

Begrijpen v ingrijpen

Citation for published version (APA):

Hemker, C. (2019). *Begrijpen v ingrijpen*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20190517ch>

Document status and date:

Published: 17/05/2019

DOI:

[10.26481/spe.20190517ch](https://doi.org/10.26481/spe.20190517ch)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Prof.dr. Coen Hemker

Faculty of Health, Medicine and Life
Sciences

Begrijpen V Ingrijpen

Ingrijpen V Begrijpen
Afscheidscollege H.C.Hemker

Dames en Heren

Mag ik beginnen met U allemaal te bedanken dat U bent gekomen? Dat U toch bent gekomen? U kent me en U heeft op Uw vingers kunnen natellen dat het wel weer over de bloedstolling zou gaan. Velen van U werken zelf in de bloedstolling, Die zal ik dan dingen gaan vertellen die ze al weten. Wie niet in de bloedstolling werkt zal ik iets vertellen dat ze niet interesseert. Zowel de eene als de andere categorie kan dus rustig sluimeren. Zo hoort het ook. Een echte professor is immers iemand die praat in andermans slaap. Er is dus niets mis met een verhaal over de bloedstolling en U begrijpt hoe dankbaar ik ben dat U toch bent gekomen.

Dames en Heren, ik ga U teleurstellen. Ik wil het niet hebben over de bloedstolling. Althans niet in de eerste plaats over de bloedstolling. Ik wil niet 1-2-3 beweren dat ik U wakker ga houden maar ik ga het niet meteen hebben over de bloedstolling. Ik wil U een meer persoonlijk verhaal vertellen over hoe ik vijftig jaar van zijn leven heb mogen besteden aan mijn hobby en hoe, als bijproduct, daaruit misschien, op de lange duur, enig nut voor mens en maatschappij kan voortkomen.

Dat zal me dan de gelegenheid geven om al diegenen te bedanken die mij daarbij hebben geholpen – en dan toch in de eerste plaats het toeval – noem het “ananke”, noem het het lot zo U wilt - dat niet tussenbeide is gekomen om te verhinderen dat ik twintig jaar na het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd kan terugblikken op een boeiende carrière.

De spagaat van de geneeskunde

Het is op dit moment precies 50 jaar en elf dagen geleden is dat ik in Leiden het ambt aanvaarde van “gewoon lector in de inwendige geneeskunde met een bijzondere opdracht voor de biochemie van hart- en vaatziekten” met een openbare les getiteld “ingrijpen V begrijpen”. Inderdaad, met precies dezelfde titel als mijn college van vandaag. Want er is veel veranderd in die halve eeuw maar een ding is hetzelfde gebleven en dat is de onmogelijke verhouding tussen het behandelen van patiënten en het doorgronden van hun ziektes. Moeten we ingrijpen of begrijpen? Allebei natuurlijk. Dat malle V-tje in de titel stond toen, en staat nu nog steeds voor het inclusieve OF. Het OF van de vraag “Coentje, wat wil je later worden, dokter OF onderzoeker” en waarop dan het enige juiste antwoord is: JA, dat wil zeggen: allebei natuurlijk.

Maar nu net in de geneeskunde is dat inclusieve OF, het samengaan van begrijpen en ingrijpen, allerminst vanzelfsprekend. Dat ligt ingebed in de aard van dat vak.

Iedere patiënt die zich bij een dokter meldt wil maar één ding: zo gauw mogelijk en zo gezond mogelijk weer bij die dokter weg zijn. Iedere dokter heeft maar één doel: Die patiënt zo gauw en zo gezond mogelijk weer naar huis te sturen. Alles wat daartoe dient noem ik even "ingrijpen". Als ik alles zeg bedoel ik ook inderdaad alles, van een geruststellend gesprek tot een harttransplantatie, van een vijf jaar durende psychoanalyse tot een grieprik.

Maar daar komt iets bij: voor elke dokter geldt dat hij, behalve ingrijpen ook moet begrijpen wat hij aan het doen is.

Maar dat spreekt toch van zelf, zult u nu denken, enigszins verontrust. Het zou wat moois zijn als de dokter niet begreep wat-ie deed. Toch is dat maar al te vaak het geval. Niet omdat die dokter dom, lui of slecht opgeleid is maar gewoon omdat we nog veel te weinig weten.

Een van mijn leermeesters zei aan het eind van het studiejaar: "Dames en heren, ongeveer de helft van wat ik U dit jaar heb verteld is niet waar: Helaas weet ik niet welke helft."

"La médecine c'est guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours. », maar het is nooit « komt U volgend jaar maar terug, dan weten we misschien wat er met U aan de hand is. ». De dwang tot ingrijpen – en ingrijpen volgens het heersende protocol – is inherent aan de praktijk van de geneeskunde, onafhankelijk van wat we er werkelijk van begrijpen.

Ik heb de grootste bewondering voor dokters, zoals bijvoorbeeld Constance, mijn echtgenote, die er in de eerste plaats zijn om hun patiënten te helpen en die het theoretisch kader – in haar geval zelfs het dwingende kader van de klassieke psychoanalyse - kunnen laten voor wat het is. Zelf ben ik daar denk ik niet aardig genoeg voor en, zoals ik wel eens tegen Constance zeg: Ik beperk me graag tot oplosbare problemen.

Vroege Geschiedenis 1959-1962

Misschien is het daarom dat ik nadat ik in februari 1962 startte ik mijn opleiding kindergeneeskunde, die in november alweer vaarwelzegde. Met de kinderen en de staf kon ik uitstekend overweg, daar niet van, maar ik kreeg een onstuitbaar heimwee naar het laboratorium zoals ik dat, in de twee jaar dat ik promotieonderzoek deed had leren kennen.

Graag zou ik hier Bill Slater en Wim Hülsmann ten tonele voeren en uitleggen hoeveel ik van ze geleerd heb en hoe dankbaar ik ze daarvoor ben – vanwege de tijd kan dat niet. Net zo min kan ik mijn ouders, en al mijn leraren hier bedanken, terwijl dat toch eigenlijk zou moeten...

In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde stond in juli 1962 een advertentie voor de positie van researchbiochemicus bij de afdeling hemostase en trombose van Loeliger in Leiden. Op 1 oktober 1962 ben ik daar begonnen om het vakgebied nooit meer te verlaten.

In Leiden 1962-1975

Als Amsterdammer ging ik met een zekere schroom naar het deftige Leiden. Geheel ten onrechte, naar me vanaf de eerste dag bleek de sfeer daar uiterst hartelijk. Ook over die jaren zou ik graag verder uitweiden. Het moge volstaan om Fredi Loeliger te gedenken die mij alles leerde van de stolling en me de volledige vrijheid gaf in het onderzoek, en mijn collega aan de klinische kant, de helaas veel te vroeg overleden Jan Veltkamp. Graag wil ik ook Herman Snellen memoreren, de cardioloog, die me liet zien hoe je de baas kon zijn zonder de baas te spelen.

In Leiden werd het fundament gelegd voor het latere onderzoek in Maastricht in drie artikelen die verschenen in Nature:

1: De ontdekking van PIVKA, het protein induced by vitamin K antagonists – wat het begin was van het levenswerk van Kees Vermeer in Maastricht.

2: De ontdekking dat protrombine wordt omgezet in trombine aan het oppervlak van een phospholipidemembraan, waarbij factor Xa geholpen wordt door factor Va. Dit in samenwerking met de onvergetelijke Gwyn Macfarlane en Peter Esnouf in Oxford. Hoe het precies zat werd in Maastricht uitgezocht door Jan Rosing, Guido Tans en Gebrand van Diejen.

3: De vinding dat de activering van factor X op geheel analoge wijze werkt als de activering van protrombine, maar nu door een complex van de antihemofiliefactoren, waarvan de kinetica door hetzelfde team werd ontrafeld.

Een vierde hoofdlijn van onderzoek was het gevolg van mijn vriendschap met Leo Vroman: De ellipsometrie, daar was Wim Hermens al in Leiden mee begonnen. In Maastricht leidde het tot de eerste promotie aan deze universiteit, die van Peter Cuypers.

Dit is het moment om even te wijzen op de unieke rol die mijn broer Piet gedurende mijn hele loopbaan gespeeld heeft. Vanaf dat eerste artikel in Nature in 1968 tot verleden jaar toen we samen in Archives of Biophysics publiceerden heeft hij essentiële bijdragen geleverd, want iedere keer als ik tegen de grenzen van mijn mathematische kennis opliep – en dat was nogal vaak – kwam hij met een creatieve oplossing en kon hij me bovendien uitleggen hoe eenvoudig die eigenlijk was. Het is al te jammer dat hij er vandaag niet bij kan zijn.

Van een vierde hoofdlijn van het biochemisch onderzoek in Maastricht werd ook de basis gelegd in een artikel in Nature, maar dan vanuit Utrecht, waar Zwaal en Van Deenen hadden aangetoond dat bloedplaatjes een sleutelrol spelen in het bloedstollings-mechanisme doordat ze, in tegenstelling tot andere cellen, in staat zijn om hun celmembraan binnenste buiten te keren, zodat er stollingsfactoren op kunnen binden.

Naar Maastricht 1973-1977

In de midden zeventiger jaren werd ik gevraagd om lid te worden van de kernstaf, de tien mensen die de medische faculteit Maastricht van de grond moesten tillen. Binnen de kernstaf was ik de enige met een actieve carrière in het wetenschappelijk onderzoek.

Anatomie, fysiologie en biochemie, zijn vanouds de vakken waarop de natuurwetenschappelijke basis van de geneeskunde berust. Dat maakte ze bij de oprichters van de MFM bij voorbaat verdacht. In de basisfilosofie – weet iemand trouwens nog wat de basisfilosofie ook al weer was? – in die basisfilosofie stond een frase dat de “Natuurwetenschap de basis was waarop de geneeskunde stoelde”. Als dat er niet in had gestaan was ik überhaupt niet naar Maastricht gekomen. Die zin is er later stiekem weer uitgehaald door Joep Offermans, ons hoofd voorlichting, die wel zijn soutane had afgelegd, maar niet zijn geloof in het primaat van niet meetbare krachten. Zo verdacht was de natuurwetenschap dus in die dagen.

Als het toen niet gelukt was om een echt laboratorium te krijgen zou ik hier nu niet staan. Ook heb ik mijn uiterste best gedaan om als collega proximus op de fysiologie een echte onderzoeker te krijgen. Ik was dan ook heel gelukkig toen daar uiteindelijk Rob Reneman benoemd werd. Hij bleek niet alleen een gedreven onderzoeker maar ook een begaafd organisator. Mijn initiatief om “Hart en Vaatziekten” tot een centraal thema van onderzoek te maken heeft hij met gloed en verve uitgewerkt, beter dan ik het zelf ooit gekund had en het heeft uiteindelijk geleid tot de onderzoeksschool CARIM – een voorloper van en een voorbeeld voor veel van dergelijke instituten die daarna kwamen, in Maastricht zowel als elders. Rob, van harte dank voor alles wat je daar gedaan hebt.

Terzijde

Tot op de dag van vandaag ben ik Constance dankbaar dat ze instemde met ons vertrek naar Maastricht. Ik moet eerlijk bekennen dat ik die baan in Maastricht niet had moeten nemen als ik toen had kunnen inzien wat voor gevolgen dat zou hebben voor haar carrière als psychiater. Maastricht was een psychoanalytische woestijn maar toch heeft ze op den duur een mooie praktijk weten op te bouwen en haar lessen in de psychoanalyse werden alom geroemd.

Een afdeling opbouwen. 1975-1982

Van mijn team in Leiden, dat uit 20 mensen bestond, gingen er 17 mee naar Maastricht. Heel wat daarvan zijn hier nog steeds en zelfs in deze zaal. Wim, Theo, Jose, Helene, Jos, Bernadette – ik hoop dat ik niemand vergeet – zonder jullie toewijding en inspanning was ons lab niet geworden wat het nu is.

Bij het verder uitbouwen van mijn afdeling ben ik bewust op zoek gegaan naar medewerkers die meer wisten dan ikzelf. Rob Zwaal en Eduard Bevers voor de lipide-

chemie, Kees Vermeer en Gerbrand Van Dieijen voor de eiwitsynthese, Jan Rosing voor de enzymologie, Karli Hamulyak voor de interne geneeskunde, Wim Hermens voor de fysica, George Willems voor de wiskunde. Immers: als je besloten hebt je te richten op één bepaalde hoek van de het onderzoek, bloedstolling en trombose, dan moet je je niet ook nog eens beperken tot één hoek van je discipline – die waar je zelf verstand van hebt. Met dit team zijn prachtige resultaten geboekt maar alweer kan ik er, vanwege de tijd, niet zo diep op ingaan als ik wel zou willen.

Waarom ik Rector werd 1982-1985

Die mooie successen waren hard nodig, want de universiteit was inmiddels in wat moeilijker vaarwater gekomen. Dankzij wijlen mijn vriend Wil Albeda, die in hetzelfde kabinet zat, ben ik te weten gekomen dat de toenmalige minister van onderwijs, Arie Pais, vast van plan was om onze faculteit te sluiten. Pais, het guppie, zoals hij genoemd werd van wegen zijn kleine gestalte en zijn absolute voorkeur voor water, was vast van plan de faculteit hier te sluiten.

Hij was erg onder de indruk van de nadruk die hier gelegd werd op eerstelijns geneeskunde en de sociale vakken maar niet in positieve zin, en hij vond dat zulk onderwijs geen wetenschappelijk onderwijs genoemd mocht worden.

Het kwam dan ook als een geschenk uit de hemel dat een onderzoek door NRC-Handelsblad uitwees dat Maastricht in deze in niets onderdeed voor andere faculteiten. We hadden kennelijk onze tijd niet verspild in die eerste jaren en Pais zijn belangrijkste argument uit handen geslagen.

Er zijn vele verklaringen voor het succes van onze universiteit, het probleemgestuurd onderwijs is het paradepaard, maar als ik Albeda mag geloven dan heeft de research achter de schermen ook zijn steentje bijgedragen.

Dat nam niet weg dat het tijd werd om ook binnen de faculteit de plaats van het exacte onderzoek te consolideren. Met precies dat doel heb ik me laten benoemen tot rector magnificus.

Als ik één ding geleerd heb in die tijd is het hoe ontzettend veel vervelender het is om te besturen dan om onderzoek te doen. Een half jaar of zo nadat ik als rector was afgezwaid kreeg ik van minister Deetman het verzoek om voorzitter van het college van bestuur te worden. Ik heb daar tenminste een volle minuut over nagedacht en toen besloten dat voor de rest van mijn leven het onderzoek mijn speeltuin zou blijven.

Maar welk onderzoek?

Terug in het onderzoek, Parijs 1985-1988

Terug van mijn rectoraat keek ik naar mijn vroegere lab en ik zag dat het goed was. Het was een van de leidinggevende laboratoria in wereld op het gebied van de stollingsbiochemie.

Verder gaan in diezelfde richting zou zeker meer successen in de pure biochemie opleveren, daarvan was ik overtuigd maar ergens voelde ik een tekort. Ik voelde dat het contact met de geneeskunde verloren begon te gaan.

Dat was een van de redenen om voor mijn sabbatical te kiezen voor het lab van mijn vriend François Josso, aan de zesde medische faculteit in Parijs. François was een van de weinigen die het klaarspeelde om een klinisch professoraat een te combineren met origineel onderzoek.

Helaas was François in 1981 overleden maar zijn chef de laboratoire, Suzette Béguin, zette alles in het werk om het laboratorium in zijn geest voort te zetten. Ik dacht dat ik daarbij wel een rol kon spelen en aanvaardde een gasthoogleraarschap aan "Paris VI" (Necker-Enfants Malades). Het grote verschil tussen dat lab en het mijne in Maastricht was dat hier, door de directe contacten met de patiënten de nadruk lag op fysiologische chemie meer dan op de biochemie in strikte zin.

Fysiologische chemie V Biochemie.

Ik sta even nader stil bij dit verschil: Waar de biochemie er op uit is om de eiwitten van het stollingsstelsel stuk voor stuk uit plasma te isoleren en dan te bestuderen, is de fysiologische chemie er op uit om, zoals het fysiologen betaamt, de functie van het geïsoleerde orgaan bloed te bestuderen. Bloed leent zich daar uitstekend voor want het is het enige orgaan waarvan men straffeloos een klein gedeelte van te pakken kan krijgen en bovendien is dat gedeelte dan representatief voor het geheel.

Wat is de functie van bloed dan die je moet meten als het gaat om hemostase en trombose? Stollen natuurlijk zult U zeggen, – en dan maakt U dezelfde fout die ons vak op een achterstand van een halve eeuw heeft gezet.

De belangrijkste functie van plasma is nl. niet het vormen van een stolsel alléén. Dezelfde trombine die het bloed doet stollen heeft nog een groot aantal andere functies die allemaal van belang zijn voor adequate hemostase en die allemaal kunnen bijdragen aan trombose.

Daarom moet je kunnen meten hoeveel trombine er ontstaat in stollend bloed en dat lukt nooit met een stollingstijd maar wel met een trombingeneratietest.

Trombine generatie

Bij de trombinegeneratietest pak je uit stollend plasma iedere paar seconde een monstertje en je meet dan hoeveel trombine daar in zit. Het blijkt dan dat 98% van die trombine gevormd wordt nádat het plasma gestold is.

Die test had ik zelf geleerd, in 1963, in Oxford, van Macfarlane die hem had uitgevonden. Het was een hels gegoochel met tientallen buisjes en pipetjes en twaalf stopwatches. In 1985 was deze test dan ook vrijwel uitgestorven, behalve nu juist in het lab waar ik naar toe ging.

De directe aanleiding om hem te reanimeren was dat we in Parijs, in samenwerking met de farmaceutische industrie, een nieuw antitromboticum gingen bestuderen, te weten de laag moleculairgewicht heparines. Net als alle andere antitrombotica verlagen de heparines de trombinegeneratie en dat zette ons op het spoor van het verband tussen trombose en de hoeveelheid trombine die er gevormd wordt in stollend plasma.

Trombose

Even over trombose: Meer dan de helft van ons allemaal zal daaraan overlijden. Toch krijgt trombose bij lange na niet de aandacht die andere ziekten krijgen. Zo wordt er wordt tien tot honderd keer minder geld en moeite besteed aan het tromboseonderzoek dan aan het kankeronderzoek en op de radioreclame hoor je er ook niet van. Daar kan ik verschillende redenen voor bedenken maar een daarvan is ongetwijfeld het ontbreken van een goed kompas om op te varen. Voor diabetes heeft men de bloedsuiker, voor hypertensie de bloeddruk, voor tromboseneiging tot voor kort helemaal niets.

Als alle antitrombotica de hoeveelheid trombine verminderen dan lag het in de lijn der verwachting dat de hoeveelheid trombine die het bloed kon vormen met de tromboseneiging zou samenhangen. Maar, zoals gezegd, de test was te ingewikkeld voor grootschalig gebruik en bovendien bijna uitgestorven. Hij was trouwens ook nog nooit gebruikt om trombose te bestuderen.

Terug in Maastricht 1987-1999

In Parijs waren Suzette en ik ervan overtuigd geraakt dat we met het herinvoeren van de trombinegeneratie een uiterst veelbelovend nieuw pad hadden ingeslagen. Het was ons echter niet gelukt om het laboratorium van François Josso overeind te houden zodat we pas echt verder zouden kunnen als we deze tak van sport naar Maastricht transplanteerden.

Hier zou ik Suzette willen bedanken dat ze haar vaste baan in Parijs heeft ingeruild voor een onzekere toekomst in Maastricht en voor de karaktersterkte die ze getoond heeft door in die eerste jaren in Maastricht "contre vents et marées" ons project door te zetten.

Voor de draai naar de pathofysiologie die ik aan het onderzoek in Maastricht wilde geven is je kennis en ervaring van onschatbare waarde geweest.

Ik weet dat het niet gemakkelijk is geweest want, zeker in de eerste paar jaar werd onze nieuwe benadering binnen de afdeling met gemengde gevoelens ontvangen – Leonard Bernstein citerend mag ik wel zeggen “met verdomd gemengde gevoelens.” Daar komt nog bij dat ik het gevoel krijg dat jouw bijdrage systematisch onderschat is en dat ik daardoor vaak de lof oogst die jou eigenlijk toekomt. Dat ik een te grote schaduw heb geworpen en dat jij daar, van harte, in bent blijven staan. Ik hoop dat de geschiedenis dit corrigeert.

Vanwegen de ontwikkeling van de laag-moleculair gewicht heparines hadden we genoeg fondsen om een klein groepje te vormen, met als kern Raed Aldieri, Suzette Béguin en Rob Wagenvoerd. Het werk dat we daar verzet hebben behoort tot het beste van mijn carrière.

Zo hebben we b.v. uitgezocht hoe heparines precies werken. Nog in 2016 mocht ik daar een “plenary lecture” over houden op een congres van de ISTH. Nog interessanter was de voortzetting van het bloedplaatjesonderzoek van Bevers en Zwaal met andere middelen, dat door Suzette Béguin werd uitgevoerd. Ze zocht uit welke receptoren ervoor verantwoordelijk waren dat de bloedplaatjes-membraan procoagulant wordt en vond – en passant – dat fibrine niet het passieve eindpunt is van de bloedstelping, niet de klont die alleen maar een gat dicht, maar zelf weer bloedplaatjes activeert en zo zelf bijdraagt aan de groei van de hemostatische plug en het trombus.

Geleidelijk aan verbeterde zowel onze werkwijze voor de trombinegeneratie als de integratie binnen de afdeling: de eerste vlugger dan de laatste.

Na aan paar jaar begonnen ze toch in te zien dat er wel iets in zat, in deze nieuwe benadering, niet om de biochemie te vervangen maar als aanvulling.

Het baanbrekende werk van Jan Rosing en zijn groep over de pil en verworven APC-resistentie geeft hier duidelijk blijk van.

Onze grote nadruk op de fysiologische chemie betekende niet dat we de biochemie verwaarloosden. Integendeel, in 1994 kreeg ik een programma-subsidie van NWO – Spinozaprijzen bestonden nog niet – waarmee we ook op fundamenteel gebied weer volop konden bijdragen. Dat heeft o.a. geleid tot het prachtige onderzoek van Theo Lindhout over hoe een fosfolipide-oppervlak precies bijdraagt aan de werking van het protrombine omzettende enzymcomplex en tot een van de meest geciteerde artikelen van onze afdeling over de interactie tussen annexine V – waar Chris Reutelingsberger beroemd mee is geworden – en fosfolipiden, bestudeerd met behulp van ellipsometrie onder leiding van Wim Hermens. Nogmaals, het wordt vervelend, allemaal zaken die ieder voor zich een uur van Uw aandacht waard zijn.

De continue thrombinegeneratietest

Nog in Parijs deed Suzette een proef die ons leven zou veranderen:

Ze bedacht dat je misschien niet iedere keer een monstertje uit dat stollende plasma hoefde te trekken maar dat een stof in het plasma kon doen die door trombine werd

omgezet en dat je dan, door die omzettingssnelheid te meten, het verloop van de trombine activiteit direct kon bepalen. De eerste proeven werkten voor geen meter en pas nadat ik er wat enzymkinetica op had losgelaten en had uitgerekend welk soort substraat we moesten gebruiken kwamen er resultaten. Rob Wagenvoord vond nog een truc waardoor we de omzettingssnelheid in trombine-concentraties konden omrekenen en zo ontstond de test die we nu de CAT noemen, Calibrated Automated Thrombin Generation. De CAT bracht de trombinegeneratie plotseling binnen het bereik van iedereen en de methode wordt op dit moment in meer dan duizend laboratoria in de wereld gebruikt.

Synapse

De ontdekking van de CAT viel ongeveer samen met mijn 65^{ste} verjaardag en als ik toen was vertrokken was het niet zeker dat het idee verder zou worden ontwikkeld. Het leek me jammer, voor het idee, voor Maastricht en voor de klinische toepassingen die ik voorvoelde – dus uiteindelijk voor de patiënt.

Omdat ons onderzoeksgroepje voornamelijk draaide op buitenuniversitair geld konden we het verzelfstandigen en zijn we verder gegaan als Synapse BV. Synapse was volledig eigendom van de Universiteit maar ik had wel bedongen dat eventuele winsten, na afgeroomd te zijn door de UM-Holding, geherinvesteerd zouden worden in onderzoek. Het personeel van de firma, daarbij inbegrepen zijn directeur, uw dienaar, kregen hun salaris en dat was dat. Ik benadruk dit even, want er zijn collega's die niet schromen om te suggereren dat mijn enthousiasme voor de trombinegeneratie toe te schrijven is aan financieel gewin quad non.

Tegelijkertijd waren we zo gelukkig om het Franse concern Diagnostica Stago in de trombinegeneratie te interesseren. Jean-Clouse Piel en Jean-Luc Martinoli hadden een vooruitziende blik en gaven ons een contract om een TG-test te realiseren die werkte in vol bloed

De eerste hoofdwet van haemostase en trombose.

Inmiddels verschijnen er honderden artikelen per jaar die van onze methode gebruik maken. Ze kunnen samengevat worden in de eerste hoofdwet van hemostase en trombose:

Hoe meer trombine hoe minder bloeding maar hoe meer trombose.

Hoe minder trombine hoe meer bloeding maar hoe minder trombose.

Dat komt het duidelijkst tot uitdrukking in de volgende grafieken.

Uit deze grafiek valt een zeer duidelijke gevolgtrekking te maken, en dat is dat als men, medicamenteus of anderszins het trombinevormend vermogen zou kunnen terugbrengen tot 40 a 60% van het normale gemiddelde het risico van trombose zou

dalen tot 10 a 20 % van wat het nu is, terwijl het risico op bloeding nauwelijks zou toenemen.

Het goede nieuws is dat dat sinds kort zeer wel mogelijk is, het slechte nieuws is dat het nog wel even zal duren voor het zo ver is.

DOACs - een grote belofte

Sinds ongeveer het begin van deze eeuw is er een nieuw type antitrombotisch geneesmiddel ter beschikking gekomen, de directe anticoagulantia of DOACs. Net zoals alle andere antitrombotica verminderen zij de trombinevormende capaciteit van het bloed. En hun effect kan dus via trombinegeneratie worden gemeten.

Het nadeel van de traditionele behandeling met vitamine K antagonisten (AVKs) is dat het capricieuze geneesmiddelen zijn, waarvan de werking wordt beïnvloed door dieet, leefstijl, comediatie en van alles en nog wat. Daarom moet hun effect zorgvuldig in de gaten gehouden worden en moeten patiënten die ze slikken "lopen bij de trombosedienst" d.w.z. zich elke paar weken laten prikken om te kijken hoe het staat met hun bloedstolling. Het kwam dan ook als een opluchting dat in grote clinical trials kon worden aangetoond dat DOACs, in een vaste dosering gegeven, niet slechter werken dan de gebruikelijke, wel gecontroleerde, ouderwetse "bloedverduunners". Het nadeel van de DOACs is dat ze stinkend duur zijn. Maar, zeggen diegenen die de DOACs verkopen, het geld dat je anders besteed aan de laboratoriumcontrole spaar je uit. Nooit meer laboratoriumcontrole werd op deze manier dus een belangrijk verkoop-argument.

Het verschil tussen instellen en controleren.

Om U te laten zien waar de denkfout zit moeten we ingaan op het verschil tussen controleren en instellen. Controleren, of "monitoren" betekent constant in de gaten houden. Instellen betekent kijken welke dosering voor deze patiënt het meest geschikt is. Instellen is de regel: Het gebeurt bij diabetes, bij hypertensie, bij schildklierafwijkingen en bij tientallen andere medicamenteuze behandelingen.

Of instellen noodzakelijk is hangt ervan af hoe groot het verschil is tussen de reactie van de ene en de andere patiënt. Iedereen zal wel ongeveer hetzelfde reageren op een paracetamolletje maar er is een enorm verschil in insulinegevoeligheid tussen de ene diabeet en de andere. Als ik een knie wil vervangen moet ik geen grote knie in een klein beentje zetten of omgekeerd.

Hoe het zit met de DOACs valt niet af te leiden uit die grote clinical trials. Het enige wat die zeggen is dat goede instelling met een oud middel even goed is als geen instelling met een nieuw middel. Maar je moet je oude linkerschoen niet automatisch weggooien omdat je een mooie nieuwe hebt voor je rechtervoet.

Of we aan het resultaat van die trials iets hebben als meneer van Dalen op spreekuur komt ligt er dus helemaal aan in hoeverre meneer van Dalen lijkt op de gemiddelde patiënt uit de statistieken.

Hoe zit het nu met die nieuwe middelen, lijken ze meer opeen paracetamolletje of op insuline?

Daar zijn twee soorten antwoorden op.

In het lab nemen we het plasma van een flink aantal patiënten en daar doen we allemaal dezelfde concentratie DOAC bij. Het effect van die DOAC is natuurlijk dat de trombinevorming verlaagd wordt, maar wordt hij bij de ene persoon net zo verlaagd als bij de andere? Als dat wel het geval is pleit dat voor standaarddosering, als het niet het geval is zijn er kennelijk mensen die meer van het middel moeten hebben dan anderen om dezelfde remming te krijgen.

Goed, dit blijft laboratoriumwerk, wat zien we in de praktijk?

DOACs in de praktijk

Het eerste antwoord haal ik uit de krant. Daaruit blijkt dat de fabrikanten van deze geneesmiddelen inmiddels in de Verenigde Staten zo'n 700 miljoen euro hebben betaald aan zo'n 25000 personen die een rechtszaak wilden beginnen omdat ze een bloeding hadden gekregen door het gebruik van een DOAC.

Een tweede antwoord is anekdotisch van aard.

Bij mijn vrienden en kennissen kijk ik tegenwoordig eerst even hoe ze reageren op zo'n middel. Dat heb ik bij een man of twintig gedaan. Ik heb op die manier al één goede vriend uit de gevarenzone kunnen halen.

Kortom: het is duidelijk dat er een niet onaanzienlijk percentage van de patiënten buiten de veilige zone moet zitten.

Als U tot de personen behoort die veel minder trombine maken dan de gemiddelde patiënt, of die meer dan gemiddeld op dit middel te reageren, dan behoort U tot de gelukkigen die straks in aanmerking komen voor een schikking met de farmaceutische industrie. Dat levert gemiddeld zo'n 30 000 dollar op maar U moet daar dan wel een fikse bloeding voor over hebben. Bij ongeveer evenveel mensen zal het middel juist onvoldoende werken en die krijgen trombose, maar dat laat zich minder makkelijk bewijzen dan een bloeding dus een vergoeding zit er niet in.

De conclusie moge duidelijk zijn: Er is voldoende grond voor de werkhypothese dat DOACs dan misschien wel niet gecontroleerd hoeven te worden zoals de ouderwetse middelen maar ze moeten in ieder geval wel worden ingesteld, net als anti-diabetica of anti-hypertensiva.

Hoeveel patiënten er risico lopen als dat niet gebeurt kunnen we niet precies zeggen. Maar zelfs als het tussen de één en de tien procent van het totaal ligt gaat het toch om

tienduizenden patiënten want er worden miljoenen patiënten met deze middelen behandeld.

Zolang het niet gebeurt zullen de berichten over bloedingen aanhouden. Dan zullen de artsen deze middelen met meer aarzeling voorschrijven en de patiënten zullen ze minder graag innemen. Dan neemt de frequentie van trombose weer toe en de verkoop van die middelen af. Het een vind ik erger dan het ander.

De Toekomst

Het zou niet realistisch zijn om niet te erkennen dat ik heel wat meer verleden heb dan toekomst. Nochtans zit er in mijn verleden veel toekomst.

Waar staan we als het over trombose gaat? Ik recapituleer:

A: Er sterven meer mensen aan trombose dan aan één andere oorzaak, kanker en ongevallen inclusief.

B: Er zijn prachtige nieuwe middelen gevonden om trombose te voorkomen.

C: We hebben een test die precies zegt hoe die middelen zouden moeten worden toegepast.

U moet toegeven dat dat een rooskleurige toekomst voorspelt, niet waar. Toch ben ik bang dat ik dat niet meer zal meemaken, waarom?

- De dokters zijn er nog niet rijp voor.
- De test is nog niet algemeen beschikbaar
- Big Pharma heeft er geen belang bij

Wat betreft die dokters:

Ik had het hierboven over de spagaat van de geneeskunde: Een arts is gedwongen om in te grijpen, ook al is de rationale van dat ingrijpen nog maar ten dele duidelijk. Ook moet een arts veiligheid en rust uitstralen, dat is een belangrijk onderdeel van de therapeutische situatie. Dus moet hij er van overtuigd moet zijn dat hij zijn patiënten zo goed mogelijk behandelt. Als er nu een wijsneus komt met laboratoriumproefjes en daaruit afleidt dat hij zijn patiënten anders moet behandelen dan is de eerste reactie er een van weerstand. Sommigen gaan in hun verdediging zo ver dat ze suggereren dat ik financieel belang zou hebben bij de verkoop van de test: Quod non.

Wat betreft de beschikbaarheid van de test.

De test waar het om gaat hebben Suzette Béguin, Rob Wagenvoord en ondergetekende uitgevonden in het einde van de vorige eeuw. Sinds het begin van deze eeuw zijn er versies waarmee researchlaboratoria - klinische zowel als niet-klinische – mee uit de voeten kunnen. Er zijn drie apparaten in de handel die daarvoor redelijk geschikt voor het routine laboratorium, maar de acceptatie in de routine is tergend langzaam.

Het derde punt: Big Pharma heeft er geen belang bij.

Dit moet eigenlijk zijn: Big Pharma heeft er op de korte termijn geen belang bij. Ik heb, zoals ik boven al heb laten zien, erg veel samengewerkt met de industrie en daar heb ik gemiddeld een hoge dunk aan overgehouden van de research die daar gedaan wordt. Zodra marketing het voor het zeggen krijgt worden echter de bordjes verhangen, en helaas is de stem van "marketing" veel luider dan die van "research". Niet alleen luider maar ook kortzichtiger, geheel gericht op de winst op korte termijn.

En standaarddosering is duidelijk een marketing-argument dat nog wel even in de mode zal blijven. Zodra het publiek – de artsen en de patiënten – zich breed bewust zijn geworden van de risico's van bloeding en van het feit dat die voorkomen kunnen worden, voorzie ik juist grote winst voor de farmaceutische firma die aangepaste dosering aanbiedt.

Door de bepaling van het trombinevormend vermogen hebben we het kompas in handen waarmee dat gedaan kan worden. De vraag is alleen hoeveel patiënten het gaat kosten voor het zover is.

Ho!! Roepen mijn klinische collega's nu, aangespoord door de marketingafdelingen van de industrie. Het is nog helemaal niet bewezen dat je gelijk hebt. Die test van jou deugt misschien wel niet en grote klinische trials.... enz. enz. enz.

Welnu, voor één promille (1 van het bedrag dat de industrie heeft betaald aan schikkingen met bloedende patiënten lever ik het sluitende bewijs dat gepersonaliseerde behandeling op basis van trombinegeneratie beter is dan standaarddosering. Het volstaat om plasmamonsters te hebben van voldoende incidenten - bloedingen zowel als tromboses - die hebben plaatsgevonden onder behandeling met DOACs. In die monsters bepalen we dan of de betreffende patiënt van huis uit veel of weinig trombine maakt en hoe gevoelig zij (hij) is voor de werking van het gebruikte DOAC.

Mijn werkhypothese is dat de bloedende patiënten van huis uit weinig trombine maken en/of sterk reageren op het middel. Ik voorzie ook dat de tromboses vooral voorkomen bij mensen die veel trombine maken en/of slecht reageren op het middel. Voor één procent van de uitgekeerde schadevergoedingen ontwikkel ik verder een apparaatje waarmee bij iedereen aan wie DOACs worden voorgeschreven even bepaald kan worden hoeveel van dat middel ze eigenlijk zouden moeten nemen.

Dames en heren

Zoals U zult hebben gemerkt heb ik het dankwoord dat traditioneel aan het einde van een speech als deze hoort te komen verwerkt in mijn verhaal. Ik zal dat niet herhalen met één uitzondering, nl aan de totale staf van de afdeling biochemie, en speciaal aan de voorzitters Jan Rosing en Tilman Hackeng, omdat zij die de afdeling hebben laten doorgroeien en -bloeien na mijn vertrek. Collega's, ik heb wat gewacht met afscheid

nemen om goed te kunnen beoordelen hoe jullie het ervan afbrachten. Het mooiste cadeau wat ik op een moment als dit heb kunnen wensen is dat wat ik begonnen ben op glorieuze manier verder leeft.

Vivat Crescat Floriat Biochimia Nostra!

Dixit.