

# **Hart en Nier, Falen doen ze niet alleen !**

## **Oratie**

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt hoogleraar in de cardiologie  
In het bijzonder de cardiorenale interacties,  
Op dinsdag 9 juni 2009

Door

Hans L. Hillege

## TABLE OF CONTENTS

## Page

1	Inleiding .....	3
2	Mijn werkgevers.....	4
3	De onderzoeker .....	5
3.1	Hartfalen .....	6
3.1.1	Hartfalen epidemiologie .....	6
3.1.2	Hartfalen kosten .....	6
3.2	Overgang naar cardiorenale as .....	6
3.3	Hartfalen en verminderde nierfunctie epidemiologie en pathofysiologische link.....	7
4	De organisator .....	9
5	De beoordelaar .....	11
6	Het manusje van alles .....	12

# 1 INLEIDING

Mijnheer de Rector Magnificus, ..... zeer gewaardeerde  
toehoorders.

Vandaag zal ik officieel het ambt aanvaarden van hoogleraar in de cardiologie in het  
bijzonder de cardiorenale interacties. Ik beschouw het als een bijzondere eer en  
groot voorrecht dat ik mijn inaugurale rede voor u allen mag uitspreken.

Een aantal van de genodigden in de zaal vroegen mij onlangs wat een inaugurale  
reden nu eigenlijk is?

Wikipedia verklaart het als volgt:

Een inaugurele rede komt van het Latijnse woord oratio en is een openbare  
redevoering waarmee een nieuw benoemde hoogleraar zijn of haar ambt officieel  
aanvangt. Verder wordt aangegeven dat de redevoering in principe wordt  
bijgewoond door alle in het land zijnde hoogleraren, in toga, van de betreffende  
faculteit en gaat met enig ceremonieel gepaard. De oratie wordt meestal gehouden in  
de aula van een universiteit en het is de gewoonte dat van de tekst van de rede een  
boekje wordt gemaakt

*Hierover valt op te merken dat voor zover ik goed geïnformeerd ben de medische  
faculteit van de Rijksuniversiteit Groningen .... Hoogleraren kent. Ik schat dat er hier  
15, in toga, aanwezig zijn, dus het is duidelijk dat we over een groot aantal reizende  
ambassadeurs beschikken. Over het boekje kan ik opmerken dat deze u op niet al te  
lange termijn zal worden toegezonden*

[Baret af]

Wikipedia geeft verder aan dat het onderwerp van de redevoering meestal betrekking  
heeft op het vak van de nieuwbenoemde hooggeleerde en de rol die hij of zij daarin  
hoopt te vervullen.

*Nu heb ik een probleem en wel hierom;*

## 2 MIJN WERKGEVERS

Ik bevind me in de gelukkige omstandigheid dat ik te maken heb met één werkgever, het UMCG, waarbij ik echter vier verschillende functies vervul dan wel banen heb die ieder op zich een significant gedeelte van mijn werkweek in beslag nemen.

Mijn eerste baan, waarin ik functioneer als onderzoeker, is bij afdeling Cardiologie, die mij door middel van het creëren van deze leerstoel de ruimte geeft het onderzoek van hartfalen en nierfalen verder vorm te geven. Bijzonder hierin is dat ikzelf geen cardioloog ben. Al tijdens mijn studie Geneeskunde, waarmee ik relatief laat begon, was de ambitie om verder te gaan in de Cardiologie. Echter in die tijd waren de opleidingsplaatsen zodanig schaars dat men alleen in aanmerking kwam voor een opleidingsplaats wanneer je al enige ervaring had opgebouwd als arts assistent en daarbij gepromoveerd was. Dit was een traject dat ik kwa tijdsinvestering niet kon opbrengen omdat ik het gevoel had dat ik na enige jaren arts-assistent, 4-jarig promotietraject en een 6 jarige opleiding Cardiologie direct zou kunnen doorstromen naar een vervroegde uittreding. Of het toeval is laat ik even in het midden, maar wanneer ik tegenwoordig aangeef dat ik een leerstoel heb bij de Cardiologie, gaat men er direct vanuit dat ik ook Cardioloog ben.

Mijn tweede baan waarin ik functioneer als organisator en leidinggevende is bij de afdeling Epidemiologie. Hier ben ik verantwoordelijk voor de dagelijkse leiding van het Trial Coördinatie Centrum die ik in het vervolg van deze oratie gemakshalve TCC zal noemen. Het TCC bestaat uit een enthousiaste en gedreven groep van professionals die onderzoekers in en buiten het UMCG ondersteunt bij het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van mensgebonden klinisch onderzoek.

Mijn derde baan is die als senior klinisch beoordelaar bij het Agentschap van het College van Geneesmiddelen ook wel ACBG benoemd. Het ACBG is verantwoordelijk voor de toelating en bewaking van werkzame en veilige geneesmiddelen op de Nederlandse markt en medeverantwoordelijk voor de toelating van de geneesmiddelen in de gehele Europese Unie. In deze functie beoordeel ik het klinische gedeelte van het registratiedossier van een geneesmiddel en ik geef adviezen over de registratieaanvraag aan het College of het Europese registratiebureau dat in Londen zit.

Mijn vierde en laatste baan is een combinatie van de verschillende hiervoor beschreven functies bij onder meer de LifeLines organisatie. Dus eigenlijk ben ik hier een manusje van alles of misschien wel een manusje van niets. LifeLines is zoals de meeste van u wel zullen weten een grootschalig bevolkingsonderzoek bij 165.000 personen, dat gestart is in 2006. Het onderzoek vindt plaats in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe. In dit onderzoek worden gezonde én zieke deelnemers uit drie generaties gedurende dertig jaar gevolgd en hopen we meer inzicht te krijgen in de factoren die van belang zijn bij het ontstaan en beloop van chronische ziekten. Vanuit LifeLines wordt van mij verwacht dat ik help het project verder vorm te geven, fondsen te verwerven en zowel nationaal als internationaal uit te dragen. Het TCC is in LifeLines verantwoordelijk voor het verzamelen, opslaan en uiteindelijk beschikbaar stellen van de onderzoeksgegevens.

Zoals u ziet, een grote verscheidenheid aan activiteiten en men zou kunnen concluderen dat het focus ontbreekt. Toch hoop ik dat ik u gedurende deze voordracht duidelijk kan maken dat de verschillende activiteiten synergistisch zijn en ieder zijn steentje bijdraagt bij het verder invullen van de leeropdracht.

### 3 DE ONDERZOEKER

Dat ik hier nu sta is een voortzetting van mijn proefschrift dat ik in 2002 verdedigde. Het is dan ook niet toevallig dat ik bij de uitnodiging voor deze openbare les gebruik heb gemaakt van de omslag van dit proefschrift. De omslag is een foto die ik van mijn vrouw heb gekregen. Op de omslag van het proefschrift stonden aanvankelijk de stoelen naast, tegen en in elkaar en balanceerden ze op twee poten. De twee stoelen representeerden het hart en de nieren; anatomisch twee onafhankelijke organen maar fysiologisch zeer nauw met elkaar verbonden. Omdat de communicatie tussen de twee organen uiteindelijk het falen van beide organen tot gevolg kan hebben heb ik er twee stoelen aan toegevoegd en u raad het al, die beide op hun kant liggen. Het falen is een feit en de titel van deze openbare les was geboren:

#### **Hart en Nier, Falen doen ze niet alleen !**

Innovatief is de aandacht voor de relatie hart en nier echter niet. Het belang van beide organen en hun onderlinge relatie werd al vroeg onderkend maar werd meer in een metafoere dan anatomisch/fysiologische context gebruikt. Voor de oude Egyptenaren was het hart het middelpunt van het innerlijk leven; het was de zetel van het verstand, wil en gevoel. De beide nieren waren echter ook bijzonder belangrijk. Zijn geloofden dat de nieren een centraal onderdeel vormden van de essentie van de persoon. Dit was dan ook de reden dat voordat het lichaam werd gemummificeerd alle organen uit het lichaam werden verwijderd uitgezonderd het hart en de nieren. In de Bijbel worden de nieren een vijftal keren genoemd als een orgaan dat God gebruikt om te oordelen over een persoon. Opvallend is dat de nier altijd in samenhang met het hart wordt genoemd. Om u een voorbeeld te noemen; in het boek de Openbaring Jer. 17: 10 staat geschreven:

*Ik, de HEER, ben het die het hart doorgrondt, die nieren toetst, die ieder naar zijn levenswandel beloont, aan ieder geeft wat hij verdient.*

Hoe kan deze tekst worden uitgelegd? Ik lees de tekst als volgt. God toetst de nier om het hart te doorgronden. In Groningen kijken we eigenlijk op een vergelijkbare manier naar de nier. Op basis van resultaten uit ons onderzoek zijn wij in Groningen de nier steeds meer gaan zien als een spiegel van het hart hoe deze er eigenlijk voorstaat. Echter begrijp me goed ofschoon men in het verre Westen nog niet altijd in de gaten heeft dat er *niets boven Groningen gaat* zal ik de laatste zal zijn om een directe relatie tussen Groningen en God te leggen.

Dames en heren, ik wil u nu de volgende casus voorleggen die de belangrijkheid aangeeft van hart- en nierfalen als aandoening.

Stel, u bent een gezonde 65 jarige Nederlandse man, u heeft nooit gerookt en bent 1.80 meter lang en weegt 88 kilo. Verder bent u een gematigde drinker, u drinkt minder dan 1 glas alcohol per dag en u fietst tussen de 10 en 30 minuten per dag. Volgens de survival calculator van kans op gezondheid die u kunt vinden op [www.kansopgezondheid.nl](http://www.kansopgezondheid.nl) zou u in Nederland 79 jaar oud worden . U levensverwachting is dus nog 14 jaar. Al u echter een hartinfact heeft doorgemaakt en op 62 jarige leeftijd bij u de diagnose hartfalen was gesteld dan wordt u niet 79 maar 72 jaar. Uw levensverwachting is dus door het hartfalen met 7 jaar gekort. Mochten echter daarbij de nieren niet goed functioneren dan wordt de

levensverwachting met nog eens 50% gekort naar 3.5 jaar. Dit laatste is ontleend uit een publicatie van onze groep in 2006 waar we bij meer dan 7000 patiënten met hartfalen gekeken hebben naar het effect van een gestoorde nierfunctie op de levensverwachting.

### **3.1 Hartfalen**

Hartfalen is de enige cardiovasculaire aandoening waarvan de omvang van het aantal patiënten nog stijgende is. Hartfalen is het best te omschrijven als een klinisch syndroom dat bestaat uit een combinatie van klachten en verschijnselen die het gevolg zijn van een tekortschietende pompfunctie van het hart: het hart kan het bloed niet meer zodanig rondpompen dat het lichaam van voldoende bloed wordt voorzien.

#### **3.1.1 Hartfalen epidemiologie**

In feite is hartfalen geen ziekte, maar een slechte conditie van het hart. Naar schatting zijn er in Nederland tussen de 200.000 en 300.000 mensen bekend met hartfalen. Men verwacht dat het aantal personen met hartfalen tot 2025 met bijna 50% zal gaan stijgen. Dit komt vooral door de vergrijzing; meer dan de helft van de mensen dat hartfalen krijgt is ouder dan 75 jaar. Hartfalen heeft dus een slechte prognose. Nationaal en internationaal onderzoek laat zien dat na 2 jaar iets meer dan 50% van de patiënten na het stellen van de diagnose hartfalen nog in leven is en maar 35% na 5 jaar.

#### **3.1.2 Hartfalen kosten**

De kosten van zorg besteed aan mensen met hartfalen liggen jaarlijks ergens tussen de 136 miljoen en de 455 miljoen euro. Hartfalen is een bijzonder kostbare aandoening omdat het vaak gepaard gaat met ziekenhuisopnamen. Na het 65ste jaar is het één van de meest voorkomende oorzaken van een ziekenhuisopname. De verwachting is dat de kosten van hartfalen in de periode tot 2015 met meer dan 40% zullen gaan toenemen. Belangrijk hierbij is dat vaak voorkomende bijkomende aandoeningen, ook wel comorbiditeit genoemd, in een belangrijke mate bijdragen aan de totale kosten van de ziekenhuisopname. Om u een voorbeeld te geven een bijkomend herseninfarct zal de gemiddelde ziekenhuisopnameduur bij patiënten met hartfalen met 100% verdubbelen en dit komt bijna voor in bijna 5% van de gevallen.

Veel ziekenhuisopnamen gaan gepaard met een bijkomende aandoening die niet direct gerelateerd is met hartfalen. In een recent gepubliceerd onderzoek bij meer dan 120.000 patiënten met hartfalen, die ouder waren dan 65 jaar, was bijna 40% van de patiënten bekend met naast hartfalen tenminste 4 niet cardiale aandoeningen. Slechts bij 4% van de patiënten werd hartfalen gerapporteerd als de enige aanwezige aandoening. De meest voorkomende niet cardiale aandoeningen waren een hoge bloeddruk, suikerziekte, nierfunctiestoornissen en longaandoeningen. Vijfenzeventig procent van de patiënten was bekend met tenminste een van deze aandoeningen. Een belangrijke boodschap was het volgende. Het blijkt dat de comorbiditeit gepaard gaat met een verhoogd risico op een ziekenhuisopname of overlijden die eigenlijk voorkomen hadden kunnen worden wanneer men óp tijd en mét de juiste, vaak niet primair op hartfalen gerichte, behandeling was begonnen. Op deze comorbiditeit kom ik later uitgebreid op terug.

### **3.2 Overgang naar cardiorenale as**

Chronisch hartfalen is een speerpunt van onderzoek bij de afdeling Cardiologie van het UMCG. Vooral de regelmechanismen in het lichaam die bij hartfalen zorgen dat de vulling van het vaatbed zo lang mogelijk op orde blijft zijn reeds lang onderwerp van onderzoek. Een van de meest belangrijke organen hierbij zijn de nieren. De nieren vormen de waterschappen in ons lichaam en hun belangrijkste taak is de

samenstelling van het bloed door middel van filtering en de bloeddruk door middel van water en zoutuitscheiding zoveel mogelijk constant te houden. Wist u dat ons bloed om de vier à vijf minuten de nieren passeert. Dus het bloed wordt per dag meer dan 300 maal gefiltreerd. Filtering vindt plaats in eenheden in de nier die nefronen en ook wel glomeruli worden genoemd. De nier heeft ongeveer 1 miljoen nefronen. U moet bedenken dat per dag meer dan 180 liter wordt gefiltreerd terwijl de dagelijks gevormde hoeveelheid urine ongeveer 1,5 liter bedraagt. Dus de nieren resorberen meer dan 99% terug. Het totale volume van filtratievloeistof dat per minuut wordt gefilterd wordt de glomerulaire filtratie snelheid genoemd. Deze glomerulaire filtratiesnelheid is de belangrijkste schatter van de nierfunctie.

De belangrijkste pathofysiologische component bij hartfalen is het verminderde circulerend volume door de afgenomen pompwerking van het hart. Deze afname heeft een lage bloeddruk tot gevolg en wordt op meerdere plaatsen in ons lichaam waargenomen zoals in het hart, de bloedvaten, de nieren en de lever. Er komt vervolgens een cascade aan compensatoire mechanismen op gang, waarbij de nier een centrale plaats inneemt, om het circulerend volume op peil te houden die alle leiden tot verhoging van de bloeddruk. De nier doet dit door middel van terugresorptie van water en zouten. Dit vasthouden van water en zouten doet het bloedvolume vergroten en de bloeddruk weer stijgen. Echter de toegenomen vaatweerstand om de bloeddruk op peil te houden heeft direct een effect op het functioneren van het hart. Het al aangedane hart moet door de toegenomen vaatweerstand harder werken om het circulerend volume op peil te houden. Het blijkt echter dat na verloop van tijd de ondersteunende mechanismen niet meer voldoende zijn en de situatie van progressief hart- en nierfalen is ontstaan.

Het was eind jaren negentig dat Prof. Dirk Jan van Veldhuisen van de Cardiologie van het UMCG en Prof. Arman Girbes, tegenwoordig Medisch afdelingshoofd Intensive Care Volwassenen aan het VU Medisch Centrum mij hebben aangezet tot het onderzoeken van de prognostische betekenis van de nier bij hartfalen. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat een verminderd functioneren van de nier minstens zo belangrijk was voor de prognose van de patiënt als de functie van hart zelf. Het heeft ons bijna een jaar gekost om een top-cardiologisch tijdschrift ervan te overtuigen dat wij vonden berust was op een eigen bijdrage van de nier en niet het resultaat was van een falend hart. Het onderzoek dat tegenwoordig als een landmarkpaper wordt gezien werd in Maart 2000 gepubliceerd en is op dit moment meer dan 300 keer door anderen geciteerd.

### **3.3 Hartfalen en verminderde nierfunctie epidemiologie en pathofysiologische link**

In de kliniek worden we steeds vaker geconfronteerd met het gecombineerd voorkomen van een twin epidemie van hart- en nierfalen. Wij hebben laten zien dat bij 6 van de 10 patienten met hartfalen ook sprake is van nierfalen. Kennis van dit ziektebeeld kan dan ook niet alleen vanuit een vak als de cardiologie begrepen worden en de raad en daad van andere disciplines is voor de patient van levensnoodzaak. Het syndroom is ook alleen maar te begrijpen en te behandelen vanuit een multidisciplinaire omgeving. Om antwoorden te krijgen op de vragen die wij ons stellen over oorzaak, beloop en behandeling van het cardiorenale syndroom bij patienten met hartfalen is translationeel onderzoek nodig waarbij verschillende preklinische en klinische afdelingen nauw met elkaar moeten samenwerken. Het is hier waar we de kennis, ervaring en tools van basiswetenschappen moeten integreren in het patientgebonden onderzoek en de kliniek.

Dit vereist een gemeenschappelijke visie, een wil tot samenwerken en een integratie van klinische en preklinische groepen en ik kan niet vaak genoeg

benadrukken dat we alleen door deze multidisciplinaire aanpak tot vernieuwingen en doorbraken kunnen komen.

In Groningen verkeren we in de gelukkige omstandigheid dat we preklinisch de beschikking hebben over een experimentele cardiologische en een experimentele nefrologische onderzoeksgroep en sinds kort is hier aan toegevoegd de nucleaire geneeskunde. Vanuit deze groepen bestaat er een grote bereidheid tot het delen van kennis en de wil tot samenwerken. De “best-of-breed” van de kennis en ervaringen van deze groepen is duidelijk meer dan de optelling van de afzonderlijke delen. We bestuderen vanuit een diermodel de moleculair en cel biologische functionele interacties.

Ook klinisch lopen de Cardiologie en Nefrologie vaak hand in hand. Zoals onlangs door een Duitse collega Prof. Kerstin Amann bij haar bezoek werd opgemerkt is dit een unieke situatie die we moeten koesteren. Vragen over hoe voor- en nabelasting van hart en nier en de verhouding tussen zuurstofvraag en zuurstofaanbod geoptimaliseerd kunnen worden, gaan preklinisch worden beantwoord en toetsen we vervolgens op klinische toepasbaarheid.

Tot op heden heb ik u onderhouden over de relatie hart en nier in het spectrum van aanwezig hartfalen. Een belangrijke voorloper van hartfalen waarbij nog geen sprake is van symptomen van hartfalen is de aanwezigheid van een verdikking van de spierwand van de linker hartkamer, linker ventrikel hypertrofie of LVH genoemd. Dit komt vaak voor als gevolg van een hoge bloeddruk. In de Prevend studie; een grootschalig onderzoek bij meer dan 8.500 inwoners van de stad Groningen, toonden wij aan dat veranderingen op het electrocardiogram passend bij een LVH gerelateerd zijn met veranderingen in de nierfunctie. Een interessant bevinding was verder dat bijna de helft van alle personen met een LVH op het ECG geen hypertensie had. Hieruit blijkt dat zelfs in de vroege fasen van nierfunctieverlies we alert moeten zijn op de aanwezigheid van aandoeningen aan het hart. Een andere opvallende observatie was dat de combinatie van LVH met een gestoorde nierfunctie vaker voorkwam bij een bepaalde genetische aandoening die betrokken is bij de activatie van de nier. We zouden hieruit dus kunnen concluderen dat sommige mensen met een bepaalde genetische bagage gevoeliger zouden kunnen zijn voor het ontwikkelen van hartfalen in aanwezigheid van een gestoorde nierfunctie.

Ons werk in Groningen laat verder zien dat de nierfunctie prognostisch is bij patiënten die waren opgenomen met een hartinfarct. Deze bevindingen zijn na die tijd door een aantal anderen bevestigd. We zien verder een onverwacht progressief nierfunctieverlies in het eerste jaar na het infarct. Dit verlies van nierfunctie deed zich vooral voor bij patiënten die al bij aanvang van het onderzoek een slechtere nierfunctie hadden. Een belangrijke bevinding was verder dat de behandeling met een op de nier aangrijpend geneesmiddel een beschermende werking op de nierfunctie had.

We zullen daarom meer aandacht in ons onderzoek moeten gaan leggen naar scenario's hoe we het optreden van hart en nierfalen vroegtijdig kunnen voorkomen. In de aangenomen Resolutie van het Europees Parlement van 12 juli 2007 over acties ter bestrijding van hart- en vaatziekten kunt u lezen dat aan de lidstaten wordt verzocht niet alleen beleidsmaatregelen uit te werken maar ook iets daadwerkelijk nu iets te gaan doen. Een vroegtijdige identificatie van risicogroepen en preventiestrategieën is daarom noodzakelijk. Er is dus werk aan de winkel en het is in deze tijd het juiste moment om een gedeelte van de extra overheidsuitgaven toe te kennen aan de preventie van dit soort aandoeningen.

Even een intermezzo. Het laatste waar we echter volgens mij op zitten te wachten zijn bijvoorbeeld de niet gestandaardiseerde, met de nadruk op niet gestandaardiseerde, op markwerking gerichte medische APK keuringen ook wel health checks programma's genoemd waar de verschillende



ziektekostenverzekeraars op dit moment goede sier mee proberen te maken. Door een werknemer van een niet bij naam te noemen grote ziektekostenverzekeraar werd mij onlangs verteld dat de verzekeraar als een soort “proof of concept” bij de health check onderdelen ook screening op asymptomatische carotisstenose had opgenomen; hoe onderscheid ik me van de concurrenten. Een screeningmethode waar geen afdoend wetenschappelijk bewijs voor is. Het commerciële onderzoekscentrum had zijn zaakjes echter niet echt goed op orde met als gevolg een substantieel aantal verwijzingen van gezonde mensen naar het ziekenhuis voor aanvullend onderzoek. Men gaat er elke keer weer aan voorbij dat er een principieel verschil tussen commerciële-, en staats gezondheidszorg. Is bij de eerstgenoemde vorm gezonde bedrijfsvoering het doel en gezondheidszorg het middel om dat doel te bereiken bij de laatste is de gezondheidszorg het doel en een goed financieel beleid een van de noodzakelijke middelen om dit doel te bereiken. In principe kunnen deze elkaar dus nooit benaderen; net zoals onze nutsbedrijven en nutsvoorzieningen waaronder mijns inziens ook de banken vallen.

Nu weer terug naar de patiënt met hart en nierfalen. Ik ben ervan overtuigd dat de optimale behandeling van de hart en nierfalenpatiënt niet gezocht moet worden in een systemische medicamenteuze behandeling maar dat de oplossing meer zal liggen in locale aangrijpende behandelingen. Dit vraagt dus om een multidisciplinaire behandeling die gericht is op de individuele patiënt met zijn karakteristieke aandoeningen. Monodisciplinariteit houdt minder goede zorg in. Met de ouder wordende patiënt gaat het belang van de multidisciplinariteit prevaleren boven de individuele behandelaar. Dagelijks worden we echter geconfronteerd met het feit dat de stap van multidisciplinair onderzoeken en behandelen naar multidisciplinair falen niet erg groot is.

Toch wil ik uit dit onderdeel de volgende conclusie trekken:  
onderzoek naar en de behandeling van hartfalen is teamwerk

#### **4 DE ORGANISATOR**

Zoals ik in het begin van de oratie heb aangegeven is mijn tweede functie die van organisator en leidinggevende van het TCC. Het TCC is een ISO gecertificeerde organisatie die onderzoekers in maar ook buiten het UMCG ondersteunt bij het opzetten en uitvoeren van mensgebonden klinisch en niet-klinisch onderzoek. Het certificeringstraject bij het TCC heeft mij duidelijk gemaakt dat een kwaliteitssysteem bij onderzoek zijn vruchten afwerpt en aanzet tot een continue verbetering. Nieuwe regelgeving vereist vergaande professionalisering van het organisatieproces van onderzoek. De professionals van het TCC met haar infrastructuur hebben bewezen hier op de juiste invulling aan te kunnen geven. Op dit moment zijn vrijwel alle complexe patiënt- en niet patiëntgebonden onderzoeken waarmee het UMCG regelmatig de pers haalt op een één of ander manier verbonden aan het TCC. Hierbij moet u denken aan Lifelines, Prevend, Trails, Ti-Pharma, CTMM, Parelsnoer, RACE I, II en III, Coach I en II, Mondriaan, Hecko, Pinkeltje

In het kader van mijn functie als organisator wil ik het volgende aan de orde stellen. In Nederland ziet de WMO (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen) toe op het onderzoek met mensen. In deze WMO staat aangegeven dat ieder onderzoeksvoorstel in ons land wordt getoetst door een erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) of, in speciale gevallen, door de CCMO ofwel Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Deze laatste fungeert tevens als toezichthouder op de METC's. De Inspectie voor de Gezondheidszorg houdt daarnaast toezicht op de uitvoering van het onderzoek op de werkvloer.

Wanneer het onderzoek plaats vindt in meerdere ziekenhuizen neemt één commissie in één centrum de medisch-ethische toetsing op zich neemt, terwijl alle

andere centra slechts een uitspraak doen over de vraag of het onderzoek in het betreffende centrum uitvoerbaar is. De primaire verantwoordelijkheid voor het beoordelen van de lokale uitvoerbaarheid ligt bij de directie van de instelling. Maar de praktijk leert dat de lokale directies hun verantwoordelijkheid lang niet altijd nemen en dat ze deze taak vaak doorschuiven naar hun METC.

Het toetsen van de lokale uitvoerbaarheid bestaat uit de volgende criteria: (1) voldoende deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek; (2) geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen en (3) de bepaling of het onderzoek binnen het beleid van de instelling past op gebied van onderzoek en patiëntenzorg.

Ik gooi nu een beetje de knuppel in het hoenderhoek door te beweren dat met de huidige structuur, samenstelling, wijze van opereren en mandaat van het METC deze op geen enkele manier kan toetsen of daadwerkelijk aan deze criteria kan worden voldaan. De verantwoordelijkheid wordt nu bij het afdelingshoofd neergelegd die gevraagd wordt een A4tje te ondertekenen waarbij hij of zij aangeeft aan de criteria te kunnen voldoen. Denkt u nu echt dat elke afdelingsvoorzitter in deze kliniek de tijd, infrastructuur, competentie en het budget in huis heeft om tegemoet te komen aan de eerder genoemde criteria.

Ten aanzien van de jonge klinische promovendus refereer ik aan de research code van het UMCG. Hierin staat dat de begeleider zorg dient te dragen voor de aanwezigheid van voldoende faciliteiten en gepaste ondersteuning om het werk van de junioronderzoeker mogelijk te maken, conform regelgeving (b.v. good clinical practice, good laboratory practice, good manufacturing practice, etc.). Opnieuw stel ik de vraag of de individuele onderzoeker hiertoe in staat is. Ik denk het niet. Het TCC heeft hiermee een aanvang gemaakt door het organiseren van een Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers. De cursus is een initiatief van de Nederlandse Federatie van Universitetiten en wordt uiteindelijk in alle UMC's opgezet. De eindtermen voor de cursus zijn landelijk vastgesteld. Deze cursus wordt afgesloten met een examen. Succesvol afsluiten van deze cursus leidt tot een certificaat dat op termijn verplicht zal zijn om mensgebonden onderzoek te mogen uitvoeren binnen UMC's. De cursus in het UMCG zal vanuit het TCC op korte termijn gevolgd worden door een basistraining Good Clinical Practice voor onderzoeksondersteunend personeel. Good Clinical Practice is een set richtlijnen die oorspronkelijk is ontworpen voor de farmaceutische industrie, om op een goed controleerbare manier onderzoek te doen met geneesmiddelen. Verder gaat het TCC in samenwerking met onderzoekers en ondersteunend personeel een systeem opzetten dat hun zo optimaal mogelijk in het werkproces zal begeleiden waarmee het zich houden aan de regels voor betrouwbaar klinisch onderzoek vanzelf moet gaan.

Ik vind dan ook dat de kennis, ervaring en infrastructuur die het TCC in de afgelopen jaren heeft opgebouwd om het klinisch onderzoek zo optimaal en efficiënt mogelijk uit te voeren verder uitgebouwd moet worden en vrij beschikbaar moet zijn voor de onderzoekers in het UMCG. Het is een gemeenschappelijke faciliteit ten behoeve van de verschillende afdelingen dan wel sectoren. Inzetten van het TCC moet net als bij andere afdelingen plaats kunnen vinden op basis van personele inzet en de infrastructuur moet bij de individuele onderzoeker niet in rekening gebracht worden. Input en inspraak door de onderzoekers van het UMCG over het te volgen beleid van het TCC voor de dag van morgen is dan ook noodzakelijk om ook morgen aan de verwachtingen te kunnen blijven voldoen.

Concluderend, excellente onderzoekers hebben goede en structurele basiscondities nodig voor hun onderzoek en is voor upper-management een zaak van verantwoordelijkheid nemen en niet delegeren

## 5 DE BEOORDELAAR

Voor de bespreking van de functie beoordelaar begin ik ook hier met een voorbeeld. Een 76 jarige man wordt vanuit het Martiniziekenhuis naar het UMCG doorverwezen onder verdenking van een dreigend hartinfarct. Op het angiogram blijken er twee bloedvaten rondom het hart dicht te zitten. De behandelend cardioloog maakt met een ballon de twee vaten weer doorgankelijk en plaatst vervolgens twee stents. Een stent is een metalen buisje van kippengaas dat in een bloedvat in het lichaam van een patiënt wordt geplaatst met als doel dit bloedvat open te houden. Deze techniek is meestal succesvol, maar af en toe moeten deze patiënten opnieuw worden behandeld omdat er binnen de stent weer een vernauwing optreedt. Om dat te vermijden bestaan er sinds enkele jaren naast de klassieke metalen stents ook speciale "Drug eluting stents". Een drug eluting stent bevat een geneesmiddel dat moet verhinderen dat er opnieuw een vernauwing optreedt. De cardioloog bij deze patiënt kiest voor een klassieke stent in het ene vat en een stent gecoat met een geneesmiddel in het andere vat. Nu doet zich het volgende voor. Als u als cardioloog werkzaam bent in Europa dan heeft u de keuze uit bijna 30 verschillende merken drug eluting stents. Echter als u een Amerikaanse cardioloog bent heeft u maar de keuze uit 6 verschillende drug eluting stents. Dit komt omdat in Amerika veel hogere eisen worden gesteld aan de studieopzet en de hoeveelheid klinische gegevens die noodzakelijk zijn om een stent als veilig en effectief te kunnen waarderen. Het blijkt dat sommige Europese stents zijn vrijgegeven na onderzoek met minder dan 200 patiënten terwijl de Amerikaanse stent in de regel onderzocht zijn in tenminste 2500 patiënten. Dit komt namelijk zo. In de Europese regelgeving worden stents medische hulpmiddelen worden genoemd en ook een stent die bijvoorbeeld gecoat is met een geneesmiddel wordt gezien als een medisch hulpmiddel. Een geneesmiddel wordt in Europa op zijn werkzaamheid en schadelijkheid beoordeeld door de overheid terwijl een medisch hulpmiddel in Europa wordt beoordeeld door een door een overheid aangewezen keurings- of testinstituut dat de producten moet testen of zij aan de daarvoor door de overheid voorgeschreven richtlijnen voldoen. Na goedkeuring mag een CE-keurmerk worden aangebracht, waarmee men het product in heel Europa kan verkopen. In Europa bestaan drie risicoklassen voor medische hulpmiddelen laag, gemiddeld en hoog risico. In Nederland zijn er door de Minister van VWS twee instanties aangewezen, KEMA en TNO, die dit CE-merk mogen verlenen aan hulpmiddelen uit de klassen middelhoog en hoog. Stents vallen in de hoogste risico klasse. Echter de eisen voor een hulpmiddel om geregistreerd te worden zijn veel minder zwaar als de eisen voor een geneesmiddel. Wel moet een keuringsinstantie bij een hulpmiddel dat gecoat is met een geneesmiddel advies aan de overheid vragen of het geneesmiddel doet waar het voor bedoeld is en veilig is. Veel van mijn activiteiten in het ACBG betreffen het geven van adviezen bij medische hulpmiddelen die gecoat zijn met een één of ander geneesmiddel. Het is een activiteit waarbij ik echter formeel alleen de werkzaamheid en schadelijkheid van het geneesmiddel moet beoordelen maar niet de combinatie geneesmiddel en stent. De stent is een verantwoordelijkheid van de keuringsinstantie. In de praktijk is dit echter nauwelijks los van elkaar te beoordelen en er ontstaan dan ook frequent discussies. Europa kent meer dan 80 bijna autonoom acterende keuringsinstanties die voor hun werk direct betaald worden door de fabrikant. De regelgeving is laat toe dat ook bij een negatief advies door een nationale overheid een keuringsinstantie over kan gaan tot CE markering wanneer deze van mening is dat het hulpmiddel veilig is en functioneert zoals het hoort te functioneren. Een fabrikant van het hulpmiddel is ook vrij om wanneer de mening van de keuringsinstantie hem niet bevalt, naar een andere keuringsinstantie te gaan om daar alsnog CE markering te krijgen. Het gevolg zou kunnen zijn dat een medisch hulpmiddel, waar de documentatie als ontoereikend voor CE markering wordt

beoordeeld, alsnog via een achterdeur hier op de schappen komt te liggen. Daarbij is er geen centraal overzicht van toegelaten hulpmiddelen op de markt zoals we wel kennen met het Register van geneesmiddelen.

De beperktheid van dit systeem kwam naar voren op het moment dat op wetenschappelijke congressen gerapporteerd werd dat er mogelijk bij de drug eluting stent op de lange termijn onverwachte levensgevaarlijke bijwerkingen voordeden. Terwijl de kranten in Amerika er vol van stonden en er in Amerika vanuit de overheid meerdere initiatieven genomen werden om een vinger achter het probleem te krijgen bleef het in Europa stil. Een situatie die hoogst verontrustend is omdat theoretisch het probleem in Europa veel groter had kunnen zijn door de verscheidenheid aan drug eluting stents en de beperktheid van de klinische gegevens.

Ik pleit dan ook dat ten aanzien van de hoog risico medische hulpmiddelen zoals stents en percutane hartkleppen voor een meer gecentraliseerd registratietraject zoals bij geneesmiddelen waarbij er geen financiële afhankelijkheid bestaat tussen de organisatie die het medisch hulpmiddel beoordeelt en de fabrikant van dit hulpmiddel.

## **6 HET MANUSJE VAN ALLES**

Tenslotte het manusje van alles .....of niets. Er valt eigenlijk nog zo veel te zeggen maar de tijd en catering staan te dringen. Het UMCG en de toekomst; het enthousiasme is er, onderzoekers vinden elkaar en het bruist van de activiteiten. Er is een gemeenschappelijk gevoel en draagvlak in het doen van leeftijdsgerelateerd onderzoek om de onderliggende moleculaire, cellulaire, en genetische factoren te leren begrijpen die hun bijdrage leveren aan gezond of ongezond ouder worden. Met het formuleren van de doelstelling "focus op Healthy Ageing" door Professor Sibrand Poppema gaat Groningen daar in de toekomst een bijdrage aan leveren. In het kader van Healthy Ageing zijn in het Noorden een aantal grote onderzoeksinitiatieven ontplooid die allemaal te maken hebben met de ouder wordende mens. Over de volle breedte; van fundamenteel onderzoek op celniveau tot en met onderzoek naar het welbevinden van de oudere patiënt in zijn leefomgeving, vindt nu onderzoek plaats.

Een van de projecten die is opgestart en een significant gedeelte van mijn tijd vraagt is dus het eerdergenoemde LifeLines initiatief. In dit onderzoek worden (gezonde én zieke) deelnemers uit drie generaties gedurende tenminste dertig jaar gevolgd om inzicht te krijgen in de factoren die van belang zijn bij het ontstaan en verloop van chronische ziekten. De centrale vraag in Lifelines is waarom de één gezond oud wordt en de ander al op jonge leeftijd problemen krijgt met zijn gezondheid.

Waarom LifeLines? Het belangrijkste thema in LifeLines is de complexe relatie tussen genen en omgevingsfactoren die van belang zijn voor het ontstaan van welvaartsziekten en beslissend zijn voor succesvol ouder worden. Maar LifeLines biedt veel meer. Bijvoorbeeld het paradigma van patiëntgebonden onderzoek is het gerandomiseerde onderzoek dat gebruik maakt van harde uitkomstmaten zoals bij hartfalen ziekenhuisopnames en sterfte om een effect van bijvoorbeeld een geneesmiddel vast te stellen. De context van een RCT is een wetenschappelijke. Geneeskunde is echter geen wetenschap. In de geneeskunde staat het beter maken van een patiënt door middel van therapie vanuit individuele therapeutische relatie. Wetenschap streeft men een zo groot mogelijke overeenkomst tussen waarneming en werkelijkheid door middel van rigoureuze methodologie, gestandaardiseerde setting en gecontroleerde observatie. Geen dagelijkse praktijk dus. Iedere behandelaar weet dat bij geneesmiddelregistratiestudies oude patiënten met complexe chronische ziekten worden uitgesloten en de uitkomsten eigenlijk moeilijk vergelijkbaar zijn met de dagelijkse praktijk. Interessant is dat de richtlijnen die

bedoeld zijn om behandelaars en patiënten te helpen bij het nemen van beslissingen over de gewenste zorg echter wel op de uitkomsten van deze studies zijn gebaseerd.

Ik breng u nu de volgende hypothetische hartfalen patiënt. Het betreft hier een 68 jarige vrouw, 1.65 meter lang met een gewicht van 72 kg. Er is sprake van hartfalen met NYHA klasse III inspanningstolerantie en mevrouw is bekend met hypertensie, ouderdomsdiabetes, osteoporose en chronisch obstructieve longziekte waarvoor ze behandeld wordt. Wanneer we bij deze patiënt de verschillende richtlijnen toepassen zal deze vrouw met 12 verschillende medicaties, 17 keer per dag toegediend, op 5 verschillende momenten van de dag met mogelijk 8 geneesmiddelen interacties worden behandeld. Daarbij moet ze nog 14 niet medicamenteuze activiteiten ondergaan. De geschatte levensverwachting van deze vrouw is iets meer dan 5 jaar.

De vraag moet nu natuurlijk worden gesteld of wat goed is voor de ziekte ook goed voor de patiënt. Ik geef u aan dat indien deze patiënt additioneel behandeld zal gaan worden met een angiotensine II receptor blokker, omdat haar bloeddruk wat aan de hoge kant is, dit een gezondheidswinst op basis van overleving op zal leveren van maximaal extra 4 maanden met het risico van nierfunctiestoornissen, duizeligheidsklachten, etc. Belangrijk hierbij is dat de overlevingskans van patiënten met meer dan één comorbiditeit niet anders is dan bij patiënten met één comorbiditeit. Grote verschillen zien we echter ziektelast ofwel het dagelijks functioneren van de patiënt.

Ik pleit dan ook voor meer aandacht voor het meten van het dagelijks functioneren van de patiënt met hartfalen in klinisch onderzoek. De behandeling en monitoring van aandoeningen als kortademigheid, vermoeidheid, slapeloosheid, misselijkheid, duizeligheid, depressie en seksuele disfunctie zijn vrijwel geheel gebaseerd op door de patiënt gerapporteerde symptomen en hebben hun de impact op het dagelijks functioneren van de patiënt. Het ligt daarom voor de hand om bij chronische patiënten met comorbiditeit de aandacht te gaan verleggen naar andere meetinstrumenten waarmee de functionele toestand van de patiënt objectief mee kan worden geëvalueerd. Er zullen specifieke meetinstrumenten moeten worden ontwikkeld om een behandelingseffect te kunnen aantonen. LifeLines met zijn drie generaties biedt ons de mogelijkheden om nieuwe paden in te gaan en alternatieven te bestuderen. Ik weet zeker dat Lifelines ons meer inzicht zal geven en nieuwe ontdekkingen zal opleveren die vertaald kunnen worden naar gezond blijven en een een verbeterde kwaliteit van leven tegen de achtergrond van zoals dat onlangs kernachtig werd uitgedrukt door collega Slaets, hoogleraar geriatrie van het UMCG:

*“Jaren aan het leven toevoegen is wellicht minder belangrijk dan kwaliteit van leven aan de jaren toevoegen”.*

Er zijn veel personen die mijn levenspad hebben gekruist en aan wie ik veel verschuldigd ben: mijn leermeesters, mijn promovendi, mijn collega's van de cardiologie, nefrologie, epidemiologie, en het TCC, mijn oud-collega's van de Klinische Farmacologie, mijn vakgenoten, familie en vrienden.

Ook ter wille van de tijd kan hier vandaag niet iedereen persoonlijk bedanken. De enige uitzondering hierop is voor mijn vrouw, Ans Kremer. Ze zat ook op de eerste rij bij mijn oratie in 2002. We hebben samen veel dingen meegemaakt in die bijna 30 jaar. Ans dank je voor je onvoorwaardelijke steun!

Ik heb gezegd.