

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/92723>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

# Een proef over-leven

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. GERARD A. RONGEN

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. GERARD A. RONGEN



Onafhankelijk academisch geneesmiddelenonderzoek is van groot belang voor zowel de patiënt als het bedrijfsleven. Uitwisseling van kennis en ongelimiteerde beschikbaarheid van stoffen die door de industrie worden ontwikkeld voor medische toepassing zijn daarbij een voorwaarde. Wetgeving dient zich daar-

bij zoveel mogelijk te beperken tot bescherming van de veiligheid van de proefpersonen, bescherming van intellectueel eigendom en garanderen van vrije publicatie van onderzoeksgegevens met respect voor alle belangen die een rol spelen in de ontwikkeling van nieuwe farmacotherapie. Dit onderzoek dient volgens algemeen geaccepteerde kwaliteitseisen te worden uitgevoerd. Daarbij is een goede onderzoekscultuur, geborgd door goed onderwijs in ethiek en uitvoer van mensgebonden onderzoek, van groter belang dan wetgeving. Helaas ontbreekt dit onderwijs op dit moment nog in de meeste medische curricula. Recent wordt toekenning van grote overheidssubsidies voor academisch onderzoekers afhankelijk gesteld van matching door het bedrijfsleven. Dit bedreigt de onafhankelijkheid van het academisch geneesmiddelenonderzoek.

Gerard Rongen (1965) werd in 2000 geregistreerd als internist en in 2003 als klinisch farmacoloog en vasculair geneeskundige. Hij ontving in 2000 een KNAW research fellowship en in 2005 de Galenus Researchprijs voor zijn translationeel onderzoek naar ischemie-reperfusieschade bij de mens. In 2007 werd hij Clinical Established Investigator van de Nederlandse Hartstichting en sinds 1 augustus 2011 is hij hoogleraar Translationeel Cardiovasculair Onderzoek.

EEN PROEF OVER-LEVEN



## **Een proef over-leven**

*Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
Translationeel cardiovasculair onderzoek aan het Universitair Medisch Centrum  
St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 16 maart 2012*

**door prof. dr. Gerard A. Rongen**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Fotografie omslag: Bert Beelen  
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-9026639-8

© Prof. dr. Gerard A. Rongen, Nijmegen, 2012

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus,  
zeer gewaardeerde toehoorders.

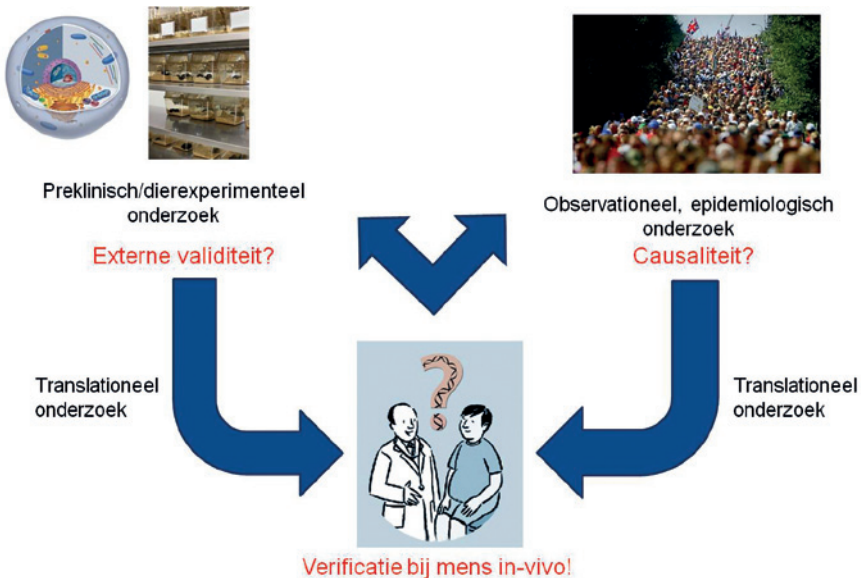
Dames en heren,

#### INLEIDING

De leeropdracht die mij is toevertrouwd heet Translationeel Cardiovasculair Onderzoek. Het woord 'translationeel' is afgeleid van het Latijnse woord *translatio* en betekent 'overdracht', 'overbrenging' of 'verplaatsing'. U zult zich nu afvragen: welke verplaatsing wordt hier dan bedoeld? Wat is het start en eindpunt van de beoogde verplaatsing?

Medisch wetenschappelijke kennis wordt vergaard op verschillende niveaus van detail: startend bij het kleinste: het molecuul en eindigend bij het grootst denkbare binnen de medische wetenschap: de gehele populatie. De translationeel onderzoeker verkent de betekenis van kennis die vergaard is binnen een bepaald niveau voor een ander niveau van detaillering.

Zo opgevat is Translationeel Cardiovasculair Onderzoek een zeer breed onderzoeksterrein. Ik zal dit echter binnen mijn leeropdracht toespitsen tot die translaties die de (individuele) mens als eindpunt hebben (figuur 1).



Figuur 1: Translationeel onderzoek



In deze rede zal ik eerst, aan de hand van enkele voorbeelden, u proberen te overtuigen van het belang van dit type onderzoek voor zowel de individuele patiëntenzorg (tegenwoordig vaak met een modeterm aangeduid als *personalized medicine*) alsook voor de ontwikkeling van nieuwe therapie. Tenslotte wil ik met u enkele gedachten delen over het waarom en hoe van mensgebonden onderzoek in het algemeen.

DE BETEKENIS VAN TRANSLATIONEEL CARDIOVASCULAIR ONDERZOEK VOOR DE INDIVIDUELE PATIËNTENZORG

Recent vertelde een patiënt me tijdens mijn poliklinisch spreekuur dat hij al jaren acenocoumarol gebruikt in een zelfde dosisschema, maar dat hij de laatste tijd het advies krijgt om de dosis te verhogen omdat zijn 'INR-waarde' te laag was. Deze waarde wordt gecontroleerd door de 'INR-trombosedienst'. Hij gebruikt acenocoumarol, een geneesmiddel dat de bloedstolling remt, vanwege chronisch boezemfibrilleren: een hartritmestoornis waarbij de samentrekking van de boezems van het hart is verstoord waardoor de bloedstroom in de boezems wordt gestremd en bloedstolsels kunnen ontstaan.



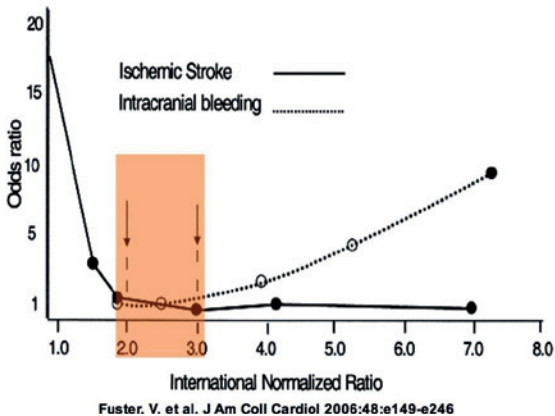
Figuur 2: Karl Link ontdekt dicoumarol, onderzoek gefinancierd door de Wisconsin Alumni Research Foundation (onderdeel van de Universiteit van Wisconsin-Madison). Dit fonds vewerft patent op warfarine in 1941 als rattengif. Pas later bedenkt men een veel betere indicatie: behandeling van thrombosebeen en longembolie, en nog veel later: preventie van thrombo-embolische complicaties van atriumfibrilleren.

Wanneer deze stolsels vervolgens uit de hartboezem schieten, kan in een ander orgaan (zoals de hersenen) een afsluiting van een slagader optreden waardoor de bloedtoevoer naar een deel van de hersenen wordt onderbroken. Het tekort aan zuurstof en voedingsstoffen in combinatie met lokale stapeling van stofwisselingsproducten die hierdoor uit de bedreigde cellen vrijkomen, wordt ischemie genoemd. Indien geen tijdig herstel van de circulatie optreedt (we noemen dat reperfusie) leidt deze ischemie tot celdood.

Zo ontstaat een infarct, en in geval het de hersenen betreft: een herseninfarct. Om deze noodlottige complicaties van zijn hartritmestoornis te voorkomen had reeds enkele jaren geleden een cardioloog in overleg met deze patiënt besloten om met acenocoumarol te starten.

Uit onderzoek bij grote groepen patiënten is duidelijk geworden dat de kans op het krijgen van een herseninfarct sterk wordt verminderd door deze interventie. Echter, de kans op bloedingcomplicaties (waaronder een hersenbloeding) neemt ook toe.

**Adjusted odds ratios for ischemic stroke and intracranial bleeding in relation to intensity of anticoagulation**

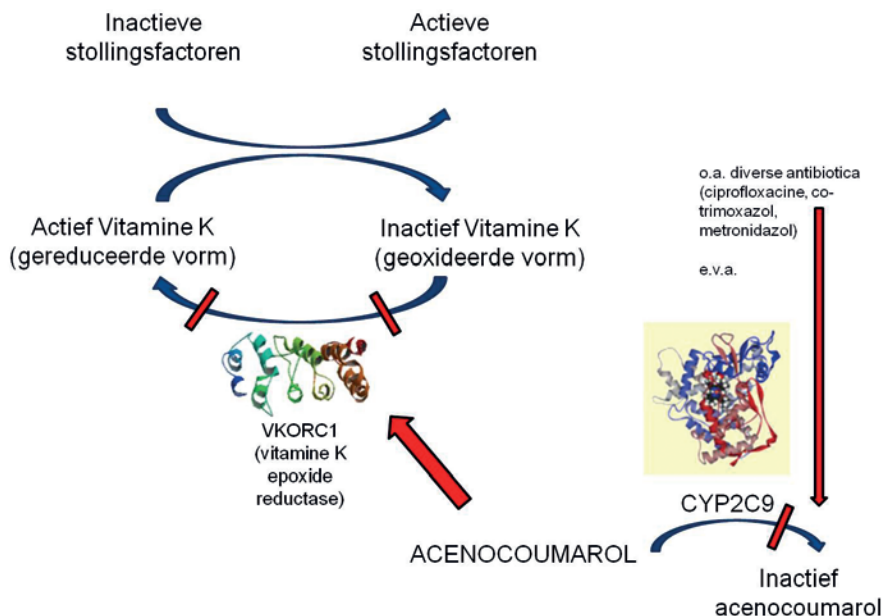


Figuur 3: INR in relatie tot ischemisch en bloedig cva

Terug naar onze patiënt: zijn bezorgdheid over de fluctuerende INR is nu te begrijpen: wanneer de INR te laag is heeft hij een verhoogd risico op een herseninfarct, terwijl bij een te hoge INR het risico op een hersenbloeding juist toeneemt. Om hem hierbij te helpen is meer inzicht nodig in het mechanisme van werking van acenocoumarol. Hierover is veel bekend geworden uit laboratoriumonderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinisch farmacologisch onderzoek bij mensen. Dit laatste type onderzoek maakt de vertaalslag van laboratoriumonderzoek en epidemiologisch onderzoek naar de toepassing van geneesmiddelen in de individuele mens.

Acenocoumarol remt een bepaald enzym: het VKORC1 (figuur 4). Een enzym is een eiwit dat specifiek een bepaalde chemische reactie versnelt: in dit geval de activatie van vitamine K. Het actief vitamine K is essentieel voor de goede vorming van de stollings-eiwitten II, VII, IX en X. De activiteit van deze stollingsfactoren wordt gemeten in de

INR-test. Acenocoumarol remt dus de afwerking van deze stollingsfactoren waardoor ze minder goed werken en het bloed minder snel stolt. Vitamine K zit in voeding en wordt ook gemaakt door darmbacteriën. Met behulp van vitamine K kan het effect van acenocoumarol worden tegengegaan: door meer substraat voor het VKORC1-enzym aan te bieden wordt als het ware het remmend effect van acenocoumarol op omzetting van dit vitamine K weer opgeheven (figuur 4). Acenocoumarol wordt door de lever afgebroken. Variatie in de enzymen die voor deze afbraak verantwoordelijk zijn verklaart ongeveer 5 procent van de variatie in acenocoumaroldosering tussen mensen. Er zijn mutaties beschreven in het VKORC1-gen die de gevoeligheid voor acenocoumarol sterk verhogen: dit verklaart ongeveer 30 procent van variatie in benodigde acenocoumaroldosering tussen mensen. Leeftijd en geslacht verklaren nog eens ongeveer 15 procent van de interindividuele variatie<sup>2</sup>. De overige 50 procent wordt onder andere verklaard door co-medicatie (medicijnen die de afbraak van acenocoumarol remmen of stimuleren, antibiotica die de vorming van vitamine K door darmbacteriën beïnvloeden), hoeveelheid vitamine K in de voeding en co-morbiditeit zoals leverziekten waardoor de lever ook om andere redenen minder goed in staat is om de stollingseiwitten te maken.



Figuur 4: Werkingsmechanisme en afbraak van acenocoumarol

Onze patiënt was altijd goed ingesteld geweest op acenocoumarol met een stabiele INR. Dit maakt genetische verklaringen voor zijn recente verandering in INR zeer onwaarschijnlijk. Zijn medicatie was al langere tijd ongewijzigd, behoudens de dosering acenocoumarol die op geleide van de dalende INR recent was opgehoogd. Blijft zijn voeding als enige verklaring over. Spinazie en broccoli zijn de belangrijkste bronnen van vitamine K in de voeding. Enkele jaren geleden is onderzoek gepubliceerd waarbij in een kleine groep gezonde vrijwilligers de interactie tussen vitamine K in de voeding en het effect van een coumarine op de INR is gemeten. Hierbij werden effecten gemeten die vergelijkbaar zijn met de variatie in INR zoals bij onze patiënt was gevonden<sup>3</sup>.

Navraag leerde dat patiënt inderdaad de laatste tijd veel meer spinazie was gaan eten. Ik adviseerde hem om niet te veel te variëren in voedingsmiddelen waarin vitamine K aanwezig is. Drie maanden later kwam hij weer op mijn spreekuur waarbij hij aangaf dat de variaties in INR verdwenen waren en de dosering acenocoumarol weer was gestabiliseerd.

In dit voorbeeld heeft translationeel onderzoek geleid tot de ontwikkeling van een goede test om het effect van farmacotherapie betrouwbaar te controleren en voorspellen. Deze test is gevalideerd in grootschalig klinisch interventie onderzoek en epidemiologisch onderzoek. De effectiviteit (*efficacy*) van acenocoumarol is bewezen in grootschalig onderzoek (*evidence based*), en ook het werkingsmechanisme is opgehelderd. De combinatie van goede kennis over het werkingsmechanisme van acenocoumarol met bewezen effectiviteit leidt ertoe dat deze behandeling veilig en betrouwbaar kan worden ingezet in de individuele patiëntenzorg. Je kan spreken van *mechanism based efficacy*: de hoofdprijs voor geneesmidelenonderzoekers.

Overigens kan kennis over het werkingsmechanisme van een geneesmiddel ook bijdragen aan begrip over mogelijke bijwerkingen van een geneesmiddel. Zo is sinds enkele jaren bekend dat niet alleen stollingsfactoren voor hun vorming afhankelijk zijn van vitamine K. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat ook eiwitten in de vaatwand die de neerslag van kalk remmen (matrix Gla-eiwitten) voor hun vorming afhankelijk zijn van vitamine K. Zo is voorstelbaar dat gebruik van vitamine K-antagonisten leidt tot meer verkalking in bloedvaten. Recent epidemiologisch onderzoek ondersteunt deze hypothese<sup>4</sup>. De toekomst zal leren of de nieuwe orale antistollingsmiddelen, die niet via remming van vitamine K werken, tot minder vaatwandverkalking aanleiding geven.

Naast bloedtesten zoals de INR in het voorbeeld wordt bij humaan translationeel onderzoek ook gebruikgemaakt van beeldvormende technieken (echografie, scans), weefselonderzoek (eiwitexpressie in biopten bijvoorbeeld) of fysiologische parameters zoals weefseldoorbloeding, bloeddruk en hartfrequentie. Met de komst van een nieuwe GMP-faciliteit en cyclotron voor het maken van radiotracers ontstaan binnen ons UMC nieuwe kansen om met behulp van radioactief gemerkte geneesmiddelen het gedrag van geneesmiddelen in het lichaam te bestuderen. Deze metingen hebben allen als kenmerk dat ze ofwel een essentieel onderdeel in de pathofysiologie van een ziekte

kwantificeren ofwel de ziektelast meten om zo op individueel niveau optimale aangrijpingspunten voor interventie vast te stellen, het effect van een interventie te volgen of de prognose van de ziekte te bepalen.

Het voorbeeld van de patiënt die acenocoumarol gebruikt, illustreert het belang van kennis van het werkingsmechanisme van een geneesmiddel bij de mens voor het goed gebruik van geneesmiddelen in de praktijk. Ik meen dan ook dat translationeel onderzoek naar het werkingsmechanisme van geneesmiddelen in gezonde vrijwilligers of patiënten, waarbij zondig ook nieuwe technieken worden ontwikkeld om effecten van geneesmiddelen te meten in de mens, een essentiële voorwaarde is voor het goed gebruik van geneesmiddelen. Dit type onderzoek verdient waardering en financiële ondersteuning. Ik juich dan ook van harte het recent initiatief van ZonMw toe om een subsidieprogramma te starten, Goed Gebruik Geneesmiddelen genaamd, waarin translationeel onderzoek een eigen plaats heeft.

#### DE BETEKENIS VAN TRANSLATIONEEL CARDIOVASCULAIR ONDERZOEK VOOR DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE CARDIOVASCULAIRE THERAPIE

Om de betekenis van translationeel cardiovasculair onderzoek voor de ontwikkeling van nieuwe therapie te illustreren, zal ik met u drie voorbeelden bespreken.

Het eerste voorbeeld betreft een groot project dat door de farmaceutische industrie werd geïnitieerd en waarbij de effectiviteit van een zogenaamde CETP-remmer werd onderzocht. Het betreft de ontwikkeling van een geheel nieuwe klasse van geneesmiddelen die als doel heeft het 'goede' cholesterol (HDL-cholesterol) te verhogen in de hoop daarmee vaatvernauwing te voorkomen. Dit voorbeeld laat zien dat er risico's verbonden zijn aan het onvolledig uitvoeren van translationeel onderzoek (in geneesmiddelontwikkeling ook wel 'fase 1 en 2'-onderzoek genoemd), zowel in termen van geld alsook in termen van mensenlevens.

Het tweede voorbeeld betreft wederom een onderzoek met een geneesmiddel uit een geheel nieuwe klasse: de zogenaamde lipoproteïne-associated phospholipase A<sub>2</sub>-remmers die door de industrie nu worden ontwikkeld om atherosclerotische plaques te stabiliseren. Dit voorbeeld vormt een inleiding voor mijn eigen wetenschappelijke interesse in het voorkomen van ischemie-reperfusieschade.

Het derde voorbeeld betreft onderzoek naar overlevingsstrategieën die in organismen, waaronder de mens, zijn ontwikkeld om organen weerbaarder te maken tegen de gevolgen van doorbloedingsstoornissen. Daarbij zal ik onder andere eigen onderzoek presenteren met een oud geneesmiddel, dipyridamol, dat op de markt is gebracht als 'thrombocytenaggregatieremmer' (bloedplaatjesremmer; remmer van bloedstolling). Mensgebonden translationeel onderzoek laat echter ook een ander effect van dit geneesmiddel zien waardoor toepassing voor een andere indicatie in zicht komt en onvermoede interacties met andere geneesmiddelen worden aangetoond. Dit laatste voorbeeld illustreert dat onderzoek met een geneesmiddel vaak pas echt start nadat het geneesmiddel

op de markt is gebracht en een grote groep artsen, onderzoekers en patiënten het middel kunnen gaan toepassen. Nieuwe inzichten uit preklinisch of epidemiologisch onderzoek vormen daarbij de aanleiding voor vernieuwend onderzoek bij mensen.

De bespreking van deze drie voorbeelden vormt de opmaat voor het laatste deel van mijn openbare les waarbij ik zal stilstaan bij het belang van onafhankelijk academisch geneesmiddelenonderzoek.

#### *Voorbeeld 1: de Illuminate trial*

In 1948 ging de Framingham Heart Study van start. De inwoners van Framingham werden onderworpen aan een grootschalig onderzoek met als centrale vraag welke factoren bepalen of iemand slagadervervetting (atherosclerosis) ontwikkelt. Voor die tijd was een dergelijk grootschalig epidemiologisch onderzoek een volstrekte noviteit: van duizenden mensen werden onder andere bloeddruk, gewicht, leeftijd, en leefstijlfactoren (zoals rookgedrag) vastgelegd en bloed afgenomen voor het meten van stoffen waarvan men vermoedde of later zou gaan vermoeden dat die de kans op slagaderziekten zouden kunnen voorspellen. Deze klassieke studie heeft in 1961 geleid tot het herkennen van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekte: roken, overgewicht, diabetes, te hoge bloeddruk en te hoog plasmacholesterol<sup>5</sup>. In de jaren daarna hebben grote interventiestudies aangetoond dat verlagen van bloeddruk, cholesterol en stoppen met roken in veel patiënten vroegtijdige vaatwandvervetting kan voorkomen. In de grote serie van studies naar de effecten van cholesterolverlagende geneesmiddelen die onze kennis en mogelijkheden voor de behandeling van vaatpatiënten enorm hebben vermeerderd, wil ik u een studie presenteren die mij veel geleerd heeft over het belang van translationeel onderzoek in de opzet van een studie.

Op 23 augustus 2004 ging een groot onderzoek van start: de Illuminate trial<sup>6</sup>. Het betrof een onderzoek met een nieuw type geneesmiddel: Torcetrapib. Dit middel remt een enzym (CETP) waardoor het HDL-cholesterol wordt verhoogd. Het HDL-cholesterol speelt een belangrijke rol in het zogenaamde reversed cholesterol transport: het transport van cholesterol vanuit de slagaderwand terug naar de lever. Hierdoor zou slagadervervetting (atherosclerosis) worden tegengegaan waardoor de kans op klachten ten gevolge van het dichtslibben van slagaders zou worden voorkomen. Epidemiologisch en dierexperimenteel onderzoek ondersteunen de gedachte dat verhoging van het HDL-cholesterol met behulp van een CETP-remmer het ontstaan van atherosclerosis remt<sup>7-9</sup>, hoewel niet al het onderzoek eensluidend is<sup>10</sup>.

Bij start van het onderzoek was ook bekend dat kortdurende behandeling met Torcetrapib effectief het HDL-cholesterol verhoogt bij overigens gezonde patiënten met een laag HDL-cholesterol<sup>11</sup>. De effecten van dit middel op andere risicofactoren voor hart- en vaatziekte zoals bloeddruk en plasmaglucozewaarde waren echter nog niet bekend. Onder vasculair geneeskundigen waren de verwachtingen over dit nieuw medicijn erg hoog gespannen<sup>12</sup>. Door het ontbreken van een acceptabele methode ter bestijding

van een verlaagd HDL-cholesterol ondersteunden zij de snelle start van een wereldwijd onderzoek naar het effect van Torcetrapib op het ontstaan van ziekten ten gevolge van het dichtslibben van slagaders.

In totaal werden wereldwijd in korte tijd 15.067 patiënten ingesloten in de studie. Alle patiënten werden behandeld met atorvastatine in een dosis die volgens destijds gangbare richtlijnen voldoende LDL-cholesterolverlaging gaf. De helft van de mensen kreeg daar bovenop placebo (een 'nepmiddel'), de andere helft 60 mg Torcetrapib. De studie werd op 2 december 2006 voortijdig afgebroken vanwege een significante oversterfte in de Torcetrapib groep: 93 mensen versus 59 in de placebogroep ( $p=0.006$ ), een oversterfte van 34 patiënten. Het bleek om een toegenomen cardiovasculaire sterfte te gaan. Bij een nadere evaluatie van dit teleurstellend resultaat kon alleen een bloeddrukstijging van 4 mmHg, waarschijnlijk veroorzaakt door een onverwachte stimulatie van aldosteronafgifte in de bijnier, voor deze oversterfte verantwoordelijk worden gesteld.

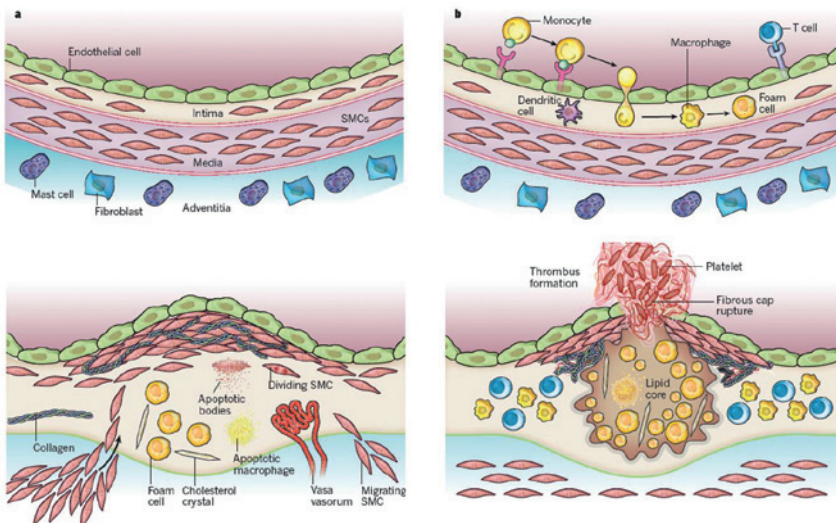
Had deze conclusie ook getrokken kunnen worden door eerst een kleiner, goedkoper, (translationeel) onderzoek te verrichten naar het effect van Torcetrapib op andere reeds lang bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekte? Door gebruik te maken van de gegevens van de Illuminate trial en een gratis verkrijgbaar statistisch programma (PS power: <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/PowerSampleSize>) heb ik berekend dat hoogstens 160 patiënten in iedere onderzoeksarm nodig waren geweest die gedurende 3 maanden waren behandeld om het effect op bloeddruk met voldoende nauwkeurigheid te signaleren. Overigens zijn er inmiddels nieuwe CETP-remmers ontwikkeld. Van deze middelen wordt geclaimd dat ze de bloeddruk niet verhogen<sup>13</sup>. Het is nog een vraag of deze nieuwe generatie CETP-remmers wel het ontstaan van vaatwandvervetting tegengaan.

Nou zult u zeggen: hoe hadden we op voorhand dan kunnen weten dat dit klein bloeddrukeffect het eventueel gunstig effect op HDL-cholesterol geheel zou kunnen opheffen? Om hierop een antwoord te kunnen geven moet u iets meer weten over de ontstaanswijze van vaatwandvervetting. Hierbij blijkt de binnenbekleding van de vaatwand (het endotheel) een belangrijke rol te spelen. Het endotheel maakt namelijk verschillende stoffen die het ontstaan van atherosclerosis tegengaan. Deze stoffen hebben tevens een acuut vaatverwijdend effect. De afgifte van deze stoffen kan worden gestimuleerd door zogenaamde endotheel-afhankelijke vaatverwijders. Acetylcholine is in dit verband een klassiek voorbeeld van zo'n vaatverwijder. Door vaatverwijding te meten onder invloed van acetylcholine kan een indruk worden verkregen over het functioneren van het endotheel, zowel bij dieren als bij de mens. Zo blijkt in de onderarm de vaatverwijdende respons op acetylcholine een voorspeller te zijn voor het optreden van hart- en herseninfarct<sup>14</sup>. Naar aanleiding van de resultaten van de Illuminate trial is bij dieren het effect van Torcetrapib op de acetylcholine-geïnduceerde vaatverwijding onderzocht en deze bleek door dit middel nadelig te worden beïnvloed<sup>15-16</sup>. Bij de mens is dit nooit onderzocht. Diverse academische onderzoeksgroepen waaronder ook de onze hebben uitgebreid ervaring met acetylcholine om endotheelfunctie te meten bij de mens. Daarbij

maken we gebruik van het zogenaamde onderarmsmodel: door infusie van acetylcholine in de onderarmslagader kunnen we met een heel lage dosering, die geen aanleiding geeft tot systemische effecten, wel lokaal in de onderarm concentraties bereiken die voldoende zijn om het endotheel aan te zetten tot de productie van vaatverwijdende stoffen. Deze methode kan goed gebruikt worden om te verkennen wat het integraal effect is op het endotheel van tegenstrijdige effecten van een geneesmiddel op risicofactoren voor atherosclerosis.

*Voorbeeld 2: Lipoprotein-associated Phospholipase A2 remmers bij patiënten met instabiele plaques*

Atherosclerosis is een ziekte van de vaatwand waarbij in de media (de middelste laag van de vaatwand) een stapeling optreedt van onder andere vet waardoor de vaatwand dikker en stijver wordt en de doorgankelijkheid van het bloedvat wordt verminderd. Volgens onze huidige inzichten begint deze afwijking door kleine veranderingen in het functioneren van het endotheel, de binnenbekleding van de bloedvaten (zie figuur 5; links boven). Hierdoor kunnen ontstekingscellen makkelijker in de vaatwand doordringen (figuur 5, rechts boven). In combinatie met penetratie van vetpartikels (lipoproteïnen, het zogenaamde LDL-cholesterol) leidt dit tot een ontsteking in de vaatwand met atherosclerosis als gevolg (figuur 5, links onder). Deze ontstekingsreactie blijkt ook een belangrijke rol te spelen in de acute complicaties van atherosclerosis: plaque-, scheur- en stolselvorming (figuur 5, rechts onder).



Figuur 5: Het ontstaan van atherosclerosis (zie tekst)



Eén van de stoffen die een rol spelen in het aanjagen van het ontstekingsproces in een plaque is het Lp-PLA<sub>2</sub><sup>17</sup>. Dit is een enzym dat door interactie met geoxideerd LDL-cholesterolpartikels de vorming katalyseert van stoffen die ontstekingscellen kunnen activeren. Epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat de activiteit van dit enzym in bloed en in de vaatwand is geassocieerd met een grotere kans op hartinfarct en herseninfarct<sup>18-20</sup>. Remming van de activiteit van dit enzym door middel van farmaca voorkomt in dierexperimenteel onderzoek de groei van plaques en remt de ontsteking in plaques<sup>21</sup>. Tenslotte is uit humaan translationeel onderzoek met behulp van nauwkeurige beeldvorming van de vaatwand gebleken dat het optreden van atherosclerosis in de vaatwand wordt geremd door een geneesmiddel dat Lp-PLA<sub>2</sub> remt<sup>22</sup>. Om deze redenen hebben farmaceutische bedrijven Lp-PLA<sub>2</sub>-remmers ontwikkeld waarvan de effectiviteit op dit moment wordt onderzocht in grote klinische trials waarbij patiënten worden geïncludeerd die recent een myocardinfarct hebben gehad. Het idee is dat het voorkomen van plaqueruptuur met behulp van deze Lp-PLA<sub>2</sub>-remmers de kans op recidief infarct vermindert. Sinds 2009 wordt aan patiënten die recent zijn opgenomen met een (dreigend) hartinfarct gevraagd om gedurende langere tijd behandeld te worden met een placebo of met een remmer van Lp-PLA<sub>2</sub>. In totaal zullen zo'n 13.000 patiënten worden geïncludeerd in de studie, die doorgaat tot in totaal 1500 van de deelnemers een nieuwe acute arteriële afsluiting (hartinfarct) hebben doorgemaakt<sup>23</sup>. Men verwacht dat er minder recidief infarcten op zullen treden in de actief behandelde groep.

Echter, dit is niet het hele verhaal: er zijn sterke aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek dat remming van het enzym Lp-PLA<sub>2</sub> (ook wel PAF-acetylhydrolase genoemd) ook de gevoeligheid van hartweefsel en hersenweefsel verhoogd voor zuurstoftekort. Met andere woorden: wellicht krijgen minder mensen een hartinfarct als ze met dit middel worden behandeld, maar als ze een infarct krijgen bestaat er een reële kans dat meer van het hartspierweefsel afsterft in vergelijking met de placebogroep. Waaruit bestaat dit bewijs?

In muizen die genetisch zodanig zijn veranderd dat ze meer Lp-PLA<sub>2</sub> vormen, is de hersenschade na een kortdurende afsluiting van een hersenslagader minder in vergelijking met hun broertjes en zusjes met een normale vorming van Lp-PLA<sub>2</sub><sup>24</sup>. In muizen beschermt de infusie van Lp-PLA<sub>2</sub> het hart tegen de ontwikkeling van een hartinfarct door afsluiting van een kransslagader<sup>25</sup>. Remming van Lp-PLA<sub>2</sub> remt niet alleen ontsteking maar ook de afbraak van het zogenaamde platelet activating factor (PAF). Deze stof zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de bovengenoemde schadelijke effecten van Lp-PLA<sub>2</sub>-remming. Zo is in verschillende dierexperimentele onderzoeken gevonden dat behandeling met een PAF-receptor antagonist (= een stof die de effecten van PAF afremt) de grootte van het hartinfarct vermindert bij dieren waarbij één van de kransslagaders tijdelijk is afgesloten<sup>26-27</sup>.

Op basis van dit onderzoek ontstaat dus het vermoeden dat remmers van het Lp-PLA<sub>2</sub> weliswaar de kans op een arteriële afsluiting zouden kunnen verkleinen bij patiënten door het stabiliseren van plaques maar dat tegelijkertijd de schade die zou kunnen ontstaan, indien desondanks toch een arteriële afsluiting zou optreden, nadelig kan worden beïnvloed wanneer de betreffende patiënt behandeld wordt met een Lp-PLA<sub>2</sub>-remmer. Aanvullende maatregelen, zoals het toedienen van een PAF-receptor antagonist, zou dit mogelijk risico kunnen verkleinen. Ik meen daarom dat het verstandig zou zijn wanneer in de trials die nu met remmers van het Lp-PLA<sub>2</sub> worden uitgevoerd niet alleen wordt geteld hoeveel mensen een hartinfarct krijgen, maar dat ook wordt gemeten hoe groot het hartinfarct dan is, om zo in te schatten of aanvullende behandeling met een PAF-receptor antagonist het therapeutisch effect van deze stof in de toekomst nog zou kunnen vergroten.

In 2010 verzocht ik Nederlandse vertegenwoordigers van het betreffende bedrijf om in deze studies ook plasmamarkers van hartspierschade te meten op het moment dat deelnemers zich presenteren met een acuut myocardinfarct. Dit verzoek werd besproken met het internationaal hoofdkantoor van het betreffende bedrijf, waarbij men besloot de studie niet aan te passen. We zullen het dus voorlopig niet zeker weten of mijn zorg over de veiligheid van dit middel terecht is.

Dit voorbeeld geeft aan hoe ingewikkeld het kan zijn om de risico's in te schatten van een onderzoek met een geheel nieuwe klasse van geneesmiddelen en dat het daarbij belangrijk is dat het onderzoeksprotocol door onderzoekers met een verschillende achtergrond wordt beoordeeld. Het is daarom niet verwonderlijk dat we zo'n vijftig jaar geleden een onafhankelijke beoordelingscommissie in het leven hebben geroepen om afwegingen over veiligheid, belasting, wetenschappelijke validiteit en relevantie van een onderzoek te maken: de medisch-ethische toetsingscommissie.

Daarnaast maken de twee genoemde voorbeelden duidelijk hoe belangrijk het is om kennis te delen tussen onderzoekers in publieke en private sector. Ik pleit ervoor dat farmaceutische bedrijven al in een vroege (preklinische) fase hun gepatenteerde maar nog niet geregistreerde middelen beschikbaar stellen voor onafhankelijk onderzoek in de publieke sector. Hierbij zou de enige eis aan de onderzoekers moeten zijn dat het onderzoek wordt uitgevoerd volgens de geldende kwaliteitseisen van *Good Clinical Practice* (GCP). Hierdoor neemt de farmacologische kennis over deze nieuwe middelen veel sneller toe. Dit bevordert uiteindelijk een veiliger en sneller registratieproces van deze middelen en een betere implementatie in de zorg zodra het registratieproces is voltooid. Vaak merk ik van de kant van de farmaceutische bedrijven weerstand vanwege de angst dat reeds in een vroege fase van ontwikkeling bijwerkingen of onbedoelde nevenwerkingen worden ontdekt die registratie zouden bemoeilijken. Dit gedrag staat mijns inziens haaks op het belang van de patiënten maar ook van de industrie: snel herkennen van problemen met een nieuw middel kan juist veel geld besparen door tijdig prioriteit te geven aan de ontwikkeling van andere/betere middelen of door aanvullende maatregelen te nemen om de kans op bijwerkingen te verminderen.

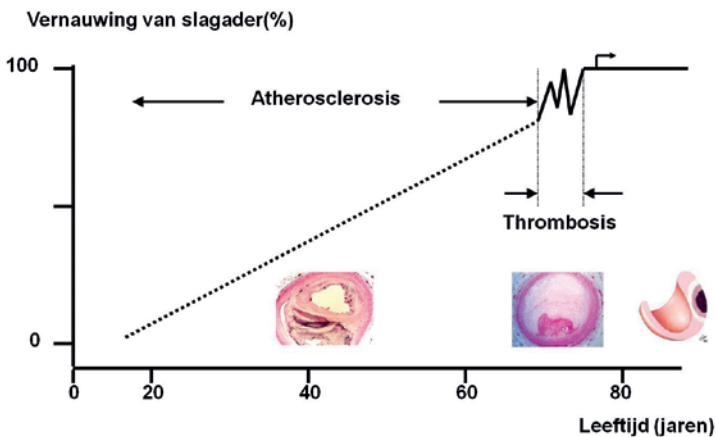
*Voorbeeld 3: Beperking van ischemie-reperfusieschade*

In het vorige voorbeeld heb ik een eerste brug geslagen tussen de farmacotherapie van arterieel vaatlijden en de gevolgen van arterieel vaatlijden in de vorm van ischemie-reperfusieschade. Het bleek niet vanzelfsprekend dat een interventie die het proces van atherosclerosis remt, en daarmee de kans op een arteriële afsluiting vermindert, ook de gevolgen van deze afsluiting vermindert indien die ondanks de interventie toch optreedt. In het volgend voorbeeld wil ik me meer in het bijzonder richten op ischemie-reperfusieschade: de orgaanschade die optreedt tengevolge van een tijdelijke afsluiting van een slagader.

Het is nu bijna 25 jaar geleden dat voor het eerst in de wetenschappelijke literatuur werd aangetoond dat het mogelijk is om met een schijnbaar eenvoudige interventie de resistentie van hartweefsel tegen de gevolgen van ischemie-reperfusieschade te verbeteren. Murry, Jennings en Reimer beschreven in een serie zorgvuldig opgezette experimenten in honden hoe de grootte van een myocardinfarct niet alleen kan worden gereduceerd door verkorting van de ischemieduur, maar ook door het hart tevoren bloot te stellen aan korte perioden van ischemie die onvoldoende ernstig is om weefsel-schade te geven. Dit paradoxale fenomeen, namelijk dat een korte episode van ischemie en reperfusie beschermt tegen de gevolgen van een daarop volgend langere episode van ischemie en reperfusie noemden zij *ischemic preconditioning*, een term die tot op de dag van vandaag hieraan is verbonden<sup>28</sup>. Later zijn nog aanvullende vormen van ‘natuurlijke’ bescherming tegen ischemie-reperfusieschade ontdekt: naast lokale *ischemic preconditioning* blijkt het ook mogelijk om bescherming te induceren door een orgaan op afstand kortdurend ischemisch te maken (*remote ischemic preconditioning*). Naast *preconditioning* blijkt ook *postconditioning* te bestaan: intermitterende lokale reperfusie verhoogt ook de weerstand tegen ischemie-reperfusieschade. Dit vormt tot op heden het belangrijkste argument dat reperfusie zelf ook mechanismen in gang kan zetten die celdood induceren, de zogenaamde ‘reperfusieschade’. Tenslotte is ontdekt dat korte ischemie en reperfusie in een orgaan op afstand (bijvoorbeeld arm of been) tijdens of direct na een langere periode van ischemie in hart, hersenen of nieren, de schade in deze laatste organen kan beperken (*remote postconditioning*)<sup>29</sup>. Deze waarnemingen zijn buitengewoon fascinerend: ze vormen een belangrijke toegang tot kennis over strategieën tot overleven, een zeer fundamentele eigenschap van al wat leeft.

Hoewel de mechanismen van ‘conditionering’ nog steeds niet volledig zijn opgehelderd, heeft celbiologisch en dierexperimenteel onderzoek naar de wijze waarop cellen een episode van korte ischemie en daaropvolgende reperfusie proberen te overleven veel interessante inzichten opgeleverd waarvan ik er enkelen met u wil delen. Een belangrijk aspect dat daarbij steeds meer naar voren komt is de grote mate van overmaat: het lijkt erop dat cellen een groot aantal systemen hebben die voor elkaar kunnen inspringen om zo de cel te laten overleven. Een ander belangrijk aspect is dat de overlevingsstrategieën die cellen ter beschikking hebben wanneer ze door ischemie-

reperfusie worden uitgedaagd, gebruikmaken van systemen die oncologen (deskundigen over kanker) graag willen uitschakelen om de vorming en groei van kanker te remmen. Naar mijn gevoel ligt hier een antwoord op de vraag waarom therapieën die worden ingezet tegen kanker vaak cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Tegelijkertijd is het een waarschuwing dat therapieën die worden ontwikkeld om ischemie-reperfusieschade te voorkomen als keerzijde kunnen hebben dat ze groei van kankercellen zouden kunnen bevorderen. Het is duidelijk dat dit type onderzoek een reikwijdte heeft die veel verder gaat dan alleen de behandeling van cardiovasculaire ziekten. Zoals ook al in het vorig voorbeeld met Lp-PLA<sub>2</sub>-remming naar voren kwam kan therapie die door vasculair geneeskundigen wordt ingezet om atherosclerosis af te remmen impact hebben op de gevolgen van ischemie-reperfusie. Dit maakt dat dit onderzoeksveld ook van groot belang is voor internisten die niet direct betrokken zijn bij de acute behandeling van patiënten met een ischemische gebeurtenis (zie figuur 6).



Figuur 6: In dierexperimenteel onderzoek kan de mate van schade die optreedt na een gestandaardiseerde periode van ischemie en reperfusie farmacologisch worden beïnvloed. Een mogelijke consequentie van deze ontdekking is dat geneesmiddelen die het proces van atherosclerosis afremmen niet per se ook gunstig hoeven te zijn op het moment dat toch een afsluiting van een slagader optreedt. Dit maakt dit onderzoeksveld van belang voor allen die betrokken zijn bij de zorg van vasculaire patiënten.

Biochemisch, farmacologisch en genetisch onderzoek bij muizen en andere kleine knaagdieren heeft drie stoffen geïdentificeerd die vrijkomen tijdens ischemie in het extracellulair milieu en bij cellen een proces in gang zetten waardoor celdood door ischemie-reperfusie wordt vertraagd of voorkomen: adenosine, endorfines en brady-

kinine. Omdat ik zelf de afgelopen jaren onderzoek heb gedaan naar adenosine, zal ik me in deze bespreking vooral tot deze stof beperken. De volgende vragen staan daarbij centraal: op welke wijze komt adenosine vrij in het extracellulair milieu, hoe wordt adenosine hieruit weer verwijderd en op welke wijze beïnvloedt dit adenosine vervolgens de functie van cellen waardoor uiteindelijk minder cellen afsterven wanneer de bloedvoorziening wordt onderbroken. Tenslotte zal ik enkele voorbeelden bespreken om aan te geven hoe we deze preklinische kennis hebben vertaald naar de mens.

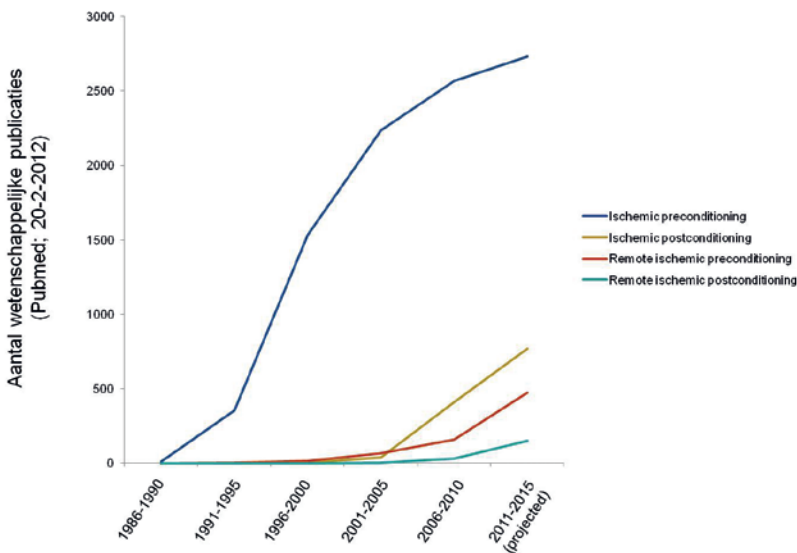
In een normale cel bevindt zich vrijwel al het adenosine gebonden aan fosfaat, in de vorm van de energiedragers ATP en ADP. Men zou verwachten dat de cel er alles aan doet om deze energierijke verbindingen binnenboord te houden. Over het algemeen is dat ook wel zo. Echter, waarschijnlijk al vroeg in de evolutie van het leven op aarde zijn cellen ATP ook gaan gebruiken als signaalmolecuul<sup>39</sup>. Daarbij geven cellen ATP af aan hun omgeving zodra ze in hun functie bedreigd worden. Het mechanisme van deze ATP-afgifte en de signaalrol die dit ATP heeft, is interessant maar valt buiten het kader van deze openbare les. Buiten de cel is overigens het leven van ATP maar erg kort: enzymen (apyrase en ecto-5'-nucleotidase) verwijderen efficiënt de fosfaatgroepen van het ATP, ADP en AMP zodat uiteindelijk adenosine ontstaat. Na ischemische preconditionering van hartspierweefsel blijkt de vorming van adenosine uit ATP buiten de cel verhoogd. Dit gevormd adenosine celdood tegengaat<sup>31-35</sup>.

Overigens is ook de verblijftijd van adenosine in de extracellulaire ruimte erg kort. Binnen seconden wordt het adenosine namelijk weer opgenomen door omgevende cellen. Voor dit opnameproces zijn diverse zogenaamde nucleosidetransporters verantwoordelijk<sup>36</sup>. De belangrijkste voor dit verhaal is het ENT-1, een eiwit dat de diffusie van adenosine door celmembranen versnelt. Diffusie is een transportproces waarbij de concentratiegradiënt de drijvende kracht vormt. Bij de mens wordt deze transporter krachtig in functie geremd door dipyridamol<sup>37-41</sup>, een geneesmiddel dat veelvuldig wordt toegepast bij patiënten die een herseninfarct of TIA hebben doorgemaakt omdat het de kans op een recidief CVA verkleint<sup>42</sup>. Cellulaire opname van adenosine via ENT-1 veronderstelt een concentratiegradiënt waarbij de concentratie in de cel lager is dan buiten de cel. Eigen onderzoek met gebruikmaking van dipyridamol en een microdialyse-techniek om extracellulair adenosine in weefsel te meten heeft aangetoond dat dit bij de mens inderdaad het geval is<sup>38-39, 43</sup>.

Wat is de functie van het extracellulair adenosine? Vrijwel iedere lichaamscel bevat in het buitenmembraan receptoren voor adenosine. In dit verband zijn hartspiercellen en ontstekingscellen van speciaal belang. Voor nu beperk ik me tot de hartspiercellen. Tenminste twee intracellulaire paden van interacterende eiwitten worden geactiveerd (het RISK- en SAFE-pad) die uiteindelijk aangrijpen op de mitochondriën, de energieleveranciers van de cel, waardoor celdood wordt geremd door het voorkomen van een belangrijk proces van celdood dat apoptosis wordt genoemd. Daarnaast is recent nog een geheel ander mechanisme van celbescherming ontdekt dat mogelijk ook door

adenosine wordt geactiveerd: een membraanreparatiesysteem dat op ingenieuze wijze gaten in het buitenmembraan van de cel afdicht (MG53) en zo celdood voorkomt. Een verdere beschrijving van deze cellulaire processen valt buiten het bestek van deze openbare les.

Bovenstaande mechanismen zijn aangetoond voor lokale conditionering, waarbij er grote overeenkomst bestaat tussen pre- en postconditionering. Echter, het mechanisme van conditionering op afstand is nog grotendeels onbekend. In het hart lijken dan vergelijkbare beschermende mechanismen geactiveerd te worden als bij lokale conditionering. Echter hoe het conditioneringssignaal tussen organen wordt uitgewisseld is nog grotendeels onbekend. Ik hoop hier in de toekomst meer onderzoek naar te kunnen verrichten.



Figuur 7: Het aantal publicaties met onderzoek van de diverse vormen van ischemische conditionering neemt exponentieel toe. Het overgrote deel van dit onderzoek is preklinisch (dierexperimenten of onderzoek in geïsoleerde cellen of organen). Translatie van deze kennis naar de mens blijkt vooralsnog moeizaam te verlopen. Het analyseren van de mogelijke belemmeringen in deze toepassing van preklinische kennis in de mens en omzeilen van deze barrières zie ik als een belangrijke uitdaging.

Bovenbeschreven kennis berust volledig op dierexperimenteel onderzoek. Welk bewijs is er voor een beschermend effect van ischemische conditionering en conditionering door adenosine bij de mens?

### *Epidemiologisch onderzoek*

Patiënten die zich presenteren op de eerste harthulp met een hartinfarct kunnen worden verdeeld over twee groepen: patiënten die recent een korte episode van pijn op de borst hebben gehad als teken van kortdurende ischemie (spontane ischemische preconditionering) en patiënten die dit niet hebben ervaren. Meerder onderzoeksgroepen hebben gevonden dat patiënten die op deze wijze 'gepreconditioneerd' zijn vervolgens een kleiner hartinfarct krijgen, zoals gemeten met behulp van plasmamarkers in het bloed (CK, troponine, eiwitten die uit afgestorven hartspiercellen vrijkomen)<sup>44</sup>. De hartfunctie, zoals echografisch gemeten geruime tijd na het hartinfarct, blijkt ook beter te blijven bij patiënten die ischemisch zijn gepreconditioneerd<sup>45</sup>. Hoewel dit sterke aanwijzingen zijn dat ischemische preconditionering ook bij de mens operationeel is, is dit nog geen definitief bewijs. Er bestaat namelijk een mogelijkheid dat de twee groepen patiënten nog op andere gebieden van elkaar verschillen dan alleen het bestaan van pre-existente angina pectoris, zoals bijvoorbeeld de grootte van het bedreigd gebied (*area at risk*) of de duur van ischemie. Voor dit laatste zijn ook inderdaad aanwijzingen gevonden: het bleek dat de reperfusiotherapie gemiddeld net iets sneller tot effect leidt in de gepreconditioneerde groep dan in de controlegroep<sup>46</sup>. Om mogelijkheden van vertekening zoveel mogelijk te voorkomen zou je een preconditioneringsprotocol gerandomiseerd willen toepassen. Dat wil zeggen dat door middel van een interventie een deel van de patiënten door het lot worden aangewezen (dus volledig op basis van toeval, we noemen dit randomisatie) om door de behandelend artsen actief geconditioneerd te worden: experimenteel onderzoek dus.

### *Experimenteel onderzoek*

Een belangrijk probleem bij experimenteel onderzoek naar ischemie-reperfusieschade bij de mens is dat het over het algemeen (en terecht) niet ethisch wordt beschouwd om bij de mens bewust een hart- of herseninfarct te induceren. Zodra een patiënt zich bij een hulpverlener meldt met symptomen van een hartinfarct is preconditionering niet meer mogelijk. Er zijn echter wel enkele klinische situaties waarbij voorspelbaar ischemie en reperfusie van het hart, of een deel van het hart, optreedt. Het gaat dan om geplande ingrepen in de kransslagaders waarbij men met een ballonnetje een vernauwing van een kransslagader oprekt (PTCA-procedure) en hartoperaties waarbij tijdelijk de doorbloeding van het hart wordt stilgelegd en de lichaamscirculatie in stand wordt gehouden met behulp van een hart-longmachine (CABG-procedure). Vervolgens hebben ontwikkelingen in de vroegdiagnostiek van hartinfarct het mogelijk gemaakt om minimale schade aan het hart te meten (*high-sensitivity* troponinmeting in plasma). Hierdoor is het mogelijk geworden om minieme hartschade die optreedt tijdens deze procedures te kwantificeren. Een nadeel van deze meting is dat de *area at risk* hiermee niet kan worden vastgelegd. Voor de CABG-procedure is dit niet zo'n groot probleem omdat tijdens deze procedure de circulatie van het gehele hart tijdelijk wordt onderbroken. Bij

de PTCA-procedure is dit wel een serieus nadeel. Een andere recente ontwikkeling heeft dit probleem enigszins ondervangen: met behulp van moderne beeldvorming (cardiale MRI) is het mogelijk om enkele dagen na een PTCA-procedure te meten hoeveel hartweefsel tijdens de procedure ischemisch is geweest en hoeveel van dit gebied uiteindelijk ook is afgestorven. Hierdoor ontstaat een meetprocedure die erg dicht komt bij de meetprocedure die in dierexperimenteel onderzoek is gebruikt. Het nadeel hiervan is echter dat hiervoor een MRI-apparaat beschikbaar moet zijn dat voor dit doel kan worden ingezet.

Met behulp van deze technieken is aangetoond dat ischemische preconditionering van het hart, zowel lokaal als *remote*, bij de mens bescherming biedt tegen het afsterven van hartspierweefsel tijdens ischemie- en reperfusie<sup>47-50</sup>. Interessant is dat *remote preconditioning* bij de mens ook bescherming lijkt te bieden tegen cerebrale en renale schade<sup>51-52</sup>. Ook voor ischemische postconditionering (zowel lokaal als *remote*) zijn inmiddels sterke experimentele argumenten gevonden dat dit bij de mens het hart beschermt tegen (milde) hartschade die ontstaat na een PTCA<sup>53</sup>. In hoeverre deze vermindering in hartschade ook leidt tot een betere prognose van de patiënten (minder hartfalen, meer overleving) is nog niet goed bekend.

Voor adenosine zijn de resultaten veel minder duidelijk. Kwalitatief goed onderzoek met weefselschade als eindpunt is zeldzaam. Er zijn twee trials verricht waarbij adenosine in een relatief lage dosis intraveneus werd toegediend aan patiënten die zich presenteren met een acuut myocard infarct<sup>54-55</sup>. De resultaten waren niet eensluidend en op z'n best zeer beperkt in omvang. Er is één dubbelblind gerandomiseerde studie verricht waarbij intracoronair adenosine werd toegediend bij patiënten die zich presenteren met een hartinfarct. MRI-scans toonden echter geen voordeel van deze procedure<sup>56</sup>.

Wat kan de verklaring zijn voor deze teleurstellende resultaten?

Uit eigen onderzoek en dat van anderen is gebleken dat geïnfundeerd adenosine niet of nauwelijks de vaatwand kan passeren. De verklaring hiervoor wordt gevormd door zeer efficiënte opname van circulerend adenosine door rode bloedcellen en endotheelcellen. Het infunderen van adenosine kan daarom de hartspiercellen niet bereiken waardoor geen bescherming optreedt. Dit probleem kan opgelost worden door therapieën te bedenken die aangrijpen op de vorming of verwijdering van adenosine. Dit heeft tevens als voordeel dat hierdoor vooral adenosine zal stijgen op plaatsen en momenten waarop meer adenosine wordt gevormd zoals bij ischemie: hierdoor wordt voorkomen dat bijwerkingen of tolerantie ontstaan voor de effecten van adenosinetherapie. Hierdoor zou het ook mogelijk moeten kunnen worden om patiënten die een verhoogd risico hebben op het krijgen van een infarct chronisch te behandelen waardoor ze weerbaarder worden tegen de gevolgen van ischemie. Eigen onderzoek ondersteunt het concept dat bij een zorgvuldige dosering van een ENT-1-remmer wel de effecten van lokale extra



vorming van adenosine kan worden versterkt zonder dat bijwerkingen optreden die ontstaan bij hogere dosering van deze remmer als gevolg van te sterke accumulatie van lichaamseigen adenosine<sup>57</sup>. We hebben ook sterke aanwijzingen gevonden dat dipyridamol bij de mens ischemie-reperfusieschade kan tegengaan in de onderarm<sup>58</sup>. In nog niet gepubliceerd onderzoek hebben we vergelijkbare resultaten gevonden in hartspierweefsel van de mens.

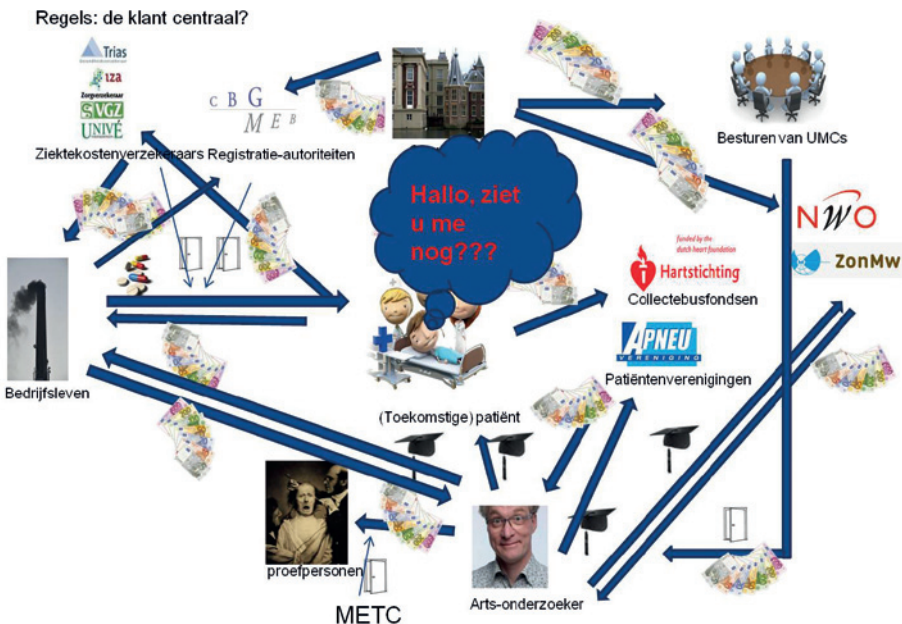
Een tweede reden voor de teleurstellende resultaten met adenosine in klinische studies wordt gevormd door een typisch menselijke gewoonte om koffie te drinken. In koffie, maar overigens ook in thee, cola, en chocolade, zit de stof coffeïne. Coffeïne is een sterke remmer van de effecten van adenosine door blokkade van de adenosine-receptoren. Eigen onderzoek bij gezonde vrijwilligers heeft dit effect van coffeïne onomstotelijk vastgesteld. We hebben daarom onderzocht of coffeïne ook het beschermend effect van ischemische preconditionering bij de mens kan tegengaan. Met twee onafhankelijke methoden hebben we dit aangetoond voor zowel de hartspier als de skeletspier in de onderarm<sup>59</sup>. Bij klinische studies naar het therapeutisch effect van adenosine bij patiënten met een acuut hartinfarct dient dan ook het coffeïnegebruik sterk beperkt te worden.

Op basis van deze gegevens wordt op dit moment door ons in samenwerking met de afdeling hartchirurgie en intensive care bij patiënten die een CABG-operatie ondergaan, onderzocht of dipyridamol de gevolgen van ischemie-reperfusieschade bij een hartoperatie kan tegengaan. Ook voor andere geneesmiddelen die reeds lang in de patiëntenzorg worden toegepast willen we onderzoeken of zij hartschade bij een hartoperatie kunnen voorkomen. We werken daarbij samen met farmacologen, fysiologen, cardiologen en chirurgen in de UMCS van Groningen en Maastricht. Daarbij meten we de troponineconcentratie in plasma als marker van hartschade. We verwachten de eerste resultaten met dipyridamol in de loop van dit jaar.

#### HET BELANG VAN ONAFHANKELIJKHEID EN VAN ONDERWIJS IN DE METHODOLOGIE VAN HET MENSgebonden ONDERZOEK

Veel spelers zijn betrokken bij het mensgebonden geneesmiddelenonderzoek: de overheid, patiëntenverenigingen, collectebusfondsen, landelijke en Europese colleges ter beoordeling van de registratie van geneesmiddelen, de farmaceutische industrie, ziektekostenverzekeraars, besturen van ziekenhuizen, onderzoekers, artsen, apothekers, gezonde vrijwilligers en patiënten. Deze spelers hebben een gemeenschappelijk doel: een veilige, effectieve en betaalbare farmacotherapie als onderdeel van een effectieve en betaalbare medische zorg om de ziektelast voor patiënten te minimaliseren en gezondheid te bevorderen. Voor het bereiken van dit doel hebben de diverse partijen wel hun eigen verantwoordelijkheid waarbij een optimaal systeem van *checks and balances* moet worden gewaarborgd. Om deze verantwoordelijkheden optimaal in te vullen is onderlinge onafhankelijkheid een belangrijke voorwaarde. Tegelijkertijd is onderlinge samen-

werking en afstemming een vereiste om de toepassing van nieuwe biologische inzichten in de medische zorg mogelijk te maken. Daarbij hebben de verschillende spelers vaak nog een tweede agenda waarbij 'overleven' een centraal motief vormt. De overheid wil meer werkgelegenheid om sociale lasten te verminderen en maatschappelijke onlust te voorkomen en heeft daarbij hoge verwachtingen van het medisch-industrieel complex. Politici willen herkozen worden. De industrie is voor het voortbestaan afhankelijk van inkomsten uit verkoop van geneesmiddelen en zal deze inkomsten dus willen maximaliseren en tegelijkertijd de uitgaven willen minimaliseren. Onderzoekers streven naar een hoge H-factor en 'onsterfelijkheid' door een sleutelpublicatie in een tijdschrift met hoge impact waardoor ze makkelijker subsidies kunnen werven om het voortbestaan van hun onderzoeksgroep veilig te stellen. Raden van Bestuur van UMCS willen een onkreukbaar imago en hoge aantrekkelijkheid voor toponderzoekers en artsen om hun missie veilig te stellen: het vermeerderen en verbreiden van medische kennis en uitvoeren van topreferente medische zorg. Patiënten grijpen iedere strohalm die hen hoop geeft op overleven. Binnen dit oerwoud van belangen kan het doel van al dat onderzoek makkelijk uit het oog verloren worden (figuur 8).



Figuur 8: In het oerwoud van spelers in het medisch onderzoek wordt de klant makkelijk vergeten: de patiënt.

Binnen dit krachtenveld is het naar mijn mening essentieel voor het verkrijgen van een completer begrip over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen dat onderzoek wordt verricht door onderzoekers met een verschillende achtergrond (academie en industrie, chemici, artsen, apothekers). Ieder van deze onderzoekers vormt op basis van eigen onderzoek een onafhankelijk oordeel over het geneesmiddel. Door deze oordelen daarna met elkaar te delen ontstaat een zo compleet en genuanceerd mogelijk beeld van de eigenschappen van het middel. De FIGON (Federatie Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland) vormt een ideaal platform om deze kennis uit te wisselen. Recente ontwikkelingen bedreigen echter dit proces.

Recent bevordert de overheid de ontwikkeling van grote consortia waarin industrie en academie gestimuleerd door miljoenensubsidies verplicht samenwerken. Deze ontwikkeling bedreigt de academische onafhankelijkheid van onderzoekers en verhoogt daardoor de kans dat het beeld dat wordt gevormd over het geneesmiddel vertekend wordt door financiële belangen. Tevens wordt de onderzoeksagenda dan ook te sterk gedreven door financiële belangen: een klinisch onderzoek naar de effectiviteit van *remote ischemic postconditioning* zal in een dergelijk consortium niet worden uitgevoerd. Onafhankelijk academisch onderzoek vereist financiering die onafhankelijk is van de industrie. Dit is uiteindelijk niet alleen in het belang van de patiënt maar ook van de industrie zelf: onafhankelijke vaststelling van effectiviteit en veiligheid van een geneesmiddel is van groot belang voor de geloofwaardigheid van dit geneesmiddel, waardoor uiteindelijk de verkoop en ook het voortbestaan van de farmaceutische industrie en werkgelegenheid binnen deze sector beter wordt gewaarborgd. Anders gezegd: als patiënt heb ik het meest vertrouwen in een product waarvan effectiviteit en veiligheid niet alleen zijn vastgesteld door de producent zelf maar ook door onderzoekers die geen financieel belang hebben in de verkoop van het product.

Academisch onderzoekers worden gestimuleerd om zelf patenten te ontwikkelen. Hierdoor gaan universiteiten zich steeds meer positioneren als private ondernemer/producent waardoor onafhankelijke verificatie van claims op effectiviteit en veiligheid wordt bemoeilijkt.

Door dit web van onderlinge interacties en belangen dreigen we te vergeten voor wie we eigenlijk al dit onderzoek uitvoeren: de (toekomstige) patiënten die eigenlijk maar een ding wil: effectieve en veilige behandeling van ziekte en ongemak. Voor dit doel zijn betrouwbare onderzoeksgegevens essentieel. En dit doel wordt nu dus bedreigd. Recente nieuwsfeiten waarbij collega-onderzoekers en farmaceutische bedrijven negatief in het nieuws kwamen, maken duidelijk dat dit scenario realistisch is. Om de geloofwaardigheid van wetenschappelijk onderzoek als geheel en de medische sector in het bijzonder te waarborgen is het van groot belang dat ook door academisch onderzoekers op een betrouwbare manier onderzoek wordt verricht. Dit wil zeggen dat de onderzoeksgegevens verifieerbaar zijn, evenals de wijze waarop deze gegevens zijn geanalyseerd en geïnterpreteerd. Daarbij is een cultuur noodzakelijk waarbij we elkaar kritisch



kunnen bevragen over elkaars onderzoek en elkaar volledig inzage geven in onderzoeksresultaten en de wijze waarop deze resultaten tot stand zijn gekomen. Helaas kun je deze cultuur niet met alleen wetgeving afdwingen. Dat de overheid zich kennelijk toch genoodzaakt ziet om met dit doel wetgeving in te stellen, vervult mij met zorg. Hoewel regelgeving zeker noodzakelijk is om de verschillende belangen in het mensgebonden onderzoek in goede balans te houden, is onderwijs naar mijn mening een veel beter instrument om artsen in te wijden in de ethiek en methoden van wetenschappelijk onderzoek. Op dit moment ontbreekt het echter binnen de medische curricula aan onderwijs in de ethiek en methodiek van mensgebonden onderzoek. Pas sinds 2007 wordt dit onderwijs in de vorm van een nascholing op structurele wijze binnen de UMCS aangeboden. Door dit onderwijs ook zowel in de bachelor- als masterfase van de medische curricula een vaste plaats te geven zal pas echt een cultuur kunnen ontstaan waarin betrouwbaar uitvoeren van medisch onderzoek volgens hoogstaande ethische standaarden een vanzelfsprekendheid wordt. Immers, niet alleen promovendi of senior-onderzoekers dienen deze standaarden te kennen. Iedere arts kan in de dagelijkse praktijk gevraagd worden bij te dragen aan een klinisch onderzoek, bijvoorbeeld door patiënten te vragen of ze interesse hebben in deelname, of bij de beoordeling van effecten of bijwerkingen van experimentele therapie.

Overigens geldt het belang van een goede onderzoekscultuur niet alleen voor de onderzoekers maar ook voor de subsidieverstrekkers: zij hebben de zware verantwoordelijkheid om gemeenschapsgeld dat bestemd is voor (medisch) onderzoek te verdelen. Subsidieverstrekkers hebben daarbij naar mijn mening een verantwoordelijkheid bij de controle of het onderzoek wordt uitgevoerd volgens de gewenste (en vereiste) kwaliteit. Alleen met deze controle kunnen deze organisaties waarborgen dat zij geld verstrekken

aan onderzoeksgroepen van voldoende kwaliteit. Deze verantwoordelijkheid wordt echter op dit moment nog niet zo gevoeld zoals blijkt uit een recent interview met de directeur van de NWO (NRC, wetenschapskatern, 4 februari 2012). Daarin stelt hij dat het de verantwoordelijkheid is van de universiteiten om deze controle uit te voeren. Echter, deze universiteiten hebben belang bij het werven van fondsen voor onderzoek binnen hun instelling. Een goed kwaliteitssysteem kan voorkómen dat deze belangenverstrengeling ook consequenties krijgt voor de kwaliteit van het onderzoek. Controle op de aanwezigheid van een dergelijk kwaliteitssysteem is wel het minste dat je zou verwachten van de verstrekkers van subsidies. Dit gebeurt echter op dit moment niet. Deze vorm van goedgelovigheid zou je niet verwachten van een wetenschapper maar eerder bij religieuze leiders (figuur 10). Bij de verdeling van onderzoeksgeld wordt echter de kwaliteit van de onderzoeksgroep alleen beoordeeld op basis van eerdere wetenschappelijke publicaties. Hierdoor wordt juist een mechanisme geschapen dat fraude in de hand kan werken, zoals recent onder andere naar voren kwam bij de ontmaskering van frauduleuze handelingen door een Tilburgse hoogleraar. Voor de eerlijke verdeling van onderzoeksgeld is een controleerbare transparante opstelling door onderzoekers van groot belang. Onderzoekers die investeringen doen om zich optimaal te kunnen laten controleren hebben recht op audits van overheid en subsidieverstrekkers om zich zo te onderscheiden van hun malafide collega's. Als lezer van het interview in het NRC met de directeur van NWO kreeg ik de indruk dat hij wel erg nonchalant omging met het feit dat zo'n 2,2 miljoen euro was verstrekt door zijn organisatie aan een frauduleus onderzoeker.



Figuur 10: Bliksemafleiders op het dak van de St Pieter (Vaticaanstad). Ook voor de geestelijk leiders van de Katholieke kerk is het vertrouwen in de Voorzienigheid begrensd. 'Better be safe than sorry' lijken ze te denken.

*Checks and balances* zijn een voorwaarde voor een goed onderzoeksklimaat en worden helaas ten onrechte vaak verward met bureaucratie. In dit verband is een verwijzing naar de staatsvorm van de Venetiaanse republiek in de late middeleeuwen interessant. In Venetië waren, na een constitutionele hervorming, in die tijd minstens zes elkaar controlerende raden en vele honderden personen betrokken bij de totstandkoming van ieder besluit dat uiteindelijk door de Doge werd bekrachtigd. Daarbij vergeleken valt de papierwinkel van een mensgebonden onderzoek nog wel mee. Alles werd daarbij gedaan om corruptie te voorkomen en een goede balans te vinden in de vele belangen die in dit centrum van handel en bedrijvigheid leefden. Hierdoor ontstond mogelijk een gevoel van rechtvaardigheid dat ook door Nederlanders nog in de zeventiende eeuw werd bewonderd en waardoor handel in een multiculturele maatschappij tot grote bloei kon komen (figuur 11).

#### **Aen De doorluchtigste Heerschappye van Venetie.**

*Dives opum, studijsque asperrima belli.*

(In schatten rijk, in oorlogskunst doorslepen)

Gekroonde Zeeleeuw, ghy bouwde uw heerlijk nest  
 In 't Adriatisch meer, beschermde Antenors zoonen  
 Voor Attila, den Hun, die gruwelijkste pest.  
 Uw Stadt en Staet verduurt der Monarchyen troonen,  
 Slaet Mahomets gewelt met ysre klauwen af,  
 Ten dienst van Christus Rijk, terwijl die groote Heilant  
 En zijn Evangelist, Sint Marck, uw' Hertoghs staf  
 Bewaecken, **daer uw Raet vereenicht menigh eilant.**  
**Een Stadt, een eilant, zee en 't vaste lant gebiet.**

**Wie noit Venedich zagh, zagh 't licht der Staeten niet.**

Uit de werken van Joost van den Vondel (deel 5; 1645-1656)



Figuur 11: Vondel verheerlijkt de Venetiaanse staatsvorm

De medisch-ethische toetsingscommissie (METC) speelt naar mijn mening ook een sleutelrol als het gaat om de afweging van de diverse belangen in het onderzoek en beschermt daarin de belangen van de proefpersonen die deelnemen aan het onderzoek en de belangen van de patiënten die in de toekomst hopen te profiteren van de kennis die uit het onderzoek wordt verkregen. Ik prijs me gelukkig met een medisch-ethische toetsingscommissie in ons ziekenhuis die deze belangen op een zorgvuldige wijze al vele jaren afweegt en bewaakt. Collega-onderzoekers die met regelmaat kritiek uiten op onze METC daag ik uit om zich beschikbaar te stellen als lid van deze commissie: alleen

door participatie van toponderzoekers aan dit beoordelingsproces kan de kwaliteit ook in de toekomst verzekerd blijven.

De overheid heeft de laatste jaren de noodzaak gevoeld om door wetgeving de randvoorwaarden te realiseren waardoor waarheidsvinding in medisch onderzoek wordt bevorderd. Transparantie is daarbij het sleutelwoord. De weerstand die deze wetgeving oproept is begrijpelijk: het kwaliteitssysteem dat voor mensgebonden geneesmiddelonderzoek nu wettelijk verplicht is gesteld, kost veel geld. Juist het translationeel klinisch onderzoek met geneesmiddelen waarvan het patent is verlopen, zoals ik dat eerder in deze openbare les heb beschreven met dipyridamol, loopt daarbij het gevaar onbetaalbaar te worden. Immers, de kosten van dit onderzoek worden niet meer terugverdiend door verkoop van geneesmiddelen. Tegelijkertijd heeft juist onderzoek met goedkope geneesmiddelen de potentie om de kosteneffectiviteit van de zorg te verhogen, een belang dat met name door de ziektekostenverzekeraars en overheid wordt gedeeld. Ik vind daarom dat de ziektekostenverzekeraars niet aan de kant kunnen blijven staan als het gaat om financiering van klinisch geneesmiddelonderzoek met middelen waarvan het patent is verstreken. Het zelfde geldt ook voor de overheid.

#### CONCLUSIE

Dames en heren, ik heb u uitgelegd wat ik versta onder translationeel onderzoek en hoop u overtuigd te hebben van het belang van dit type onderzoek bij de mens voor de ontwikkeling en optimale implementatie van farmacotherapie. Daarnaast heb ik u proberen te overtuigen van het belang van geneesmiddelonderzoek door onderzoekers met een zo gevarieerd mogelijke achtergrond (bedrijfsleven en academie; basaal en klinisch onderzoekers), die onafhankelijk van elkaar zich een beeld vormen over de eigenschappen van een geneesmiddel. Hierdoor ontstaat een zo betrouwbaar en zo volledig mogelijk beeld van de werkingen en bijwerkingen van geneesmiddelen en verhoogt de geloofwaardigheid van onze farmacotherapeutische kennis. Dit is van belang voor de patiënten die zich aan onze zorg toevertrouwen, maar ook voor de farmaceutische industrie die gebaat is bij een efficiënt ontwikkeltraject en geloofwaardig product. Daarbij moet kennis zonder barrières uitgewisseld kunnen worden waarbij wetgeving *intellectual property* bewaakt van zowel de academisch onderzoekers als de farmaceutische industrie. Een kritische onderzoekscultuur waarin kwaliteit van de uitvoering van het onderzoek gewaardeerd wordt, is daarbij een belangrijke voorwaarde maar helaas nog geen vanzelfsprekendheid. Ik zie een belangrijke taak voor onderwijs om deze onderzoekscultuur tot stand te brengen.

#### WOORDEN VAN DANK

Ik ben nu aan het einde gekomen van mijn rede. De afgelopen maanden heb ik het geduld van mijn familie regelmatig op de proef gesteld en hen moeten teleurstellen door hen duidelijk te maken dat het niet de bedoeling is dat zij mij zouden onderbreken

tijdens mijn verhaal om hun mening te geven, of vragen te stellen. Ik weet hoe moeilijk dat voor hen kan zijn. Ik hoop overigens dat jullie niet in slaap zijn gevallen! Henny, Sjoerd, Lieke en Vera, graag wil ik jullie van harte bedanken voor jullie geduld en begrip. Niet alleen vandaag, maar al vele jaren steunen jullie mij en accepteren jullie mijn passies. Zonder jullie liefde en steun had ik hier niet gestaan.

Bij het ouder worden realiseer ik steeds meer hoe ik op mijn ouders lijk en hoezeer zij mij hebben gevormd tot wie ik ben. In hart en ziel zijn we met elkaar verbonden en ik vertrouw erop dat jullie mijn dank ervaren. Ook mijn schoonouders, broers en zussen dank ik voor hun liefde en steun. We vormen één familie en dat voelt aan als een warm bad.

Niet alleen mijn verwanten en vrienden hebben mij gevormd tot wie ik ben. Ik heb ook in mijn werk als arts en onderzoeker mensen leren kennen die ik ben gaan beschouwen als mijn ouders in de wetenschap. De hooggeleerden Thien, Lenders en Smits, beste Theo, Jacques en Paul: jullie blijven voor mij een groot voorbeeld en ik waardeer jullie vriendschap en steun enorm. Dankzij jullie heb ik mijn passie voor onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs tastbaar kunnen maken in mijn dagelijks werk. Met name de steun en vertrouwen van Paul zijn van groot belang voor mijn carrière als arts en onderzoeker. Soms volgde ik mijn hart en was dat niet in overeenstemming met jouw visie maar je bleef me toch steunen en dat waardeer ik enorm.

Hooggeleerde Russel, beste Frans: er is veel veranderd binnen onze afdeling maar met jou als nieuw hoofd van de afdeling Farmacologie-Toxicologie heb ik vertrouwen in een succesvolle toekomst, waaraan ik ook graag wil bijdragen. Ik dank je wel voor je steun.

Prof Floras, dear John: you learned me to be patient in research and to stay focused on the hypothesis to be tested and targets to be achieved. My experience in your lab, together with Shin-Ichi Ando and Cathy Notarius, has been very important for my career as a clinical investigator. I thank you and your wife Anita very much for your support and presence here today. I will translate this lecture for you tomorrow.

Mijn onderzoek, waarvan ik vandaag een deel met u heb gedeeld, is tot stand gekomen dankzij de hulp van velen. In de eerste plaats promovendi binnen de afdeling Farmacologie-Toxicologie: Egidea van Ginneken, Niels Riksen, Patrick Meijer, Stijn Wouters, Kim Wever, Annemarie Thijs, Saloua ElMessaoudi en promovendi van de afdeling Fysiologie die ik mocht begeleiden in hun onderzoek: Miriam Kooijman, Dick Thijssen, Michiel Bleker, Jan Groothuizen. Niels en Dick zijn inmiddels zelf als staflid verbonden aan ons UMC. Ik geniet dagelijks van onze samenwerking en hoop dat we nog vele jaren samen succesvol onderzoek kunnen verrichten. Jullie houden me scherp. Ook de vele studenten die hebben bijgedragen aan mijn onderzoek wil ik graag bedanken voor hun inzet en steun. Sommigen van hen zijn inmiddels gepromoveerd of bijna gepromoveerd. Ik voel me trots aan de basis te hebben mogen staan van jullie ontwikkeling als wetenschapper.



Hooggeleerden Tack, Hopman, Oyen, Boerman, Pickkers, van Swieten en de Graaf (beste Cees, Maria, Wim, Otto, Peter, Henry, en Winette), weledelzeergeleerden Masereeuw, Warlé, van der Vliet en van Herpen (beste Evertine, Roos, Michiel, Daan en Carla): jullie inspiratie en hulp zijn van onschatbare waarde voor mij en ik wil jullie daarvoor hartelijk danken. De onderzoeksketen gevormd door de afdelingen Farmacologie-Toxicologie, Fysiologie, Cardiothoracaal chirurgie, Vaatchirurgie en Intensive Care zijn van grote betekenis voor mijn huidig onderzoek. De steun vanuit de afdeling Nucleaire Geneeskunde is daarbij ook belangrijk voor zowel het mensgebonden onderzoek alsook het dierexperimenteel werk. Ik hoop van harte dat de komende tijd ook de afdelingen Radiologie en Cardiologie zich bij deze keten aansluiten. Ik kijk uit naar onze samenwerking in de toekomst.

Collega-onderzoekers binnen het NCEBP, en in het bijzonder het thema 'Cardiovascular Diseases': onze vrijwel wekelijkse bijeenkomsten zijn inspirerend voor mij. Samen geven we het cardiovasculair onderzoek binnen ons UMC een duidelijk gezicht en toekomstperspectief.

De stafleden van de afdeling Farmacologie-Toxicologie voor zover nog niet genoemd: weledelzeergeleerden van Duren, Koenderink, Kramers (beste Dyonne, Jan, Kees), weledelgeleerde Schouwenberg en de Louw (beste Bas en David): dank jullie wel voor jullie collegialiteit, vriendschap en humor. Zonder jullie steun was deze leerstoel niet voor mij weggelegd geweest.

De analisten van de afdeling Farmacologie-Toxicologie, in het bijzonder Ab Bilos, Petra van den Broek, Jeanne Pertijs, Janny Peters, Vivienne Verwey en Annemieke Vos: jullie zijn de stille motoren die het klinisch farmacologisch onderzoek draaiend houden. Heel veel dank!

Weledelzeergleerde Abbink, beste Evertine, beste Karin Saini, Anja Rasing en Marielle Verstegen: jullie hulp als researchteam is onmisbaar voor het uitvoeren van het vele mensgebonden onderzoek dat we de afgelopen jaren vanuit de onderzoeksunit van de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde en Farmacologie-Toxicologie hebben opgestart. Ik hoop en verwacht dat jullie met je nieuwe collega's binnen het CRCN een stralende toekomst tegemoet gaan in het mensgebonden onderzoek en ik hoop dat we samen nog veel successen mogen vieren.

Weledelzeergeleerde Huysmans, beste Frans, als voorzitter van de CMO Arnhem-Nijmegen vorm jij vaak voor mij mijn ethische 'ijkpaal'. Dank je wel voor je wijze lessen!

De stafleden van de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, en in het bijzonder de sectie Vasculaire Geneeskunde voor zover nog niet genoemd: de hooggeleerden de Graaf en Stalenhoef (beste Jacqueline en Anton), de weledelzeergeleerden Bredie, Deinum, Janssen, Klappe (beste Bas, Jaap, Mirian, Edith), de weledelgeleerde Rennings (beste Alexander): dankzij jullie kan ik mijn taken in de patiëntenzorg met veel plezier blijven uitvoeren. Jullie collegialiteit en vriendschap zijn voor mij erg belangrijk. Ook in het onderzoek wil ik graag samen met jullie optrekken. De hooggeleerde Netea en wel-

edelzeargeleerde Joosten (beste Mihai en Leo): de steun die ik daarbij ervaar vanuit de sectie Experimentele Interne Geneeskunde waardeer ik zeer.

Hooggeleerde Corstens, beste Frans. Dankzij jouw inzet heeft het CRCN een herstart kunnen maken, dit keer met warme steun van de Raad van Bestuur. Ik wil je daarvoor zeer bedanken: deze infrastructuur is essentieel voor een goed klinisch onderzoeksklimaat binnen ons UMC. Ook wil ik je bedanken voor het vertrouwen dat je in mij hebt gesteld door mij bij het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen voor te dragen als hoogleraar.

Hooggeleerde van der Meer, beste Jos: je analytisch vermogen zowel als onderzoeker maar zeker ook als clinicus zijn voor mij een groot voorbeeld. De vele grote visites die jij hebt geleid op E10 en later op EOV en die ik eerst mocht bijwonen als co-assistent, later als assistent en nog weer later als internist bevatten altijd een les in translatie van wetenschap naar praktijk. Veel dank hiervoor.

Hooggeleerde van 't Laar: u was al tijdens mijn studietijd een groot voorbeeld voor mij als clinicus, en leermeester. U was ook de leermeester van velen van mijn opleiders. Dankzij u heb ik gekozen voor het vak van internist, een keuze waar ik nog dagelijks van geniet. Dank u wel voor uw voorbeeld, visie en vertrouwen. Ik hoop u nog vaak te ontmoeten op belangrijke momenten van onze afdeling.

Zo dadelijk gaan we feest vieren: geniet er van en laat het voor u allen een tastbaar bewijs zijn van mijn dankbaarheid.

*Ik heb gezegd.*

## REFERENTIES

1. Wardrop, D. and D. Keeling, *The story of the discovery of heparin and warfarin*. Br J Haematol, 2008. **141**(6): p. 757-63.
2. Teichert, M., et al., *Dependency of phenprocoumon dosage on polymorphisms in the VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 genes*. Pharmacogenet Genomics, 2011. **21**(1): p. 26-34.
3. Schurgers, L.J., et al., *Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects*. Blood, 2004. **104**(9): p. 2682-9.
4. Palaniswamy, C., et al., *Association of warfarin use with valvular and vascular calcification: a review*. Clin Cardiol, 2011. **34**(2): p. 74-81.
5. Nabel, E.G. and E. Braunwald, *A tale of coronary artery disease and myocardial infarction*. N Engl J Med, 2012. **366**(1): p. 54-63.
6. Barter, P.J., et al., *Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2109-22.
7. Gordon, D.J., et al., *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies*. Circulation, 1989. **79**(1): p. 8-15.
8. Grover, S.A., M. Dorais, and L. Coupal, *Improving the prediction of cardiovascular risk: interaction between LDL and HDL cholesterol*. Epidemiology, 2003. **14**(3): p. 315-20.
9. Okamoto, H., et al., *A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits*. Nature, 2000. **406**(6792): p. 203-7.
10. Huang, Z., et al., *Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia*. Clin Sci (Lond), 2002. **103**(6): p. 587-94.
11. Brousseau, M.E., et al., *Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol*. wN Engl J Med, 2004. **350**(15): p. 1505-15.
12. Avorn, J., *Torcetrapib and atorvastatin--should marketing drive the research agenda?* N Engl J Med, 2005. **352**(25): p. 2573-6.
13. Fayad, Z.A., et al., *Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial*. Lancet, 2011. **378**(9802): p. 1547-59.
14. Perticone, F., et al., *Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients*. Circulation, 2001. **104**(2): p. 191-196.
15. Connelly, M.A., et al., *Torcetrapib produces endothelial dysfunction independent of cholesteryl ester transfer protein inhibition*. J Cardiovasc Pharmacol, 2010. **55**(5): p. 459-68.
16. Simic, B., et al., *Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension*. Eur Heart J, 2011.
17. Wilensky, R.L. and C.H. Macphee, *Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 2009. **20**(5): p. 415-20.
18. Ballantyne, C.M., et al., *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circulation, 2004. **109**(7): p. 837-42.
19. Ballantyne, C.M., et al., *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Arch.Intern.Med., 2005. **165**(21): p. 2479-2484.

20. Mannheim, D., et al., *Enhanced expression of Lp-PLA<sub>2</sub> and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques*. Stroke, 2008. **39**(5): p. 1448-55.
21. Wilensky, R.L., et al., *Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> reduces complex coronary atherosclerotic plaque development*. Nat Med, 2008. **14**(10): p. 1059-66.
22. Serruys, P.W., et al., *Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque*. Circulation, 2008. **118**(11): p. 1172-82.
23. O'Donoghue, M.L., et al., *Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome*. Am Heart J, 2011. **162**(4): p. 613-619 e1.
24. Umemura, K., et al., *Neuroprotective role of transgenic PAF-acetylhydrolase II in mouse models of focal cerebral ischemia*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 1063-8.
25. Morgan, E.N., et al., *Platelet-activating factor acetylhydrolase prevents myocardial ischemia-reperfusion injury*. Circulation, 1999. **100**(19 Suppl): p. II365-8.
26. Ko, W., et al., *Platelet-activating factor antagonism attenuates platelet and neutrophil activation and reduces myocardial injury during coronary reperfusion*. J Surg Res, 1993. **55**(5): p. 504-15.
27. Auchampach, J.A., et al., *Effect of the platelet-activating factor antagonist RP 59227 (Tulopafant) on myocardial ischemia/reperfusion injury and neutrophil function*. Basic Res Cardiol, 1998. **93**(5): p. 361-71.
28. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer, *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation, 1986. **74**: p. 1124-1136.
29. Kerendi, F., et al., *Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors*. Basic Res Cardiol, 2005. **100**(5): p. 404-12.
30. Bavan, S., et al., *A P<sub>2</sub>X receptor from the tardigrade species Hypsibius dujardini with fast kinetics and sensitivity to zinc and copper*. BMC Evol Biol, 2009. **9**: p. 17.
31. Node, K., et al., *Activation of protein kinase C reduces infarct size through augmentation of ecto-5'-nucleotidase activity in canine myocardium*. Circulation, 1995. **92**: p. I-717-I-717.
32. Minamino, T., et al., *Cardioprotection due to preconditioning correlates with increased ecto-5'-nucleotidase activity*. Am.J.Physiol., 1996. **270**: p. H238-H244.
33. Kitakaze, M., et al., *Activation of ecto-5'-nucleotidase and cardioprotection by ischemic preconditioning*. Basic.Res Cardiol., 1996. **91**: p. 23-26.
34. Tsukamoto, O., et al., *A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart*. Biochem. Biophys.Res.Comm., 2005. **338**(3): p. 1460-1466.
35. Eckle, T., et al., *Cardioprotection by ecto-5'-nucleotidase (CD73) and A<sub>2</sub>B adenosine receptors*. Circulation, 2007. **115**(12): p. 1581-90.
36. Li, R.W., et al., *Physiological and pharmacological roles of vascular nucleoside transporters*. J Cardiovasc Pharmacol, 2012. **59**(1): p. 10-5.
37. Biaggioni, I., et al., *Cardiovascular effects of adenosine infusion in man and their modulation by dipyridamole*. Life Sci., 1986. **39**: p. 2229-2236.

38. Riksen, N.P., et al., *In vivo evidence against a role for adenosine in the exercise pressor reflex in humans*. *J.Appl. Physiol.*, 2005. **99**(2): p. 522-527.
39. Meijer, P., et al., *Dipyridamole enhances ischaemia-induced reactive hyperaemia by increased adenosine receptor stimulation*. *Br.J.Pharmacol.*, 2008. **153**(6): p. 1169-1176.
40. Gamboa, A., et al., *Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole*. *Stroke*, 2005. **36**(10): p. 2170-5.
41. van Ginneken, E.E., et al., *Diadenosine pentaphosphate vasodilates the forearm vascular bed: Inhibition by theophylline and augmentation by dipyridamole*. *Clin.Pharmacol.Ther.*, 2002. **71**(6): p. 448-456.
42. Halkes, P.H., et al., *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*. *Lancet*, 2006. **367**(9523): p. 1665-1673.
43. Paiva, M., et al., *Metformin prevents myocardial reperfusion injury by activating the adenosine receptor*. *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, 2009. **53**(5): p. 373-378.
44. Kloner, R.A., et al., *Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B*. *Circulation*, 1998. **97**(11): p. 1042-1045.
45. Solomon, S.D., et al., *Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling*. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2004. **43**(9): p. 1511-1514.
46. Andreotti, F., et al., *Preinfarction angina and improved reperfusion of the infarct-related artery*. *Thromb. Haemost.*, 1999. **82 Suppl 1**: p. 68-72.
47. Teoh, L.K., et al., *The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery*. *Cardiovasc Res*, 2002. **53**(1): p. 175-80.
48. Venugopal, V., et al., *Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial*. *Heart*, 2009. **95**(19): p. 1567-71.
49. Hausenloy, D.J., et al., *Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial*. *Clin Res Cardiol*, 2011.
50. Ali, N., et al., *Induced remote ischemic pre-conditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass*. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2010. **20**(7): p. 427-31.
51. Jensen, H.A., et al., *Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest*. *Circulation*, 2011. **123**(7): p. 714-21.
52. Venugopal, V., et al., *Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials*. *Am J Kidney Dis*, 2010. **56**(6): p. 1043-9.
53. Ovize, M., et al., *Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology*. *Cardiovasc.Res.*, 2010. **87**(3): p. 406-423.
54. Mahaffey, K.W., et al., *Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial*. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1999. **34**(6): p. 1711-1720.
55. Ross, A.M., et al., *A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II)*. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2005. **45**(11): p. 1775-1780.

56. Desmet, W., et al., *High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction*. Eur Heart J, 2011. **32**(7): p. 867-77.
57. Rongen, G.A., et al., *Hemodynamic and neurohumoral effects of various grades of selective adenosine transport inhibition in humans. Implications for its future role in cardioprotection*. J.Clin.Invest., 1995. **95**: p. 658-668.
58. Rixen, N.P., et al., *Oral therapy with dipyridamole limits ischemia-reperfusion injury in humans*. Clin. Pharmacol.Ther., 2005. **78**(1): p. 52-59.
59. Rixen, N.P., et al., *Caffeine prevents protection in two human models of ischemic preconditioning*. J.Am.Coll. Cardiol., 2006. **48**(4): p. 700-707.

