

Terugkijken naar de toekomst

Mijnheer de Rector Magnificus, voorzitter van de Raad van bestuur van het LUMC, geachte aanwezigen.

Ruim 40 jaar na mijn eerste stappen in de neurologie en bijna 25 jaar na mijn benoeming is dit een moment om stil te staan en te kijken naar wat er in die jaren veranderd is. Wat kunnen wij leren van het verleden om de kerntaken die ons primair zijn toebedeeld naar behoren te kunnen uitvoeren en te verbeteren. De titel van het symposium van vandaag: "From bed to bench and back tot the future" geeft de kern aan van de onlosmakelijke band tussen zorg, onderzoek en onderwijs, waarbij uitgaande van de patiënt onderzoek geïnitieerd wordt met de intentie de verworven kennis uit te dragen en toe te passen in de zorg. Zonder historie is er geen heden en geen toekomst.

Wat heeft de zorg veranderd?

De belangrijkste verandering in de afgelopen 40 jaar is de ontwikkeling en invoering van vele technieken in de diagnostiek en de behandeling. De CT-Scan, de MRI, Immunologische en genetische technieken hebben de praktijk van de geneeskunde veranderd. De computertechnologie ligt aan de basis van die ontwikkeling; alsook aan de basis van vastlegging van gegevens en communicatie. Alle processen zijn hierdoor versneld. De praktijk leert dat de zorg meestal niet voorbereid is op nieuwe ontwikkelingen en achteraf moet reageren. Ook de maatschappij is anders tegen de zorg gaan aankijken, mede vanwege de brede beschikbaarheid van kennis. Vrijwel alles is op het internet te vinden en juist dan ontstaat de behoefte aan deskundigen die het overzicht behouden over hun steeds kleinere veld van expertise. In de laatste 4 decennia zijn er binnen de neurologie veel sub – of superspecialisaties

ontstaan. Veel werkgroepen in de Nederlandse Vereniging voor Neurologie hebben hun eigen wetenschappelijke vergaderingen en zijn ingebed in wereldwijde expertise netwerken. Dit alles heeft zijn implicaties voor de zorg, de opleiding en het onderzoek. Het dwingt automatisch tot samenwerken en dat is iets wat toch voor velen een cultuurshock bleek te zijn, maar waarin een enorme vooruitgang is geboekt.

De kernbegrippen die van belang zijn geworden voor zorg, onderzoek en onderwijs zijn transparantie, verantwoording, regelgeving en richtlijn. Elk van deze elementen heeft in wezen iets zinvols in zich. Waar het vaak misgaat is wanneer het op de toepassing en de uitvoering aankomt. Overigens ben ik er door de praktijk van overtuigd dat niemand in de gezondheidszorg werkt met het doel om slecht werk te leveren en daarmee de patiënt te willen benadelen.

Hoe zijn wij gaan werken?

Bij een toename van dokters die minder aanwezig zijn, geen continuïteit van zorg leveren, en minder ervaring hebben en die door toename van kennis en technische mogelijkheden van meer specialisten meer moeten weten in een complexe gezondheidszorgorganisatie en werken in een 'glazen' huis dan ontstaat de behoefte aan bewegwijzering, aan richtinggevende lijnen, kortweg richtlijnen. De richtlijn is een compact document met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling ter ondersteuning van zorgprofessional en zorggebruiker, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg. Zij berust op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise en praktijkervaring en is economisch verantwoord. Enkele kanttekeningen ter relativering van het gebruik in de praktijk zijn hier op zijn plaats.

De ontwikkeling van richtlijnen heeft de professional aan het werk gezet, gebruikmakend van de literatuur, zoveel mogelijk gebaseerd op evidence based medicine ter onderbouwing van die richtlijn. Maar hoeveel is er bijvoorbeeld werkelijk bekend van het effect van medicijnen. Een onderzoeksteam van het British Medical Journal heeft van 2.500 geneesmiddelen uit de dagelijkse praktijk het bewijs van het geclaimde effect onderzocht. In slechts 12% bleek er voldoende wetenschappelijk bewijs te bestaan. (1) Van 49% van de middelen was de effectiviteit onbekend. De uitspraak van Voltaire: “Doctors put drugs of which they know little into bodies of which they know less for diseases of which they know nothing at all” is nog steeds geldig. Toch zullen er geen neurologen zijn die stoppen met het voorschrijven van levodopa bij de ziekte van Parkinson omdat er geen gerandomiseerde placebo gecontroleerde klinische trial is gedaan, en er naar huidige maatstaven geen grondig evidence-based medicine bewijs is. Welk bewijs is dan nodig alvorens een medicijn voor te mogen schrijven? Wij moeten de maten van nu niet zonder meer toepassen op de bevindingen van het verleden. Wij moeten een middenweg vinden tussen enerzijds grote gesponsorde multicenter multinationale trials met honderden soms duizenden deelnemers met een statistisch significant maar klinisch niet altijd relevant resultaat en kleine N is 1 studies met individuele gewenste uitkomsten. Het feit dat de patiënt meedoet aan onderzoek heeft al een belangrijk klinisch effect, het placeboeffect. De mate van generaliseerbaarheid van resultaat van grote trials met strikte insluitcriteria wordt overschat. Een mogelijke uitweg om het effect te individualiseren kan de pharmacogenetica zijn, een in de praktijk nog onderontwikkeld gebied. De betrokkenheid van de farmaceutische industrie, hoewel belanghebbend, is niet een probleem in zichzelf mits er duidelijke afspraken zijn en resultaten

altijd gepubliceerd worden, of de resultaten nu hypothese bevestigend zijn of niet. Het initiatief van Neurology (2) om een Journal voor zogenaamd negatieve resultaten uit te gaan geven is zeer helpend hierbij. Het is een goede stap voorwaarts, omdat de meeste editors van de grote bladen dit soort studies afwijzen en zo de gemeenschap belangrijke feitelijke kennis onthouden. Richtlijnen maken namelijk alleen gebruik van de gepubliceerde literatuur. Publicatie bias speelt dus een belangrijke rol bij het maken van richtlijnen.

Nog even terug naar de bedoeling van de richtlijnen, die kort en praktisch gericht moeten zijn. Na maanden multidisciplinair vergaderen ontstond er een dementierichtlijn van meer dan 200 bladzijden. De richtlijn carpaletunnelsyndroom kreeg een omvang van meer dan 100 bladzijden. Maar daar is een goede ontwikkeling gaande naar een wezenlijke verkorting tot enkele pagina's. Niet alleen nadat er een richtlijn ontwikkeld was om een richtlijn te maken, deze had namelijk een omvang van 84 bladzijden.(3)

Bij de invoering van richtlijnen had een enkele, licht naïeve, beleidsmaker wel gesuggereerd dat de zorg dus goedkoper zou worden. Wanneer de richtlijn gevolgd wordt en daarmee overbodige diagnostiek achterwege blijft, en beredeneerd van afgeweken wordt, is dat zeker haalbaar. Maar de praktijk is een andere weg opgeslagen, een van volledigheid, risicomijdend, defensief gedrag, waarbij de zorgvrager een niet geringe rol speelt. Onderdeel van die ontwikkeling is dat een richtlijn, richting gevend en dwingend wetgevend voor de buitenwereld is geworden, iets wat nooit de bedoeling is geweest.

Zicht op de kwaliteit van de medewerkers moet aantoonbaar worden gemaakt, dat betekent dat er systemen worden ontwikkeld om dat te trainen, vast te leggen en te toetsen, te visiteren of te auditeren: worden die

richtlijnen gebruikt? Het verraderlijke, gevaarlijke afvinkstelsel komt om de hoek kijken. Zitten alle vinkjes netjes op de waslijn wanneer de vinkenteller langskomt en vliegt de vink daarna direct weer uit om zijn oude gewoonte weer op te pakken? Daarmee de zin en de complexiteit van een visitatie niet onderschattend, mits weggebleven kan worden van het eenvoudig kwantificeren van vinkjes. Nieuwe vormen van visiteren dicht bij de medewerker en de ontvanger van de zorg zijn stappen op de goede weg. Een visitatie bevordert het bewustzijnsproces en opent de ogen en zet het aan tot structurele verbeteringen. Maar de kwaliteit moet in de medewerker zelf zitten, waarbij de medewerkers en de patiënt met elkaar moeten bepalen hoe het gegaan is. Kwaliteit van werken is ten dele af te lezen aan het resultaat. Maar ook hier een kanttekening. Het individuele resultaat kan niet afgelezen worden aan een generale prestatie indicator, vastgelegd in een richtlijn hoe daar te komen. In de zorg zal dat per patiënt een individueel resultaat moeten zijn. Een primair eindpunt zal bepaald moeten worden. Het doel zal zijn iemand te helpen, soms is dat genezen, maar veel vaker verbetering van kwaliteit van leven, soms ook kwaliteit van sterven. De richtlijn moet daarbij een hulplijn, een checklist zijn. Kwaliteit van leven is een subjectief begrip en zal dus samen met de patiënt bepaald moeten worden. Het samen met de patiënt tot de juiste behandelbeslissing komen heet nu "shared decision making", maar is niet nieuw. Nieuw is dat de patiënt veel beter geïnformeerd is en dus een betere gesprekspartner is geworden. Een goede behandeling van een aandoening kent dus vele uitkomsten, niet alleen de tevreden naar huis wandelende patiënt is een goed resultaat. In extremo kan het overlijden van een patiënt de beste en gewenste uitkomst van de behandeling zijn, terwijl vele handelingen, dus vele ingrepen, met de gedachte wij hebben toch alles gedaan, namelijk zorgvuldig de richtlijn

afgewerkt, weleens de slechtste zou kunnen zijn. De individuele variatie geeft tegelijk aan dat de maatschappelijk verwachte prestatie-indicator wel eens niet eenduidig kan zijn en als zodanig nietszeggend. De prestatie-indicator die alleen over het proces gaat is niet als enige helpend want ook op een goede weg met bewegwijzering gebeuren er ongelukken. Belangrijk is de vraag hoe rijden wij over die goede wegen? Welke opleiding hebben de gebruikers nodig?

De basis moet dus liggen in een goede opleiding waarin aandacht is en tijd voor de patiënt. In de praktijk moet geleerd worden de beschikbare kennis toe te passen veelal aan de hand van richtlijnen. Het stratenplan en bewegwijzering moet geleerd worden en vooral welke verkeersregels passen wij toe. De neurologie is dan relatief eenvoudig, je moet goed luisteren en goed kijken, uiteraard met een uitgebreid pakket aan feitenkennis, ruimer dan alleen het zenuwstelsel, als kern van de mens. Dat is allemaal vervat in het opleidingsplan tot neuroloog, NEURON, hoewel ook daar nu wel wat vinkjes komen aanvlagen. Het luisteren en kijken naar een patiënt is de basis. Het mag ouderwets in de oren klinken met al die mooie beschikbare techniek, maar techniek is zinloos als de anamnese niet goed is afgenomen en er niet goed is nagedacht, met een richtlijn in het achterhoofd om geen zaken te vergeten. Dan kan gericht aanvullend onderzoek plaats vinden. Het adagium op de afdeling is altijd geweest dat elk aanvullend onderzoek wat beschikbaar is uitgevoerd mag worden wanneer de vraagstelling duidelijk is en duidelijk is wat er met de uitslag gedaan wordt. De beschikbaarheid van techniek heeft de mens, de zorgvrager veranderd. De patiënt op de polikliniek neurologie die na een uur bevraagd en onderzocht te zijn, met conclusie en uitleg naar huis gaat, geeft soms als reactie: de hoogste graad van techniek was het lampje van de neuroloog, er werd niet eens een foto

gemaakt. Dan is er voor de neuroloog nog wel wat werk te doen, want dan heeft hij mogelijk niet voldoende aandacht gegeven en uitgelegd. Maar het kenmerkt aan de andere kant ook de maatschappij met haar heilig geloof in techniek. Ook de maatschappij moet met het gebruik van de techniek leren omgaan. Het beschikbaar zijn geeft namelijk geen garantie dat het probleem van de patiënt wordt opgelost, en dat daarmee gezondheid afdwingbaar is geworden. Deze maatschappelijke druk wordt nogal eens als rechtvaardiging gebruikt voor het gedrag in de zorg, namelijk het blind volgen van de richtlijn, wij hebben alles gedaan wat kon. Opleiden is dan ook de belangrijkste taak. Hoe leiden wij de dokters en op en hoe de specialisten? Zij moeten opgeleid worden, niet alleen tot handelen, tot doen en hoe de richtlijn te volgen, maar tot nadenken en toepassen van een richtlijn zodat zij gaan behandelen. Het element productie moet geheel uit de opleiding verdwijnen en in feite in het algemeen in de zorg tot reële proporties teruggebracht worden, waarbij dan automatisch een ontkoppeling ontstaat van inkomen en geleverde zorg. In diezelfde lijn zou aandacht, kijken en luisteren naar de patiënt en nadenken over de patiënt als verrichting de hoogste status moeten krijgen en beter gehonoreerd dan alle andere vormen van diagnostiek en therapeutische ingrepen.

Wat heeft het onderzoek gebracht?

In de afgelopen decennia zijn bij vrijwel alle neurologische aandoeningen vorderingen gemaakt in kennis, behandeling en zorg, maar vandaag kan ik niet voorbijgaan aan de ziekte van Huntington, waar ik mij de afgelopen jaren mee heb bezig gehouden. Hieraan zijn veel ontwikkelingen te illustreren. Kort iets over de ziekte zelf. De ziekte van Huntington is een zeldzame erfelijke aandoening met een prevalentie van minder dan 10 per 100.000 mensen.

Voor Nederland betekent dat er naar schatting 1.700 patiënten zijn. Het is een autosomale-dominante overervende aandoening, waarbij bij elke zwangerschap de vrucht, ongeacht het geslacht 50% de kans heeft het erfelijke stukje van de ziekte van de zieke ouder mee te krijgen. Dat betekent dat er ongeveer 9.000 risicodragers zijn. Het genetische defect is een CAG repeat-verlenging op de korte arm van het vierde chromosoom. Een ogenschijnlijke nutteloze herhaling van een coderend stukje DNA. Het aantal herhalingen bedraagt gemiddeld 17, wanneer die herhaling meer dan 36 wordt, leidt dat in de loop van het leven tot de ziekte van Huntington. De gemiddelde beginleeftijd ligt tussen de 30 en 50 jaar, maar de jongste die ik gezien heb had een begin op het tweede jaar, de oudste op het 80^{ste}. De klinische kenmerken zijn ongewilde bewegingen, lijkend op dansbewegingen, chorea, en een afname van spontane motoriek met hypokinesie en bradykinesie (afname en vermindering van beweging), gedragsveranderingen, verhoogde prikkelbaarheid, depressie en angst en cognitief verval, dementie. Daarnaast treden vermagering en autonome functiestoornissen op. Dat is een wat droge opsomming van een indrukwekkende progressieve ziekte die de mens lichamelijk en geestelijk afbreekt en uiteindelijk leidt tot een volledig verlies aan zelfstandigheid. De ziekte treft de persoon zelf maar daarmee ook het gezin, de hele familie. Het vinden van de genetisch onderliggende oorzaak in 1993 (4), nu 25 jaar geleden, heeft geleid tot een wereldwijde toename van interesse voor de ziekte. Het was de eerste hersenziekte die tijdens het leven met zekerheid kon worden vastgesteld, in tegenstelling tot de veel bekendere en vaker voorkomende ziekte van Alzheimer en ziekte van Parkinson. Deze bevinding had drie belangrijke gevolgen. Ten eerste: Het stelde de maatschappij en de gezondheidszorg voor nieuwe vragen, waar niet tevoren over was nagedacht.

Het genereerde namelijk een nieuwe zorgvraag. Niet het traditionele scenario in de zorg: ik heb een klacht en wat is de oorzaak; maar mijn ouder is ziek, ga ik straks ook ziek worden. De zogenaamde presymptomatische diagnostiek werd opgezet tezamen met de klinische genetica en de psychologie, collega Professor Aad Tibben was daar een voortrekker van. De techniek was beschikbaar, maar hoe die toe te passen in de praktijk. Hoewel iedereen het had zien aankomen, was men er niet op voorbereid hoe met deze techniek in de praktijk om te gaan. Op basis van een richtlijn die gedragen werd door de internationale Research Committee on Huntington's Disease werden afspraken gemaakt over de toegankelijkheid en de begeleiding bij een dergelijk traject. (5,6) Het aantal ethische vragen werd er niet minder om. Hoe om te gaan met beschikbare kennis, wie mag er gebruik van maken, zet ik kinderen op de wereld met de wetenschap dat zij die ziekte kunnen krijgen of zeker hebben. Welke vormen van gezinsplanning zijn beschikbaar: primaire preventie, geen kinderen krijgen, vlokkentest, vruchtwaterpunctie en pre-implantatie diagnostiek, ook wel embryoselectie genoemd (PGD). Een tweede voorbeeld waar de techniek voor liep op de maatschappelijke en ethische discussie. Hoe de PGD toe te passen. Kan en mag en moet alles wat technisch kan. Bestaat er een recht op een dergelijke complexe medische handeling. Kan iedereen rechten ontleen aan het feit dat het beschikbaar is, of moeten er bepaalde voorwaarden gesteld worden. Hoe kan de nieuwverworven genetische kennis gebruikt worden om de ziekte te voorkomen. Maar ook moet misbruik van genetische kennis voorkomen worden. In het directe diagnostische proces bij een risicodragers met klachten kan nu onzekerheid worden weggenomen en een directe diagnose gesteld zonder uitgebreid aanvullend onderzoek. Bij de risicodragers kan onzekerheid worden weggenomen. In de praktijk blijkt echter nog geen kwart van de risicodragers

te willen uitzoeken of zijzelf drager van het erfelijke stukje zijn en daarmee de ziekte kunnen doorgeven aan de volgende generatie. Het is de verwachting dat dat aantal wel zal gaan toenemen met de huidige ontwikkelingen in het therapeutisch landschap.

Het tweede gevolg van het vinden van het gen was dat wereldwijd onderzoek startte om het werkingsmechanisme van het toen onbekende eiwit, huntingtine, afgeschreven van de verlengde CAG repeat, te ontrafelen met het ultieme doel een interventie, een medicijn te ontwikkelen om het proces van afbraak in de hersenen minimaal te vertragen of te stoppen.

Tegelijkertijd kwamen technieken beschikbaar om korte DNA en RNA-strengen te maken. U begrijpt waar het heen gaat. De redenatie is simpel gezegd als volgt. Er is een stukje DNA dat te lang is. Het daarvan afgelezen RNA en eiwit zijn dan ook te lang. Dus plak een pleister, een antisense oligonucleotide (ASO) op het te lange stuk DNA, of RNA zodat alleen het normale niet verlengde deel afgelezen wordt met als gevolg een afname van het te lange, ziekmakende, eiwit. Bij de muis met een ingebouwde verlengde CAG repeat, een zogenaamde Huntington muis, is direct in de hersenen een antisense oligonucleotide ingespoten. (7) Dat gaf een verlaging van het foute huntingtine en een muis die het een beetje beter deed. Dit was de basis voor het eerste onderzoek met een ASO bij de mens onder leiding van Prof Sarah Tabrizi in Londen. In december 2017 kwamen de eerste twee relevante gegevens naar buiten. Het middel, ingebracht in de hersenvochtruimte laag in de rug m.b.v. een ruggenprik, bleek veilig en verlaagde het 'foute' huntingtine-eiwit. Een prachtige basis om nu te onderzoeken wat het klinisch effect daarvan is. Dat onderzoek zal wereldwijd starten, gebruik makend van het eerder gebouwde internationale netwerk. In Europa zal dat medio 2019 zijn. Dergelijke berichten geven een heftige emotie in de

Huntingtongemeenschap, met soms de perceptie dat er een medicijn gevonden is en dus beschikbaar moet zijn. Na dat bericht meldden vele patiënten zich aan voor het middel dan wel voor het onderzoek naar het effect van het middel. Aan de professionals de opdracht dit in goede banen te leiden. Tevens aan de professionals na te denken, zich niet te laten verrassen, beter vooruit te denken over de volgende stappen indien de toepassing van de ASO een vertraging of stabilisering van het ziekteproces blijkt te geven. Nu is er nog de gelegenheid vooruit te denken en beter geprepareerd te zijn op een aantal vragen: Wanneer toe te passen bij een gendrager, met onvoorspelbaar begin van symptomen. Moet iemand vanaf de geboorte behandeld worden, met een mogelijk begin van ziekte op zijn 40^{ste} jaar? Het zou betekenen dat de genetische status van de persoon al bekend is alvorens de persoon daar zelf zeggenschap over heeft gehad. Moeten patiënten die al ver gevorderd zijn in het ziekteproces behandeld worden en zo hun lijden verlengd worden? Het internationale netwerk voor die discussie is beschikbaar, zowel om het effect-onderzoek als het vooruitdenkenwerk te doen.

Tegelijk met dit hoopvolle onderzoek zijn er op dit moment patiënten die zorg nodig hebben. Naar het voorbeeld van het Parkinson Netwerk, opgezet door prof Bas Bloem, is initiatief ontplooid vanuit de categorale verpleeghuizen die speciale verblijfsafdelingen hebben voor patiënten met de ziekte van Huntington een HuntingtonNet Nederland te ontwikkelen. Het doel is te komen tot verbreding van kennis bij medici en paramedici in een landelijk netwerk, zodat de zorg aan patiënten dichterbij huis gerealiseerd kan gaan worden en gegeven door goed geïnformeerde en getrainde hulpverleners.

Een derde gevolg van het vinden van het gen is de groei in onderzoek en de internationale samenwerking. Alleen al in 2017 zijn meer dan 1.200 artikelen over de ziekte van Huntington en nauw gerelateerde aandoeningen verschenen, een groei met een factor 10 over de laatste 40 jaar. Het aantal publicaties is niet waar het om moet gaan, de inhoud bepaalt het belang. De ontwikkeling van internet, de mogelijkheid van opslag en bewerking van grote databestanden en de zeldzaamheid van de ziekte zijn faciliterend geweest in de realisering van een wereldwijde samenwerking op het gebied van de ziekte van Huntington. De basis daartoe was al gelegd in 1976, voorafgaand aan alle technische ontwikkelingen in het rapport van de Commission for the control of Huntington's disease voor het Department of Health, Education, and Welfare en de NIH. De commissie werd voorgezeten door Marjorie Guthrie, een danseres gehuwd met Woody Guthrie, een Huntington patiënt. Die samenwerking leidde tot de oprichting van de Research Committee on Huntington's Disease van de World Federation of Neurology in 1976. Twee van de mede-initiatiefnemers kwamen uit Leiden, mijn voorganger George Bruyn en de Leidse geneticus Lou Went, een uniek multidisciplinair initiatief, waarbij vanaf het begin de patiëntenorganisaties betrokken waren. In 1993 werd in Amerika de Huntington Study Group opgericht en in 2004 in Europa de EHDN, het European Huntington Disease Network, beide multidisciplinaire professionele groepen, medisch en paramedisch in nauwe samenwerking met de patiëntenverenigingen. Dit resulteerde in een groot gezamenlijk wereldwijd project Enroll-HD, een database als letterlijke basis, als bron voor kennis en interventieonderzoek. Deze organisatie zou onmogelijk zijn zonder de enorme financiële ondersteuning van Cure Huntington Disease Initiative.

Aan de hand van de ziekte van Huntington zijn ook andere aspecten van de ontwikkeling op gebied van de wetenschap te illustreren. Schaalvergroting, vraag naar transparantie en risico vermijdend gedrag dragen helaas ook bij aan schaalvergroting op bureaucratisch juridisch gebied. Een protocol van 40 jaar geleden bevatte de vraagstelling, patiënten en methode sectie op enkele bladzijden bijeen geschreven. Een huidig, weliswaar meest multicenter protocol beslaat meer dan 100 bladzijden, waar de lezer op zoek moet naar het werkelijke doel. Veel ernstiger en dat geldt voor alle mens gebonden onderzoek, is het feit dat het ICF-formulier, het informed consent formulier, in de afgelopen vier decennia is uitgegroeid van een 1 a 2 bladzijden begrijpelijke informatie over het doel van het onderzoek en de last die dat voor de deelnemer inhield tot een vrijwel onleesbaar juridisch document dat de feiten van het onderzoek ergens nog wel bevat, maar vooral een defensief document is geworden in het belang van de opdrachtgever. Dat alles compact samengevat in 22 dikbedrukte bladzijden. Voor de deelnemer schiet het zijn doel voorbij. Het roept eerder achterdocht op dan dat het een heldere toelichting is, zodat de deelnemer weet waar hij aan begint. De praktijk wordt dan: Deelnemer kijkt de onderzoeker aan en vraagt: is dit goed? Ja? Waar kan ik tekenen? Kortom hier ligt een taak voor de onderzoekers om daartegen op te treden en samen met de regelmakers tot een beter alternatief te komen. Het resultaat nu is dat de deelnemer aan het onderzoek helemaal niet meer zo goed is geïnformeerd. Het hoofddoel van het doen van klinisch onderzoek, verbetering van zorg, zou ten onder kunnen gaan en dat is het laatste wat gewenst is omdat het tegen het belang van de patiënt indruist.

Deelname aan multicenter multinationalaal onderzoek is in toenemende mate ook een uitdaging voor de onderzoeker geworden. Ook daar is helaas

noodzakelijk gebleken meer controlemechanismen in te voeren, maar schiet ook hier soms zijn doel voorbij. Natuurlijk moet onvoorwaardelijk de toestemming van de medisch ethische commissie en de raad van bestuur er zijn en het ICF formulier getekend alvorens de studie begint. Maar in de patiëntdocumentatie een lege bladzijde tekenen om te bevestigen dat het leeg en ik bedoel echt leeg is gaat ver over de grenzen van redelijkheid heen. Transparantie op het verwerven van de data is noodzaak. Uit onderzoek moet bewijs van zinvol effect voor de patiënt komen. Daarop worden beslissingen genomen door overheden omtrent verstrekking en later over vergoeding door de verzekeraar. De druk van de patiëntenorganisaties en de farmaceutische industrie kan voor sommige onderzoekers en beleidsmakers weleens te groot worden. De financiële prikkel de zogenaamde juiste, gewenste data op tijd te leveren kan onderzoekers op het verkeerde been zetten. De druk van de aandeelhouders van de industrie kan eveneens te groot worden. Maar ook de druk van de academie, de prestatie, de publicatiedruk met oog op de carrière kan te groot worden. Bij de visitaties moeten de papieren in orde zijn en de impact factoren goed scoren. Ook in de wetenschap komen de vinkjes aanvliegen. De laatste fase van onderzoek, namelijk de gegevens publiekelijk maken kent zijn zwakke plekken. Er moeten positieve resultaten zijn, maar wat zijn dat? Dat zijn resultaten van een goed opgezet en uitgevoerd onderzoek: Niet meer en niet minder. De hypothese kan bevestigd worden of niet. Beide zijn uitermate relevant. Toch verdwijnen er nog steeds veel te veel onderzoeksresultaten in de onderste la. Ik zeg niet waar die la staat, maar aannemelijk is dat die la op gangen van veel partijen staat.

Het aanhangig maken van misstanden in de verwerving en of verwerking van gegevens, het klokken luiden, is na enkele beschamende openbaringen

opgepakt, er zijn vertrouwenspersonen en commissies wetenschappelijke integriteit ingericht, die helaas werk hebben. De publicatie van de bevindingen van die commissies beogen een preventieve werking te hebben en een verlaging van de drempel voor diegene die een onregelmatigheid bespeurt. Vaak bemerkt de jongste onderzoeker de onregelmatigheid, en des te belangrijker is het die jonge onderzoeker te beschermen wanneer die feiten op tafel komen. Het begin van hun carrière staat op het spel.

Van de vele ontwikkelingen in de neurologie is het beleid voor patiënten met een cerebrovasculaire aandoening het meest ingrijpend veranderd voor de organisatie van de zorg buiten en binnen het ziekenhuis. De aanpak werd van statisch dynamisch. Een beroerte is de meest voorkomende acute aandoening voor de neuroloog. Per jaar krijgen 43.000 mensen in Nederland een beroerte, dat zijn 117 mensen per dag, waarvan er 26 overlijden. Per jaar komen er ongeveer 32.000 mensen met restverschijnselen van een beroerte bij en leven er ongeveer 320.000 mensen met de gevolgen van een beroerte. Mijn eerste patient als arts-assistent op de neurologie was mijnheer I. Een hindoestaanse adipeuze man met diabetes mellitus en hypertensie. Hij werd opgenomen met een lichte vaardigheidsstoornis van zijn rechterhand. De volgende ochtend bij de visite bleek hij een complete afasie en hemiplegie rechts te hebben. Dat is nooit meer goed gekomen en heeft de rest van zijn leven in het verpleeghuis doorgebracht. Hoe deze beroerde aandoening te behandelen, wanneer primaire preventie niet meer aan de orde is. Het effect van aspirine was al in 1972 (8) beschreven en het duurde tot de tachtiger jaren dat het standaard profylaxe werd in de praktijk. In de acute fase is, na de ECASS-studie (9), gepubliceerd in 1995, intraveneuze trombolysie ingevoerd in de praktijk en in 2014 na de mr Clean studie (10), de

intra arteriële trombectomie. De bewustwording bij dokter en patiënt heeft ertoe geleid dat de patiënt gemiddeld eerder in het ziekenhuis is en er gestroomlijnde zorgpaden zijn ontstaan om een optimale opvang op een beroerte eenheid, ook wel stroke-unit genoemd van de patiënt te garanderen. Wat zijn de gevolgen? Een lagere sterfte op 30 dagen, 1 en 5 jaar na het accident, een kortere opname duur voor de patiënt vanaf 2000. Maar wat is de werkelijke oorzaak: de algemene sterfte aan beroerte liet al vanaf 1980 een gestage daling zien; de inrichting van de stroke-unit met gerichte zorg en preventie van complicaties heeft voor de patiënt aantoonbaar tot een beter herstel geleid; men is zich bewust geworden van het feit dat een ziekenhuis een gevaarlijke omgeving is en dus een zo kort mogelijk verblijf in het ziekenhuis wenselijk; de invloed van de politiek en verzekeraar, op de dure ziekenhuisopnamedag is groot. Een combinatie van veel factoren die de zorg voor de patiënt zeker verbeterd hebben. Ook hier moeten helaas grotendeels achteraf nog vragen worden beantwoord omdat de individuele variatie niet geringer is dan bij zeldzame aandoeningen. Moet iedere patiënt na een beroerte dezelfde plaatjesremmer krijgen, terwijl bekend is dat er genetische verschillen in de verwerking van de medicatie bestaat, waardoor die medicatie voor sommige mensen helemaal niet werkt? Moet iedere patiënt met een beroerte, ongeacht huidige functioneren, intraveneuze en eventueel intra-arteriële thrombolyse krijgen. Kunnen van al die handelingen de economische gevolgen gedragen worden? Op grond van welke gegevens nemen wij beslissingen, adviseren wij de beleidsmakers. Is de generale uitkomstmaat sterfte wel de goede maat voor zorg? Langer leven met een beperking is niet voor alle patiënten de gewenste kwaliteit van leven. Het is van belang dat de neuroloog in opleiding kennis opdoet van de late gevolgen van de beroerte en het handelen. Een deelstage in het verpleeghuis zou

onderdeel moeten uitmaken van de opleiding om de gevolgen van eigen handelen te zien. Er is geen recht op trombolysie, ongeacht wat er in een richtlijn over staat. Heel nadrukkelijk geldt ook hier dat het gaat om toepassen van mogelijkheden bij de individuele patiënt. Dit kan soms tot vervelende situaties leiden, waar familie en dokters van mening verschillen. De neiging te handelen heeft dan nogal eens de overhand om die discussie op het acute moment te vermijden. Het risico van dan hebben wij alles gedaan, gehandeld, is een levensgrote valkuil, maar de patiënt is niet behandeld. Voor de neuroloog is hier een belangrijke rol weggelegd.

Onderwijs

In al de genoemde aspecten van het werk, zorg en onderzoek speelt onderwijs een grote rol. Onze universiteit, in 1575 gestart als onderwijsinstelling is uitgegroeid en in de perceptie van velen tot puur een onderzoeksinstituut. Onderzoek heeft in de medische faculteit haar basis in de zorg met oogmerk van innovatie en verbetering van de zorg. Met de toegenomen ontwikkeling in de techniek en uitgebreidheid van de kennis ontstaat een verdere specialisatie, van belang voor onderzoek en patiënt. Om op to date onderwijs te geven is onderzoek dus nodig, niet direct naar vormen van onderwijs, maar naar de inhoud. Voor de gemotiveerde student maakt de vorm van onderwijs niet uit. Hij moet wel laten zien dat hij over een hoge lat, die nog best wat omhoog kan, kan springen. Het aantal studie-uren van de Nederlandse student is nog steeds laag vergeleken bij andere landen. Onderwijs maakt een integraal deel uit van de taken van de academicus. Behalve in de kweek voor nieuw talent is onderwijs sterk verbonden met de zorg. Uitleg geven aan de patiënt is van cruciaal belang. Juist dan moet je boven de stof staan om op het juiste niveau de kennis toe te passen en te

delen met de patiënt en familie. Toch wordt de waarde van onderwijs geven onderschat. De ingezette trend met meer aandacht voor het geven van onderwijs moet worden voortgezet.

Tot slot.

Uiteraard is dit slechts een fractie van alle veranderingen die zich in de laatste 40 jaar hebben voorgedaan. Veel meer veranderde er in de maatschappij en het hele veld van de gezondheidszorg.

Ten tijde van mijn benoeming werd mij voorgespiegeld dat er een tijd zou komen om uit het raam te staren om na te denken, niet geleefd door de waan van de dag. Een dag, een maand, een jaar inbouwen om de rust te nemen om te kunnen overdenken en weg te vluchten uit de hectiek van alledag zou structureel ingebouwd moeten worden in de academische wereld. Aan het einde van mijn loopbaan gekomen gaat die dag nu komen.

Aan het einde gekomen van mijn openbare les wil ik nog enkele woorden van dank uitspreken. Dank dat ik heb mogen voortbouwen op de basis, gelegd door mijn voorgangers de hoogleraren Wintzen, Buruma en Bruyn. De opeenvolgende voorzitters van de Raad van Bestuur van het LUMC wil ik danken voor het gegeven vertrouwen, Prof Onno Buruma, later opgevolgd door Prof Ferry Breedveld en Prof Willy Spaan. De staf van de afdeling Neurologie die een grote vlucht heeft genomen in kwantiteit en vooral kwaliteit. Door jullie inzet is de afdeling geworden wat het is in zorg, onderzoek en onderwijs. Met alle nieuwe ontwikkelingen in de neurologie kan de toekomst met vertrouwen tegemoet gezien worden met Prof Jan Verschuuren aan de leiding. Nog meer dan nu zal er geselecteerd moeten worden. Alle assistenten, promovendi, en studenten die mij, misschien niet altijd zichtbaar, wel heel veel plezier en voldoening hebben gegeven, zij

hebben allen bijgedragen aan dit succes. Al die medewerkers die het werken in het LUMC mogelijk maken, de verpleging en alle ondersteunende diensten in de divisies en daarbuiten, ben ik dank verschuldigd. Vooral dank aan de vele patiënten die mij in vertrouwen namen, van hen heb ik het meeste geleerd over ziekte en het leven. Mijn werk in het LUMC had ik niet kunnen uitvoeren zonder de nooit aflatende steun van mijn secretaresse, Huiberti Belier. De ruimte die ik al die jaren van, en bij tijden ten koste van, het gezin heb gekregen ben ik onbetaalbaar veel dank verschuldigd. Ik heb gezegd.

Raymund AC Roos

Leiden 26 oktober 2018

Literatuur

1. BMJ Clinical Evidence Handbook

2. Petty S, Gross R. Neurology® null hypothesis: A special supplement for negative, inconclusive, or confirmatory studies. *Neurology*: 2018;91: 12-13.

3. Adviescommissie Richtlijnen Medisch specialistische richtlijnen 2.0
Adviescommissie Richtlijnen – Raad Kwaliteit. Oktober 2011

4. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72:971-83.

5. No authors listed. World Federation of Neurology: Research Committee. Research Group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Neurol Sci*. 1989; 94:327-32.

6. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, et al Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*. 2013;83:221-31.

7. Carroll JB1, Warby SC, Southwell AL, et al. Potent and selective antisense oligonucleotides targeting single-nucleotide polymorphisms in the Huntington disease gene / allele-specific silencing of mutant huntingtin. *Mol Ther*. 2011;19:2178-85.

8. Evans G. Effect of drugs that suppress platelet surface interaction on incidence of amaurosis fugax and transient cerebral ischemia. *Surg Forum*. 1972;23:239-41.

9. Hacke W1, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.

10. Berkhemer OA1, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.