderzoek kan de zorgverlener besluiten om in overleg te gaan met de patiënt en uiteindelijk om de behandeling aan te passen.

Uiteraard dragen ook hier analytische goede testsystemen bij aan betere uitkomst op het niveau van de individuele patiënt en moeten test- en patiëntgroep-specifieke algoritmen worden ontwikkeld. Binnen het expertisecentrum zijn we met meerdere Europese ziekenhuizen bezig om voor een door Philips ontwikkelde point of care oplossing, dat wil zeggen analysetoestel, een eerste analytische test en de bijbehorende ICT-structuur, analytisch en klinisch te valideren.

Onderwijs

De studenten Biomedische Technologie leren in hun studie nieuwe technologieën te onderzoeken, ontdekken en ontwikkelen om biomedische problemen op te lossen. Uit het eerder gezegde moge duidelijk zijn dat het doel van het onderwijs binnen het expertisecentrum is om de studenten inzicht te geven in de pathofysiologie van de mens, de diagnostiek van ziekten en het medisch proces. Zij kunnen dan vanuit hun ingenieursachtergrond in een zorginstelling, onderzoeksinstituut of bedrijf, op het grensvlak van analyse en modelvorming bijdragen aan betere laboratoriumdiagnostiek en betere toepassing van de bestaande informatie.

Het expertisecentrum biedt stages en afstudeeropdrachten op het gebied van de chemische analyse en toepassing van de analytische resultaten in de klinische praktijk. Dit betekent dat studenten met de studierichting Biomedical Engineering kiezen voor projecten met een analytisch zwaartepunt en studenten uit de richting Medical Engineering kiezen voor onderzoek waarin data-analyse en modelvorming een belangrijke rol spelen. Door beide richtingen binnen het expertisecentrum aan te bieden, verwachten wij een kwalitatieve impuls te kunnen geven aan de laboratoriumgeneeskunde.

Het expertisecentrum verzorgt onderwijs in de masterfase van de studie Biomedische Technologie. De collegereeks klinische chemie geeft een overzicht het vak klinische chemie, dat wil zeggen, de pathofysiologie van de mens met de bijbehorende laboratoriumonderzoeken en analysetechnieken. De capita selecta laboratoriumgeneeskunde bieden diepgang op geselecteerde onderwerpen binnen de laboratoriumgeneeskunde. Op meerdere momenten gedurende hun studie krijgen de studenten de gelegenheid een ziekenhuislaboratorium te bezoeken om een indruk van de werkzaamheden te krijgen. Tenslotte doen studenten Medical Engineering een week per jaar korte projecten op de laboratoria van Catharina Ziekenhuis en Máxima Medisch Centrum die hen de analytische kant van de klinische chemie praktisch laten ervaren.

Vanaf 2016 bieden wij binnen het expertisecentrum ook een module ‘klinische chemie’ aan voor studenten Medical Engineering. Daarin leren de studenten gedurende 7 weken een aantal werkplekken in de ziekenhuizen en de bijdrage die de klinische chemie daar aan het medisch proces levert, kennen. Zij zullen projecten op het snijvlak tussen klinische chemie en besliskunde, informatiekunde en/of systeembioologie doen, met als doel de bijdrage van de klinische chemie aan het medisch proces te verbeteren. Dit kan zoals eerder beschreven zijn door het informatiegehalte van een analyseresultaat te verhogen of door een proces te verbeteren.

Tot slot

Ik heb u in de afgelopen drie kwartier meegenomen langs een aantal, al zeg ik het zelf, prachtige onderzoeksprojecten en scenario's voor de toekomst. Als ik nu vooruit kijk en me afvraag hoe het expertisecentrum zich de komende 10 jaar ontwikkelt, hoop ik op de volgende uitkomsten.

Er zullen een aantal vernieuwende analytische technieken ontwikkeld worden die in de klinische laboratoria voor de meting van diverse stoffen in gebruik genomen zijn. Enkele van deze analyses worden door diagnostische bedrijven overgenomen en commercieel aangeboden. Het vaststellen van de klinische waarde van de resultaten is een vast onderdeel van elke testontwikkeling. Dit doen wij in samenwerking met onze klinische werkende collegae. Voor de inbedding van de analyse-resultaten in de klinische context ontwikkelen wij data mining-technieken en beslialgorithmen. Dit aspect is net als de analyse onlosmakelijk onderdeel van een test en wordt samen met de analyse geïntroduceerd en aangeboden aan derde partijen. Voor de data-analyse is de engineeringachtergrond van de studenten belangrijk. Daarom is de TU/e een uiterst geschikte samenwerkingspartner. Binnen de TU/e kunnen wij samenwerken met experts op het gebied van big-data-technieken, fysica en chemische biologie. Zo versterkt het werk aan biosensoren dat binnen de faculteit Biomedische Technologie gedaan wordt ons onderzoek en kunnen wij met vragen over chemische synthese en analyse terugvallen op bestaande kennis. Het feit dat gezondheidszorg een van de speerpunten van de TU/e is en beide ziekenhuizen onderzoek en innovatie als intrinsiek onderdeel van hun identiteit beschouwen, verzekert ons van bestuurlijke steun.

Voor de translatie en valorisatie van de onderzoeksresultaten is goede samenwerking met het bedrijfsleven nodig. In Eindhoven is een van de onderzoeksafdelingen van Philips gevestigd en wij werken op dit moment op twee onderzoeklijnen nauw samen. In de komende jaren hoop ik op uitbouw van het gezamenlijke onderzoek en zullen wij daarnaast samenwerking met andere partners zoeken.

Het verrichten van goede analyses is altijd al de basis van het vak klinische chemie geweest. De ontwikkelingen die ik geschetst heb laten zien dat het werkveld van de klinische chemicus breder is geworden. Met de komst van het digitale patiëntdossier is het mogelijk om vanuit het laboratorium invulling te geven aan de term 'personalized healthcare'. De klinisch chemicus zou ervoor moeten kunnen zorgen dat m.et behulp van digitale ondersteuning de juiste interpretatie van onderzoek plaatsvindt. Het laboratorium is al lang geautomatiseerd en gerobotiseerd en loopt daarin voorop binnen de ziekenhuizen. Naar mijn mening zou het laboratorium in de toekomst een centrale rol moeten spelen in het beheer van alle analysetoestellen, centraal of decentraal of bij de patiënt thuis en de integratie en analyse van de resultaten die met deze toestellen verkregen worden. Ik roep mijn beroepsvereniging dan ook op om in de opleiding tot klinisch chemicus ruimte te maken voor het verwerven van nodige kennis en vaardigheden.

Ik wil eindigen met de stelling dat een goede test zich altijd terugbetaald. Niet in een besparing op de laboratoriumkosten, maar door relevante medische informatie op het juiste moment bij de juiste persoon terecht te laten komen. Ik verheug me erop om de komende jaren met velen van u aan de realisatie hiervan te werken.

Persoonlijke kanttekeningen

Zoals ik in deze lezing uiteen heb gezet, zijn ontwikkeling en validatie van verbeterde analytische testen een taak van het laboratorium en een belangrijke bron van innovatie in de gezondheidszorg. Deze analyses kunnen later eventueel door een commercieel bedrijf in de markt gezet worden. Nieuwe wet en regelgeving dreigt zelfontwikkelde analyses voor gebruik in het eigen laboratorium even streng te toetsen als commercieel verkrijgbare testkits. Met andere woorden: de drempel om een nieuwe methoden te ontwikkelen en te implementeren wordt onevenredig hoger. Het zal u niet verrassen dat ik deze ontwikkeling als contra-productief beschouw. Een belangrijke bron van innovatie wordt zo uitgedroogd.

Deze ontwikkeling weerspiegelt helaas een maatschappelijke tendens, de toenemende regelgeving en de handhaving daarvan, die voorbijgaat aan de creativiteit van de menselijke geest en aan ieders gevoel voor verantwoordelijkheid. Regels zijn uiteraard noodzakelijk, alleen zou de basis van regelgeving vertrouwen in de medemens moeten zijn in plaats van gedetailleerde voorschriften en de eis voor alles meet- en toetsbaar verantwoording af te leggen. Wanneer er meer geïnvesteerd zou worden in overdracht van een normenkader, zou niet voor alles een regel hoeven worden bedacht en gehandhaafd.

In de samenwerking met studenten, collegae in de ziekenhuizen en de medewerkers van de TU/e valt me juist op hoe oprecht betrokken en enthousiast zij hun studie, de patiëntenzorg, het onderzoek en onderwijs doorleven.

Dankwoord

Het mooie aan het hoogleraarschap is dat ik de mogelijkheid heb om binnen de ziekenhuizen en de TU/e met deze gedreven en enthousiaste mensen samen te werken. Ik geniet van het voorrecht om dit te mogen doen. Gezamenlijk kunnen wij vernieuwende laboratoriumdiagnostiek ontwikkelen. Ik sta hier dan vandaag eigenlijk ook namens al deze mensen, in deze lezing eerder aangeduid als Expertisecentrum Klinische Chemie Eindhoven. Ten eerste zijn dit de stafleden van de ziekenhuislaboratoria, Dirk Bakkeren, Arjen-Kars Boer, Maarten Broeren, Birgit Deiman, Joyce Curvers, Fedde van der Graaf, Daan van de Kerkhof en Philip Kuijper. Ten tweede aan de TU/e de medewerkers van de afdeling chemische biologie en dan met name Luc Brunsveld en Joost van Dongen. Samen verrichten wij een groot deel van het werk en geven door onze ideeën en expertise vorm aan het centrum. Hartelijk dank hiervoor. Ik ervaar de samenwerking tussen de ziekenhuislaboratoria alsof we één laboratorium zijn en wie weet is dit de basis voor meer.

Ook onze eerste twee promovendi, Ellen Schmitz en Saskia van Loon, wil ik danken voor hun betrokkenheid en het vertrouwen hun promotieonderzoek in een jonge onderzoeksgroep te komen doen.

Een aantal mensen heeft in belangrijke mate eraan bijgedragen dat het expertisecentrum en mijn benoeming tot stand zijn gekomen. Huib, we kennen elkaar nu sinds 16 jaar, je was eerst mijn opleider, dan mijn collega laboratoriumhoofd en nu mijn voorganger als hoogleraar aan de TU/e. Ik dank je voor de goede samenwerking en voor je vertrouwen dat ik de juiste kandidaat ben om je aan de TU/e op te volgen. Luc, jou dank ik ervoor dat je het gedurfd hebt om een relatief onervaren onderzoeker, die je nog niet lang kende, voor te dragen als hoogleraar aan de TU/e. Ik werk hard om je vertrouwen te rechtvaardigen en ervaar de samenwerking met jou als constructief en open. Ik dank het College van Bestuur van de TU/e voor de benoeming en de steun voor de samenwerking tussen ziekenhuizen en TU/e en de Raad van Bestuur van Catharina Ziekenhuis voor de mogelijkheid om één dag per week aan deze taak te mogen besteden. Hartelijke dank aan de Raden van Bestuur van beide ziekenhuizen voor hun steun voor ons centrum en de mogelijkheid tijd aan klinisch chemische innovatie te mogen besteden.

Voor de klinische validatie van analyses werken wij samen met veel specialisten en arts-assistenten van beide ziekenhuizen. De klinische chemie kan als medisch ondersteunende discipline niet verbeteren zonder nauwe samenwerking met de klinische disciplines. Hartelijk dank voor jullie inzichten, de tijd die jullie ondanks alle andere verplichtingen vrijmaken en het enthousiasme waarmee jullie bijdragen aan het onderzoek.

Tenslotte wil ik alle medewerkers van de laboratoria in Máxima Medisch Centrum en Catharina Ziekenhuis danken. Jullie goede werk is basis van alles wat we doen, of het nu routinediagnostiek is of experimenteel onderzoek. We zijn aangewezen op en blij met goede analisten die naast hun gewone werk openstaan voor onderzoek en onderwijs. Door jullie inzet kunnen we de studenten stageplekken bieden en nieuwe analyses ontwikkelen. Ons laboratorium management creëert de basis waarop wij tijd aan onderzoek kunnen besteden, want alleen als een lab goed functioneert, kan er tijd aan onderzoek en onderwijs worden besteed.

Liebe Eltern, ihr begleitet mich jetzt seit fast 46 Jahren. Eure Liebe und Vertrauen sind meine Basis und bis heute sind wir uns nahe. Herzlichen Dank für Alles, ich freue mich sehr, dass Ihr heute hier seid und hoffe auf noch viele schöne Momente miteinander.

Lieve Sandra, we hebben een heel stuk van onze levens samen geleefd, in goede en in slechte tijden. Dat ik vandaag hier sta, dank ik dus ook aan jou. Ik wil je danken voor al je steun, al die dingen die jij voor ons oppakt en ook het tegenwicht dat jij biedt. Ik ben erg blij met jou. Dank je wel.

Lieve kinderen, Hannah, Sarah, Mathis. Vandaag hebben jullie gehoord waarmee ik onder andere bezig ben en waardoor er niet altijd voldoende tijd voor ons is. Mijn excuses daarvoor. Fijn, dat jullie er zijn, ik geniet van jullie.

Ik heb gezegd.

Curriculum vitae

Prof.dr. Scharnhorst werd op 1 september 2014 benoemd tot deeltijdhoogleraar Klinische Chemie bij de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.

Volkher Scharnhorst ontving zijn doctoraal Biologie in 1995 aan de Universiteit Leiden, waar hij in 2000 ook zijn doctoraat aan de faculteit Geneeskunde behaalde. Aansluitend startte hij in het Máxima Medisch Centrum in Veldhoven met de opleiding tot klinisch chemicus. Na deze opleiding werkte hij vanaf 2004 in Atrium Medisch Centrum en vanaf 2006 in het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven. Sinds 2008 is hij specialist manager van het Algemeen Klinisch Laboratorium en van 2008 tot 2015 ook opleider Klinische Chemie. Zijn onderzoek focust op het juiste gebruik van biomerkers voor diagnose en monitoring van ziekten. De nadruk ligt hierbij op nieuwe en verbeterde analytische technieken en de vertaling van testresultaten naar klinisch handelen. Sinds 2012 is hij als docent, en sinds september 2014 als deeltijdhoogleraar, verbonden aan de Technische Universiteit Eindhoven.

Colofon**Productie**

Communicatie Expertise
Centrum TU/e

Fotografie cover

Rob Stork, Eindhoven

Ontwerp

Grefo Prepress,
Eindhoven

Druk

Drukkerij Snep, Eindhoven

ISBN 978-90-386-3926-0
NUR 967

Digitale versie:
www.tue.nl/bib/