

Prof.dr. J.G. van der Bom

## Waar is de beste dokter?



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Waar is de beste dokter?

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. J.G. van der Bom**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de  
in de Klinische Epidemiologie in het bijzonder Transfusie Geneeskunde

leeropdracht MET hoofdlettersxx

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 23 januari 2015



**Universiteit  
Leiden**



## Inhoudsopgave

Waar is de beste dokter?	7
Evidence-based medicine, de utopisten	8
Value-based medicine - de managers	9
Learning based medicine - de nieuwsgierigen	11
Dokteren	14
Slotwoord	14
Dankwoord	14
Bibliografie	16

*Voor mijn grote broer*

“Als ik een uur had om een probleem op te lossen en mijn leven zou ervan afhangen, dan zou ik de eerste 55 minuten besteden aan het definiëren van de juiste vraag, want zodra ik de juiste vraag heb, kan ik het probleem oplossen in 5 minuten.”

*Albert Einstein (1879 - 1955)*



*Meneer de Rector Magnificus, dames en heren,*

Graag neem ik u mee in het verhaal van mevrouw de Koning, Alexandra de Koning. Mevrouw de Koning is draagster van de ziekte hemofilie en zij is recent bevallen van een zoon Kees. Kees heeft hemofilie, ernstige hemofilie A. Alexandra kent de ziekte, haar vader heeft het ook. In de tijd dat haar vader jong was, waren de behandelmogelijkheden nog zeer beperkt. Hij heeft als kind al flinke gewrichtsbloedingen gehad en zijn gewrichten zijn daardoor ernstig beschadigd. Zijn beide knieën zijn kapot, hij loopt moeizaam, hij heeft veel pijn, vooral van de pijnlijke bloedingen in zijn gewrichten. Daar komt nog bij dat hij antistoffen heeft ontwikkeld tegen het geneesmiddel waarmee de bloedingen behandeld zouden moeten worden. Daardoor is de behandeling van zijn bloedingen heel moeilijk geworden. Alexandra weet dat de behandelmogelijkheden voor hemofilie vandaag de dag veel beter zijn dan in de tijd dat haar vader opgroeide. Zij wil voor haar zoon de allerbeste behandeling, daar heeft ze alles voor over.

### **Waar is de beste dokter?**

Zeer gewaardeerde toehoorders, Alexandra de Koning is op zoek naar het beste voor haar zoon. Zij wil weten welke dokter en welk ziekenhuis haar kunnen helpen ervoor te zorgen dat de knieën en enkels van haar zoon Kees niet kapot gaan door de bloedingen zoals bij haar vader. Ze wil weten hoe die vervelende bijwerking, de antistoffen tegen het geneesmiddel, die de behandeling bij haar vader zo moeilijk maakt, bij Kees voorkomen kan worden.

Het antwoord op deze vragen zal ik vanuit drie verschillende perspectieven bespreken. Allereerst vanuit het perspectief van *evidence-based medicine*. In de westerse geneeskunde houden wij ons al een aantal decennia aan de principes van *evidence-based medicine*. Volgens het gedachtegoed van *evidence-based medicine* baseert de beste dokter haar handelen op de “best beschikbare informatie over doeltreffendheid en doelmatigheid”. Het gedachtegoed van *evidence-based medicine* heeft veel goeds

gebracht, maar kent ook valkuilen. Een van de valkuilen is het wantrouwen ten opzichte van bepaalde soorten van onderzoek, bijvoorbeeld gerandomiseerd onderzoek zou “beter” zijn dan observationeel, of prospectief “beter” dan retrospectief. Door te veel nadruk op onbereikbare idealen en op het soort onderzoek in plaats van op de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten, boren wij belangrijke bronnen van informatie niet aan of negeren we ze te lang. Dit heeft nadelige gevolgen voor de patiëntenzorg. Vanwege het nastreven van onbereikbare idealen noem ik de *evidence-based medicine* aanhangers, waar ik mezelf als klinisch epidemioloog bij indeel, de utopisten.

Ten tweede zal ik de vragen van mevrouw de Koning belichten vanuit het perspectief van een wat nieuwere stroming, de *value-based medicine*. Value-based medicine gaat over “waar voor je geld”. Het is ontstaan als reactie op de versnippering van taken en verantwoordelijkheden in de geneeskunde. Iedere dokter had haar eigen toko en werd afgerekend op verrichtingen, dus op hoeveel ze deed, onafhankelijk van het uiteindelijke resultaat. Dankzij *value-based medicine* komen resultaten in de openbaarheid. Dit stimuleert aandacht voor een beter resultaat. Dat meten en vergelijken van resultaten kent ook valkuilen. Het leidt tot verkeerde prikkels. Zodra je immers weet waarop je wordt afgerekend, ga je ernaar leven. We zijn er in de geneeskunde natuurlijk niet bij gebaat als een dokter alleen de gezondste patiënten behandelt met als doel er in de statistieken beter uit te komen. In de loop van mijn verhaal noem ik de *value-based medicine* aanhangers de managers.

Na het bespreken van de *evidence-based* en *value-based medicine* perspectieven presenteer ik u als derde een andere stroming waar ik in deze rede de naam *learning-based medicine* aan geef. *Learning-based medicine* is de opkomende stroming die erop uit is zoveel mogelijk kennis te destilleren uit routinematig verzamelde data, dus data uit dagelijkse medische praktijk. Ik zal u laten zien hoe *learning-based medicine* het goede uit *evidence-based* en *value-based medicine* kan combineren om te komen tot een doeltreffende en doelmatige vermeerdering en



gebruik van medische kennis. De kennis die nodig is ter ondersteuning van de beste dokter. De voorstanders van *learning-based medicine* noem ik de leergierigen.

### **Evidence-based medicine, de utopisten**

*Alexandra de Koning besluit eerst maar eens te Google-en. Zij leest dat patiënten met hemofilie één eiwit niet hebben. Dat eiwit is beschikbaar als geneesmiddel. Er zijn grofweg twee varianten van het geneesmiddel dat Kees nodig heeft om zijn hemofilie mee te behandelen; 1) eiwit gedestilleerd uit het bloed van bloed-donors en 2) eiwit geproduceerd met behulp van recombinant-DNA. Door de ervaringen met voormalig onbekende virussen en het grote aantal patiënten dat besmet is geraakt met HIV en hepatitis C worden tegenwoordig alle Nederlandse kinderen met hemofilie behandeld met recombinantproducten. De recombinantproducten die in gebruik zijn, zijn allemaal even effectief, ze doen hun werk even goed. Echter, er is één product waarover Alexandra leest dat met dit product de kans op remmende antistoffen - de bijwerking die ervoor zorgt dat de bloedingen niet meer behandeld kunnen worden met dat eiwit- groter is. Normaal gesproken krijgt 1 op de 3 patiënten remmende antistoffen, maar met dit ene product lijkt het bijna 1 op 2 te zijn. Hoe zit dat eigenlijk; hoe weten we of dit waar is?*

Of dit waar is moeten we afleiden uit de resultaten van onderzoek. Een eerste aanwijzing dat dit waar is kwam uit een onderzoek waarin ik samenwerkte met een 20-tal Europese kinderartsen. In dat onderzoek vonden we dat patiëntjes die met dat ene product behandeld waren 60% vaker remmende antistoffen hadden ontwikkeld dan patiëntjes die met de andere producten behandeld waren.<sup>1</sup> Het product heet Kogenate Bayer. Voor het gemak noem ik het product vanaf nu product X. De vraag is dan: kregen die kinderen meer antistoffen door product X? Of is er een andere verklaring? De kunst is om zo objectief mogelijk te komen tot een oordeel over de rol van product X en, nog veel belangrijker, de eventuele klinisch consequenties. Daarmee bedoel ik: is product X nog wel een verantwoorde keuze bij de behandeling van patiëntjes zoals Kees?

*Evidence-based medicine* utopisten die zich over de resultaten uitspraken maakten het zichzelf gemakkelijk.<sup>2,3</sup> Ze redeneerden: het betreft een niet-gerandomiseerd, ten dele zelfs, retrospectief onderzoek. Dit soort onderzoeksopzet “niet-gerandomiseerd, retrospectief” levert per definitie een te lage “level of evidence” - een te laag bewijsniveau- en dus kunnen we de resultaten negeren. Een veelgehoorde conclusie van de *evidence-based medicine* utopisten: de huidige evidence is onvoldoende; er moet eerst gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek plaatsvinden alvorens definitief uitsluitsel te geven over dit probleem. De Europese toezichthouder EMA sloot zich hierbij aan.<sup>4</sup> EMA concludeerde dat er geen reden was om te twifelen aan de veiligheid van product X. Dit illustreert een belangrijke beperking van ons *evidence-based medicine*-denken. De *evidence-based medicine* utopisten redeneren als volgt: Als iets niet met gerandomiseerd onderzoek is aangetoond, weten we niet of het waar is. En zolang we niet weten of het waar is, kunnen we niets concluderen. Dit standpunt, hoe begrijpelijk ook, belemmert kennisvermeerdering in de geneeskunde. Het leidt ook tot onnodige vertraging als er aanwijzingen zijn van bijwerkingen zoals in het geval van de antistoffen bij product X. Met mijn leerstoel wil ik mij inzetten voor verstandig en tijdig interpreteren van onderzoeksresultaten. Met verstandig bedoel ik ondersteund met betere argumenten. In plaats van het beoordelen van resultaten op basis van de zogenaamde “bewijskracht” van de onderzoeksopzet, moeten de argumenten gaan over wat de meest waarschijnlijke werkelijke oorzaak is voor de resultaten. We moeten ons afvragen: waarom zien we wat we zien.

Als je een verschil ziet tussen twee onderzoeksgroepen, dan zijn er ruwweg vijf verklaringen voor het optreden van dit verschil. De eerste verklaring is uiteraard dat het verschil daadwerkelijk wordt veroorzaakt door het product waarmee de patiënt wordt behandeld. Dat noemen we een causaal, een echt oorzakelijk effect van het geneesmiddel. Maar er zijn ook vier andere, niet causale verklaringen voor het optreden van dit verschil. Vier verklaringen die niets te maken hebben met het product en waardoor we - als we niet opletten - tot een onjuiste conclusie kunnen komen.

In het hemofilievoorbeeld gaat dat zo. Een eerste andere verklaring voor meer patiënten met de bijwerking antistoffen is dat de patiënten die product X kregen door de aanwezigheid van andere risicofactoren sowieso al een groter risico liepen op het vormen van antistoffen. Deze andere risicofactoren verklaren dan het extra aantal patiënten met antistoffen. Een tweede andere verklaring is dat bij de patiënten die met product X behandeld zijn, de metingen anders verricht zijn, waardoor het lijkt alsof zij vaker antistoffen vormden, terwijl het in werkelijkheid alleen ligt aan de manier waarop gegevens gemeten zijn, bijvoorbeeld met een gevoeligere methode. Een derde andere verklaring is dat de patiënten die met product X zijn behandeld, langer gevolgd zijn waardoor zij langer blootgesteld zijn en daardoor meer antistoffen ontwikkelden. En een laatste andere - niet-causale - verklaring voor een gevonden verschil; het kan gewoon toeval zijn. Dit proces van beoordelen van onderzoeksresultaten zou je kunnen vergelijken met het stellen van een epidemiologische differentiaaldiagnose.

In de differentiaaldiagnose zetten we de meest waarschijnlijke diagnose, dus de meest waarschijnlijke verklaring voor wat we zien, bovenaan. Wij pasten dit toe op de resultaten van het onderzoek over product X en kwamen tot de conclusie dat we het verschil tussen de producten eigenlijk aan geen enkele van de alternatieve verklaringen konden toeschrijven.<sup>5</sup> Dus de causale verklaring stond bovenaan onze differentiaaldiagnose. Onze conclusie op dat moment was dat product X zeer waarschijnlijk de oorzaak was van het excès van patiënten met antistoffen. Een andere conclusie dan die van een aantal collega's.<sup>2,3</sup> Zoals ik zojuist al vertelde, zij redeneerden: het betreft een niet-gerandomiseerd, ten dele retrospectief onderzoek. Dit "niet-gerandomiseerd, retrospectief" onderzoek levert per definitie een te lage "level of evidence" - een te laag bewijsniveau - en dus kunnen we de resultaten negeren. Zij vonden dat er eerst gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek moet plaatsvinden om definitief uitsluitsel te geven over dit probleem. Dit alles speelde twee jaar geleden, in januari 2013. Daarna was het een tijdje stil, maar in de afgelopen maanden, oktober/november

van 2014 zijn de resultaten van twee andere grote onderzoeken verschenen, uit Frankrijk en Engeland.<sup>6,7</sup> Beide studies bevestigden de resultaten betreffende product X: 60% meer antistoffen bij patiënten behandeld met product X. De discussie over product X is nu weer in volle gang. Een enkele EBM-utopist zit nog te wachten op een gerandomiseerde trial. En de beste dokter, wat doet zij? Zij besluit wijselijk om product X niet voor te schrijven aan nieuwe patiënten totdat met zekerheid is vastgesteld dat product X net zo veilig is als de andere producten.

Dit voorbeeld laat zien dat te veel nadruk op het hoogste bewijsniveau, het gerandomiseerde onderzoek, zorgt voor vertraging van kennisvermeerdering en daarmee tot suboptimale zorg. Ook niet-gerandomiseerd onderzoek kan betrouwbare resultaten opleveren en vervolgens patiënten beschermen voor onnodige bijwerkingen. Hier kom ik straks op terug.

Graag voeg ik hier een korte take-home message in voor de dokters die op de werkvloer met elkaar in gesprek raken over de evidence-base voor een handeling, over de interpretatie van onderzoeksresultaten in het kader van een CAT (een "critical appraisal of a topic"). De beste strategie is om door te vragen. Neem geen genoegen met argumenten als "gerandomiseerd dus beter", of "retrospectief dus niet valide" enzovoort. Bedenk en bespreek: "Waarom en hoe zou het retrospectieve karakter van deze studie de resultaten kunnen beïnvloeden?". En maak vervolgens een differentiaaldiagnose van de resultaten. Zet daarbij de meest waarschijnlijke verklaring bovenaan.

Terug naar mevrouw de Koning, zij heeft besloten dat product X geen optie is voor haar Kees.

### **Value-based medicine, de managers**

*In haar zoektocht op het internet is mevrouw de Koning terechtgekomen op een aantal sites die haar lijken te kunnen ondersteunen bij het vinden van de beste dokter. Op de website van de Rijksoverheid vindt ze "Zorgaanbieders zijn verplicht informatie over de kwaliteit van zorg voor cliënten en patiënten toegankelijk*

te maken. Zo kan iedereen zelf vaststellen welk ziekenhuis bijvoorbeeld goed scoort bij de behandeling van borstkanker of bij welk verpleeghuis je het snelst terecht kunt”. Ziektespecifieke informatie zou beschikbaar moeten zijn via de link naar kiesbeter.nl. Bij kiesbeter.nl zoekt ze naar informatie over hemofilie. Over hemofilie is helaas (nog) geen kwaliteitsinformatie beschikbaar. Ze raakt wel geboeid door alle andere informatie over kwaliteit. Wat zou het geweldig zijn om een betrouwbare site te vinden met betrouwbare antwoorden op haar vragen over de behandeling van Kees.

Na het *evidence-based medicine* perspectief zijn we nu aangekomen bij het tweede hoofdstuk, *value-based medicine*, het perspectief van de managers. Zichtbaar maken van kwaliteitsinformatie past namelijk bij de *value-based medicine* stroming. *Value-based medicine* is een stroming die de gezondheidszorg wil verbeteren door gebruik te maken van bedrijfseconomische principes.<sup>8</sup> In het traditionele gezondheidszorgsysteem worden dokters onvoldoende geprikkeld om hoogwaardige, doelmatige zorg te leveren. Hoogwaardige, doelmatige zorg wordt in een dergelijk systeem onvoldoende opgemerkt, en ook niet beloond. *Value-based medicine* wil het zorgsysteem verbeteren door wel de juiste prikkels in te bouwen. *Value-based medicine*-managers stellen voor hoogwaardige, doelmatige zorg zichtbaar – transparant - te maken en te belonen. Als zorgaanbieders concurreren op resultaten - dat wil zeggen, zij en de buitenwereld zien wie de betere is - hebben zij zelf profijt van het leveren van betere zorg. Zij zullen zich dan vanzelf meer inspannen de zorg te verbeteren. Met als resultaat een gezond, zichzelf verbeterend gezondheidszorgsysteem.

Dit vinden we in Nederland terug in wat we noemen de prestatiebekostiging, het huidige financieringssysteem van de gezondheidszorg. In dit systeem krijgen ziekenhuizen één bedrag voor alle zorg die zij leveren aan een patiënt. Nutteloze diagnostiek en interventies leveren geen meerwaarde op voor het resultaat maar wel extra kosten voor het ziekenhuis. Het vermijden van nutteloze diagnostiek en interventies levert per

definitie het zelfde resultaat voor een lagere prijs. Dat is een goede prikkel voor de ziekenhuizen om de zorg rond de patiënt beter te organiseren.

Een belangrijke valkuil van *value-based medicine* is algemeen bekend als de wet van Goodhart: “when a measure becomes a target, it ceases to be a good measure”. Met andere woorden: Zodra je weet op welke target je wordt afgerekend, ga je naar deze target leven en daarmee is de target geen goede maat meer. Toegepast op de gezondheidszorg: als je weet dat je een hogere score krijgt bij een lager aantal sterfgevallen, ga je patiënten die een grote kans hebben te overlijden, liever niet meer in jouw ziekenhuis behandelen. Of misschien juist tot in het extreme doorbehandelen. De score van dat ziekenhuis is dan wel hoog, maar het wegsturen van ernstig zieke patiënten naar een ander ziekenhuis of tot in het extreme doorbehandelen is natuurlijk niet wat *value-based medicine*-managers willen belonen.

Even terug naar de kern van het *value-based medicine* gedachtegoed. De kern is dus *concurrentie op resultaten*. *Concurreren op resultaten* kan alleen als resultaten meetbaar zijn. Aan die uitdaging, het meetbaar maken van resultaten, wordt op dit moment door allerlei beroepsverenigingen en andere belanghebbenden gewerkt.

Graag wil ik u aan de hand van een voorbeeld laten zien hoe ontzettend gecompliceerd dat kan zijn. Een van de eenvoudigste resultaten is mortaliteit. Mortaliteit is de proportie mensen die overlijdt aan een bepaalde ziekte in een bepaalde tijd. Het is duidelijk dat overlijden voldoet aan twee eigenschappen: 1) het is een goed gedefinieerde uitkomstmaat - dood is dood - en 2) het is eenvoudig te meten; gewoon dood ja/nee op een bepaalde datum. Deze twee eigenschappen maken dat mortaliteit goed gebruikt kan worden als maat voor het resultaat van goede zorg. In eerste instantie zou je verwachten dat lagere mortaliteit, dus langer leven met een bepaalde ziekte, een teken is van betere zorg. Maar is dat wel juist? Het kan ook zijn dat hogere morta-

liteit juist een teken is van goede zorg. Niet iedereen wil alles op alles zetten om langer te leven. Bijvoorbeeld huisarts Hans van den Bosch die vorig jaar via een ingezonden brief in het tijdschrift Medisch Contact uitlegde dat hij niet in wat hij noemde de oncologische fuik terecht wilde komen.<sup>9</sup> Hij weigerde behandeling van zijn ziekte. Voor hem was elke dag belangrijk, maar kwaliteit was een voorwaarde. In de cijfers leidt het “vroegtijdig” overlijden van Hans van den Bosch tot een slecht resultaat voor de behandelend oncoloog, namelijk hogere mortaliteit. Terwijl deze hogere mortaliteit het gevolg is van een weloverwogen besluit en een zeer goede arts-patiënt relatie en dus een teken is van goede zorg. Dit voorbeeld laat zien dat getallen over uitkomsten met reserve bekeken moeten worden.

Het is dus ontzettend moeilijk om duidelijke, meetbare, betekenisvolle uitkomstmaten te definiëren, maar dat neemt niet weg dat het nuttig blijft ze toch te ontwikkelen. Daar wou ik het even bij laten wat betreft *value-based medicine*. Het goede nieuws voor de klinische epidemiologie is dat deze *value-based* transparantie-onderneming op den duur natuurlijk geweldige mogelijkheden schept voor relevant klinisch onderzoek. Daarmee wil ik de overgang maken naar het derde, laatste perspectief; dat van *learning-based medicine*, de nieuwsgierigen. Maar eerst nog even terug naar Alexandra de Koning.

### **Learning-based medicine, de nieuwsgierigen**

*Alexandra de Koning heeft van de dokter te horen gekregen dat het wel meevalt met product X. Het onderzoek dat ten grondslag ligt aan de geruchten is niet erg overtuigend; het onderzoek is gebaseerd op informatie uit 10 jaar oude patiëntendossiers. Mevrouw de Koning begrijpt niet hoe het kan dat een product al meer dan 10 jaar wereldwijd voorgeschreven wordt en dat het toch na zoveel jaren nog steeds niet duidelijk is hoe het zit met de bijwerkingen, met name dus met de vorming van antistoffen. Ze besluit te rade te gaan bij de onderzoekers. Gelukkig, dankzij de open-toegang van het wetenschappelijk tijdschrift, kan ze het betreffende artikel zelf downloaden. Ze legt via een email haar vragen neer bij de auteurs van het wetenschappelijk artikel.*

In de introductie van deze rede heb ik gesuggereerd dat de derde stroming, naast de *evidence-based* en de *value-based*, nu de *learning-based medicine* stroming, een opkomende stroming is. Dat is eigenlijk niet juist. *Learning-based medicine* is een oeroude stroming. De stroming is net zo oud als de geneeskunde zelf. *Learning-based medicine* gaat namelijk over het destilleren van algemene kennis uit observaties van de huidige patiënt ten behoeve van de behandeling van toekomstige patiënten. Ik vond een interessant citaat uit 1914. In de eerste jaren van de 20-ste eeuw werd voor het eerst het papieren patiëntendossier geïntroduceerd. Dit ging gepaard met weerstand vanuit de beroepsgroep. Ter ondersteuning van de waarde van het papieren patiëntendossier schreef een anonieme bron:

*“Goede documentatie van klinische informatie is cruciaal voor klinisch onderzoek. De introductie van het patiëntgerichte medisch dossier markeert het begin van echt klinisch onderzoek, want elke operatie, elke poging tot genezing in elk ziekenhuis is een experiment. Het is vreemd deze experimenten niet te documenteren. Deze observaties kunnen immers van groot, wetenschappelijk belang zijn.”* (Anonymus 1914) einde citaat.

Na honderd jaar ploeteren met incomplete, weinig gestandaardiseerde papieren dossiers, biedt zich nu een nieuw tijdperk aan. Dat van de steeds beter gedefinieerde, gestandaardiseerde en completere elektronische dossiers. Mede dankzij de ontwikkelingen die vragen om transparantie van resultaten staan we nu aan het begin van een periode waarin we veel en snel kunnen leren van observaties in de dagelijkse praktijk. Om dit in goede banen naar onderzoek te leiden, zijn nog wel een paar zaken nodig.

Het allerbelangrijkste in dit onderzoek is het definiëren van de vraagstelling. Het lijkt wat knullig, maar een zeer frequente bron van fouten bij klinisch, observationeel onderzoek is het slordig definiëren van de vraagstelling. Ik kom terug op product X en de bijwerking remmende antistoffen om dit te illustreren.

Hoe luidt de vraagstelling van het onderzoek waarin we de verschillende hemofiliebehandelingen met elkaar willen vergelijken? We willen weten of het ene product vaker remmende antistoffen veroorzaakt dan een ander product. Om de vraagstelling goed te definiëren heeft u eerst nog wat achtergrondkennis nodig over de vorming van remmende antistoffen. De antistoffen ontwikkelen zich altijd aan het begin van de behandeling. Als een patiëntje meer dan ongeveer 75 behandelingen heeft gehad - dat is zo ongeveer op de leeftijd van 3 jaar - is de kans op remmende antistoffen heel klein, bijna 0. We zeggen dan: hij is na al die behandelingen tolerant voor het product; het immuunsysteem heeft het lichaamsvreemde product geaccepteerd. Om ervoor te zorgen dat de patiënten op de verschillende producten een vergelijkbaar risico op antistoffen hebben, willen we de vraagstelling beperken tot patiënten die nog niet tolerant zijn. De vraagstelling wordt dan: wat is de kans op remmende antistoffen van patiënten die vanaf de allereerste behandeling tot en met de 75ste behandeling behandeld zijn met product X en hoe groot is de kans op remmende antistoffen van vergelijkbare patiënten die behandeld worden met product Y. Als je deze oefening, dit definiëren van de vraagstelling, niet doet vóór je de data verzamelt kan het misgaan. Zo ging het helaas niet helemaal goed bij het onderzoek van de European Haemophilia Safety Surveillance studie. Het European Haemophilia Safety Surveillance register is hét Europese register gericht op het bewaken van de veiligheid van hemofilieproducten. De onderzoekers verzamelen op jaarlijkse basis alle bijwerkingen van hemofiliebehandelingen in de deelnemende hemofiliebehandelcentra; dus ook de remmende antistoffen. Daarnaast verzamelen zij gegevens over het aantal patiënten op de verschillende producten. Door de data op deze manier te verzamelen is in het register onvoldoende informatie beschikbaar over het totaal aantal behandelingen per patiënt en kan uit dit register de vraag over verschillen tussen de producten niet betrouwbaar geschat worden. Jammer genoeg was deze vertekende informatie medebepalend voor het besluit van de EMA om in 2013 geen negatief advies uit te brengen over product X. Dit voorbeeld illustreert dat een onzorgvuldig

definitie van de vraagstelling kan leiden tot misleidende onderzoeksresultaten en uiteindelijk tot, in mijn ogen, ondermaatse zorg.

Om mijn punt hier nog eens extra te onderstrepen citeer ik voor u een uitspraak van Albert Einstein. Einstein zei:

*“Als ik een uur had om een probleem op te lossen en mijn leven zou ervan afhangen, dan zou ik de eerste 55 minuten besteden aan het definiëren van de juiste vraag, want zodra ik de juiste vraag heb, kan ik het probleem oplossen in 5 minuten.”*

Het loont de moeite om tijd te investeren in het definiëren van de juiste vraag. En als de vraag eenmaal goed gedefinieerd is, is het vaak betrekkelijk eenvoudig een antwoord te verkrijgen. Dat zagen we al bij de relatief rappe publicaties over product X uit Engeland en Frankrijk.<sup>6,7</sup> De zorgvuldig gedefinieerde vraag kan - indien nodig - ook onderdeel worden van de klinische praktijk. Nadat de vraag helder is geworden, weten we wat nodig is voor het antwoord. De ingrediënten voor het antwoord kunnen dan verzameld worden als onderdeel van de dagelijkse praktijk. De relevante informatie over gewenste en ongewenste effecten van nieuwe producten kan verzameld en geanalyseerd worden direct wanneer het product op de markt komt. En dat geldt ook voor andere klinische problemen waarvoor de juiste vraag gedefinieerd is. Als alle dokters alert zijn op relevante vragen, en deze vragen vervolgens juist definiëren, dan kan het verzamelen van de nodige data ingebouwd worden in het systeem van registratie van medische gegevens. Daarmee genereren we op efficiënte wijze nieuwe antwoorden op de klinische vraag.

Meer aandacht voor het definiëren van de juiste vraag zal niet alleen leiden tot verzamelen van de juiste data, het zal ook leiden tot onderzoeksresultaten die bruikbaar zijn voor de klinische praktijk. In de meeste publicaties over klinische studies tref je als resultaat een ja/nee antwoord. Ja, het geneesmiddel helpt bij x % van de patiënten met deze ziekte. Dat is

interessant, maar niet genoeg. Nog veel interessanter is het om te weten bij welke patiënten het helpt en vooral hoe goed het zal werken bij de patiënt die je voor je hebt. Ik bedoel daarmee, dat je zou willen weten: bij deze patiënt, met deze karakteristieken, wat gebeurt er wanneer ik behandel met product X en wat gebeurt er wanneer ik behandel met product Y; of, wat gebeurt er wanneer ik niet behandel. Dit soort informatie is nodig bij een beslissing over een behandeling of een diagnostisch test.

Om dat te bereiken moeten we nieuwe methoden ontwikkelen. Een paar collega's uit Utrecht en Rotterdam zijn hier al mee aan de slag gegaan.<sup>10</sup> Zij lieten zien dat het mogelijk is om behandelresultaten per individu te schatten. Met dit soort kennis verbeteren we de zorg door zowel overbehandeling als onderbehandeling te minimaliseren. Alleen patiënten die baat hebben bij een behandeling of diagnostisch test zullen deze ondergaan. De rest dus niet.

Ik noemde zojuist al even, *als alle dokters alert zijn op relevante vragen*. Dit 'alert zijn op relevante vragen' is een andere zaak die, naast het definiëren van de juiste vraag, bijdraagt aan de bloei van *learning-based medicine*.

Een opvallende observatie in de klinische praktijk rapporteren we als een *case report*. In de hiërarchie van *evidence-based medicine* staan *case reports* op de laagste plaats. De lowest level of evidence, een ontmoedigende classificatie. Bij *learning based medicine* staan *case reports* juist vooraan. Individuele, opvallende gevallen zijn juist heel nuttig als ze ons het onverwachte laten zien.<sup>11</sup> Want, met onderzoek kan het onverwachte leiden tot nieuwe inzichten, een nieuwe waarheid. De nieuwsgierige *learning-based medicine* dokters zien en rapporteren opvallende zaken en daarmee dragen ze bij aan de vermeerdering van kennis.

Het *alert zijn op relevante vragen* van nieuwsgierige dokters biedt nog een andere gunstige gelegenheid. Het kan het biomedisch onderzoek efficiënter maken. De gebruikelijke richting

van biomedisch onderzoek is "van onderzoeksresultaat naar toepassing". Door deze richting blijven veel onderzoeksresultaten onbenut. Het is efficiënter om de richting om te draaien. In plaats van "from bench to bedside" wordt het dan "from bedside to bench". De problemen, de medische onzekerheden, de medische behoeften, die alerte, nieuwsgierige dokters tegen komen in de kliniek zijn dan sturend voor het onderzoek in het lab. Daardoor zal het biomedisch onderzoek sneller en met minder middelen bijdragen aan de vooruitgang in de geneeskunde.

"In de marges van de bloedtransfusie" was de titel van de oratie en tevens van de afscheidsrede van prof. Anneke Brand, mijn voorganger op de afdeling klinisch transfusieonderzoek van Sanquin Research. Zij doelde daarmee op de nauwe bandbreedte waarin bloedtransfusies goed doen. Zij heeft belangrijke stappen gezet in het weten over transfusiegeneskunde. Maar er resten nog veel onduidelijkheden. Met deze leerstoel en vanuit het perspectief van *learning-based medicine* zal ik een aantal van die onduidelijkheden omvormen tot helder gedefinieerde vragen. En de snelle antwoorden die daarop volgen. U denkt vast: bloedtransfusie dat weten we toch intussen allemaal al wel. Om u een idee te geven over onzekerheden waar de nieuwsgierige transfusiedokter dagelijks mee te maken krijgt beschrijf ik heel kort nog één voorbeeld.

In de transfusiegeneskunde gaat het meestal om het aanvullen van cellen, eiwitten of weefsels van een donor in het bloed van een patiënt. Bijvoorbeeld het geven van rode bloedcellen bij patiënten met bloedarmoede; het geven van bloedplaatjes bij patiënten die bloedplaatjesremmers gebruiken of bij patiënten met lage bloedplaatjes vanwege chemotherapie. Of combinaties van de verschillende bloedbestanddelen bij fors bloedende patiënten. De vraag is dan welke bestanddelen moet je geven op welk moment? Laten we even kijken naar de definitie van één van deze vragen. Ernstig zieke patiënten met bloedkanker. Vanwege chemotherapie gaan bij deze patiënten de waarden van onder andere de bloedplaatjes sterk naar beneden. Niet

zieke mensen hebben meestal een waarde die boven de 200 ligt. Bij patiënten die chemotherapie krijgen voor bloedkanker dalen deze waarden langzaam vaak tot beneden de 10. Bloedplaatjes zijn nodig bij de bloedstolling; zonder plaatjes blijft een bloeding doorbloeden. Het was lange tijd gebruikelijk om de lage aantallen bloedplaatjes van patiënten aan te vullen met bloedplaatjes van donors om te zorgen dat het aantal bloedplaatjes in de patiënt met bloedkanker niet al te laag werd. Vandaag vragen we ons steeds vaker af of het eigenlijk wel nodig is om die bloedplaatjes te geven. Immers, er zijn veel patiënten die, ook al hebben ze zeer weinig plaatjes, toch niet gaan bloeden. De vraag is dan: hoe kunnen we patiënten onderscheiden die wel gaan bloeden zodat we deze hoogrisico-patiënten preventief plaatjes kunnen geven; en de andere patiënten, die dus toch niet gaan bloeden, behoeven dan geen plaatjestransfusie. We definiëren de onderzoeksvraag aan de hand van onze kennis over risicofactoren voor bloedingen bij bloedkanker patiënten die chemotherapie ondergaan. Daar gaan we morgen weer mee door.

### Dokteren

Ik realiseer mij dat ik vanuit mijn vakgebied en met deze leerstoel slechts een zeer beperkte bijdrage kan leveren aan de zoektocht naar de beste dokter. Kennis is slechts een eerste fundamentele voorwaarde voor een goede dokter. Een patiënt is geen cliënt die met de juiste informatie een weloverwogen keuze maakt en vervolgens zelf verantwoordelijk gehouden kan worden voor die keuze. “U heeft het zelf gekozen”, zijn de woorden van een slechte dokter. Als patiënt heb je behoefte aan begeleiding en steun. Als patiënt wil je geholpen worden bij de keuzes en de oplossingen voor de tegenslagen die de ziekte met zich meebrengt.<sup>12</sup> We hebben een omslag meegemaakt van autoritaire geneeskunde: van “doe dit maar, dat is goed voor je”, naar “kijkt u eens goed, dit zijn de mogelijkheden en eventuele consequenties, kijk maar zelf, het is uw keuze”, naar nu, in toenemende mate, gaat het zo “dit zijn de feiten, laten we eens samen kijken naar wat bij u past, en naar wat u nodig heeft”. Daar moet een dokter zijn tijd aan besteden, de kennis

en de feiten moeten als het ware vanzelf tot zijn beschikking staan zodat hij zich kan richten op de echte dokter-skills, het dokteren ...

### Slotwoord

Ik kom tot de afronding van mijn inaugurele rede. Ik heb u mijn visie geschetst op toegepast, klinisch onderzoek aan de hand van voorbeelden uit de transfusiegeneskunde. Kennis over diagnosticeren en werking en bijwerkingen van behandelingen wordt nu op een suboptimale manier vergaard, geïnterpreteerd en gebruikt. Tijd om daar iets aan te doen. Tot nog toe ging de aandacht vooral naar de vraag hoe we alle klinisch onderzoek kunnen verheffen tot het hoogste niveau van bewijs, namelijk de gerandomiseerde studie. Maar de aandacht zou meer moeten gaan naar leren uit de dagelijkse praktijk en de snelle accurate terugkoppeling van deze kennis naar de spreekkamer. Daarmee draagt het toegepast klinisch onderzoek bij aan het faciliteren van een belangrijke voorwaarde voor optimale zorg, namelijk kennis die de beste dokter ondersteunt. Ik weet niet waar de beste dokter is. Ik weet wel hoe we er kunnen komen. Door te investeren in *learning-based medicine*.

### Dankwoord

Mijnheer de rector, zeer gewaardeerde toehoorders. Gaarne sluit ik mijn rede af met een dankwoord.

Het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ik ben u dankbaar voor het vertrouwen dat u in mij en mijn vakgebied hebt gesteld door mij op deze leerstoel te benoemen.

Op mijn tocht door de wetenschap die begon in 1993 in Rotterdam tot deze plaats in Leiden hebben vele collega's en vrienden een belangrijke rol gespeeld. Wees gerust, ik zal niet alle namen noemen. Wel wil ik ieder van jullie bijzonder bedanken voor de inspirerende samenwerking en het plezier dat we delen in wetenschappelijk onderzoek en onderwijs.

De raad van bestuur van Sanquin, in het bijzonder prof.dr. René van Lier aan het hoofd van Sanquin Research wil ik danken en complimenteren. De manier waarop Sanquin zich inzet voor kennisvermeerdering van bloedproducten zowel in de klinische als in de preklinisch fase is prijzenswaardig. Met de nieuwe strategie is Sanquin Research een bijzonder geschikte voedingsbodem voor florerend “bedside to bench” onderzoek.

Mijn dierbare collegae van de afdelingen Klinisch Transfusie Research en de Klinische Epidemiologie, dank voor jullie inzet voor het onderzoek en het onderwijs, maar bovenal voor de sfeer en het enthousiasme. Prof.dr. Jaap Jan Zwaginga, doctoren Marian van Kraaij, Rutger Middelburg, Leo van de Watering en Joost van Hilten, voortbouwend op het werk van onze grote voorgangers hooggeleerden Van Rood en Brand mogen wij de transfusiegeneeskunde in Nederland vormgeven. Het is een genot om dit met jullie te doen.

Kenmerkend voor de afdeling Klinische Epidemiologie van het LUMC is de gedeelde grote nieuwsgierigheid. Hooggeleerde Rosendaal, Vandenbroucke, Dekkers, Helmerhorst en Algra, collega-epidemiologen en promovendi, ik geniet van de ambitie van de afdeling, en hoop met jullie top-epidemiologie te kunnen blijven leveren. Datamanagers, onderzoeksverpleegkundigen, secretaresses, IT-ers, laboranten, en alle andere Sanquiners en LUMC-ers dank voor jullie enthousiasme en inzet. De hematologen, gynaecologen, thorax-chirurgen, kinderartsen, neonatologen, intensivisten, anesthesisten, orthopeden, en reumatologen van het LUMC en de andere Nederlandse ziekenhuizen dank ik voor hun collegialiteit en onmisbare bijdrage aan het transfusiegeneeskunde onderzoek.

Dames en heren, het voorrecht dat mij ten deel valt is groot. Een paar personen zijn uitzonderlijk bepalend geweest voor mijn weg naar deze leerstoel. Nico van Walree, nu longarts in Breda, stuurde me van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda naar de Epidemiologie in Rotterdam. Wat een geluk dat prof. dr. Rick Grobbee en prof.dr. Michiel Bots me lieten zien dat

klinische epidemiologie belangrijk en ontzettend interessant is. Prof.dr. Frits Rosendaal haalde me naar Leiden, dé plek in Nederland waar top-epidemiologie verweven is met zowel biomedisch onderzoek als patiëntenzorg. Bedankt Frits voor je betrokken, ferm en wijs leiderschap. Prof.dr. Ernest Briët voorzag een goede match tussen mij en Sanquin. Ernest, mijn dank is groot!

Promovendi, studenten, jullie zijn de toekomst; ik hoop als afdelingshoofd of promotor velen van jullie te mogen begeleiden, inspireren, en alle kansen te geven op een gelukkig heden en een mooie toekomst.

De laatste woorden van deze rede zijn voor het thuisfront. Jan en Peter, lieve stoere mannen van me, jullie zijn mijn grootste rijkdom. Olli, mijn rots in de branding, jouw liefde is het enige wat telt.

*Ik heb gezegd.*



## Bibliografie

- 1 Gouw SC, Van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Van Geet C, Kenet G, Mäkiperna A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, Van den Berg HM. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* **2013**; 368: 231-9.
- 2 Kessler CM, Iorio a. The Rodin (Research Of Determinants of INhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters. *Haemophilia* **2013**; 19: 351-4.
- 3 Franchini M, Mengoli C. RODIN and the pitfalls of observational studies. *Haemophilia* **2013**; 19: e315-6.
- 4 European Medicines Agency - Human medicines - Kogenate Bayer and Helixate NexGen [Internet]. [cited **2015 Jan 21**]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Kogenate\\_Bayer\\_and\\_Helixate\\_NexGen/human\\_referal\\_prac\\_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Kogenate_Bayer_and_Helixate_NexGen/human_referal_prac_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).
- 5 Van der Bom JG, Gouw SC, Rosendaal FR. Second-generation recombinant factor VIII and inhibitor risk: interpretation of RODIN study findings and implications for patients with haemophilia A. *Haemophilia* **2014**; 20: e171-e174.
- 6 Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CRM. Haemophilia UK, Doctors C. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A , 2000-2011. *Blood* **2015**; 124: 3389-98.
- 7 Calvez T, Virginie H, Milien V, Rothschild C, Roussel-Robert V, Vinciguerra IChristine, Goudemand J. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* **2014**; 124: 3398-409.
- 8 Porter ME, Teisberg EO. Redefining Health Care: Creating Value-based Competition on Results. 1st ed. Boston, MA: Harvard Business Review Press; **2006**.
- 9 Van den Bosch H. Elke dag is er één , maar kwaliteit is voorwaarde. *Med Contact (Bussum)* **2014**; 26: 1318-9.
- 10 Dorresteijn JN, Boekholdt SM, Van der Graaf Y, Kastelein JJP, LaRosa JC, Pedersen TR, DeMicco DA, Ridker PM, Cook NR, Visseren FLJ. High-dose statin therapy in patients with stable coronary artery disease: treating the right patients based on individualized prediction of treatment effect. *Circulation* **2013**; 127: 2485-93.
- 11 Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* **2001**; 134: 330-4.
- 12 Mol A. The Logic of Care: Health and the Problem of Patient Choice. *Medicine & Health Science*, editor. Routledge; **2008**.



Foto: Michiel Wijnbergh

- 1983-1991 Studie Geneeskunde aan de Universiteit Leiden
- 1996 Masters Klinische Epidemiologie aan het Netherlands Institute of Health Sciences, Erasmus Universiteit Rotterdam.
- 1997 Promotie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1997-2003 Klinisch epidemioloog Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 2003-heden Klinisch epidemioloog Leids Universitair Medisch Centrum
- 2004 Visiting professor Harvard Medical School, Boston MA
- 2008 Research scholar University of Washington, Seattle WA
- 2011-heden Hoofd Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin, Leiden
- 2013 Hoogleraar Klinische Epidemiologie in het bijzonder transfusiegeneskunde

Kennis over diagnosticeren en werking en bijwerkingen van behandelingen wordt nu op een suboptimale manier vergaard, geïnterpreteerd en gebruikt. De aandacht gaat te veel uit naar de vraag hoe we alle klinisch onderzoek kunnen verheffen tot het hoogste niveau van bewijs, namelijk de gerandomiseerde studie. Dit leidt tot vertraging van kennisvermeerdering en tot suboptimale gezondheidszorg. De aandacht zou meer moeten gaan naar het optimaliseren van leren uit de dagelijkse praktijk en de snelle accurate terugkoppeling van de vergaarde kennis naar de spreekkamer. Dat vergt een omslag in het denken over klinisch onderzoek en het ontwikkelen van nieuwe methodologie. Daarmee zal klinisch onderzoek meer en beter bijdragen aan een belangrijke voorwaarde voor goede zorg, namelijk bruikbare kennis over diagnostiek en prognose al dan niet met behandelingen.



Universiteit  
Leiden