

## University of Groningen

### **Twee weten meer dan één**

Kluin, Ph.M.; Kluin-Nelemans, J.C.

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Kluin, P. M., & Kluin-Nelemans, J. C. (2006). *Twee weten meer dan één*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## Twee weten meer dan één

Mijnheer de rector magnificus en leden van het college van bestuur, mijnheer de decaan, geachte leden van de raad van bestuur van het AZG, zeer geachte medewerkers van de afdeling Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, geachte aanwezigen.

Er zijn veel gezegden die gaan over twee mensen die iets samen hebben, en ze zijn niet allemaal even vleiend. Wat dacht u van: “Er is geen paar of 't lijkt op elkaar”, “twee handen op één buik” of erger, “folie à deux”.

Maakt u zich geen zorgen, we hebben afgestemd, “onze twee zielen hebben één gedachte”: ik en niet Hanneke zal het vandaag over roken hebben.

In deze oratie zal ik me beperken tot twee aspecten, patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek. Voor de insiders onder u: op de onderwijservaring van een Leidenaar zaten ze hier in Groningen in 2001 natuurlijk niet te wachten! Maar serieus, onderwijs is uiterst belangrijk, het is immers de bakermat van een betere gezondheidszorg, de beste investering in de toekomst. Afdelingen die niet investeren in onderwijs en opleiding komen later van de koude kermis thuis.

Natuurlijk wilt u wat meer informatie over het vak pathologie. Pathologie betekent ziekteleer, en in feite behelst het een zeer breed terrein waarbij alle kennis aan bod komt die bijdraagt aan het begrip van ziekten. Hieronder vallen *ziekteoorzaken*, denk aan het influenzavirus in het geval van griep, en de *ziektemechanismen* die zich op moleculair-, cellulair- of weefsel-niveau afspelen en die tot het uiteindelijke *ziektebeeld* leiden. Daarnaast worden in de pathologie de morfologische en chemische veranderingen beschreven die in een weefsel, orgaan of de gehele mens ten gevolge van de ziekte optreden. Kortom, in een goed pathologieboek vindt een student per ziekte steeds een stukje tekst over de oorzaak, de ziektemechanismen, de met het blote oog of met behulp van allerlei hulpmiddelen zoals het microscoop zichtbare en onzichtbare afwijkingen, en de erbij behorende klinische verschijnselen.

Velen van u zullen de patholoog associëren met het beoordelen van afwijkingen in overleden mensen, de *obductie pathologie*, of indien wat beter geïnformeerd met het microscoop, en daarmee met de microscopische beoordeling van organen, weefsels en losse cellen. Over de obductiepathologie wil ik het vandaag niet hebben, die is de laatste tijd al genoeg in de belangstelling geweest. Bovendien, de patholoog speelt vooral een cruciale rol in de diagnostiek van ziekten bij *levende* patiënten. Vrijwel elk bobbeltje dat door de huisarts of specialist bij u verwijderd wordt, zal door de patholoog beoordeeld worden. Hetzelfde geldt ook voor de situatie waarin er sprake is van een onbekende ziekte van bijvoorbeeld de huid, nier of een lymfeklier. Van deze organen kan een stukje, een zogenaamd biopt, worden afgenomen dat vervolgens aan de patholoog wordt aangeboden. De patholoog beoordeelt daarin om welke afwijking het gaat, hoe ernstig deze is en indien mogelijk ook of de afwijking in zijn geheel verwijderd is. Om u een indruk te geven: ons huidig team van 10 pathologen en 7 pathologen in opleiding ziet per jaar 30.000 histologische en 18.500 cytologische preparaten en verricht daarnaast nog 425 obducties voor het AZG en de ziekenhuizen in Emmen en Assen. In ongeveer 3500 gevallen zijn bovendien additionele verrichtingen noodzakelijk, waarover zo dadelijk meer.

In zekere zin is onze diagnostiek een vorm van determineren, niet anders dan u vroeger deed met bloemetjes en blaadjes, de botanie. U moest bepaalde kenmerken leren herkennen, en kon daarmee planten indelen in families en ze ook individueel benoemen. Maar in de botanie is het anno 2002 niet gebleven bij dit op het oog determineren, immers

we weten inmiddels door de toepassing van moderne technieken dat we met alleen kijken veel fouten maakten. Planten die heel erg op elkaar lijken blijken niets met elkaar te maken te hebben, en andere planten die nauwelijks op elkaar lijken blijken juist tot één familie te behoren. De hulpmiddelen die de patholoog anno 2002 terzijde staan om afwijkingen te benoemen en te rubriceren zijn ook niet meer beperkt tot de visuele herkenning met het oog of microscoop. Dit kunnen extra kleuringen zijn die bijvoorbeeld bepaalde weefselbestanddelen zoals zetmeel beter zichtbaar maken maar ook veel specifiekere bepalingen, zoals de reeds door de vorige spreker genoemde immunotypering waarmee specifieke eiwitten in of op cellen zichtbaar gemaakt kunnen worden.

De laatste 10 jaar is er een nieuwe vorm van diagnostiek bijgekomen: de moleculaire diagnostiek. Moleculaire diagnostiek betreft met name het aantonen van kwalitatieve of kwantitatieve veranderingen in het DNA en RNA. DNA is de materie in de celkern die codeert voor onze eiwitten, en is bovendien de drager van ons erfelijke materiaal. Om van DNA een eiwit te maken is er een tussenstap nodig, het RNA. Eiwitveranderingen zijn vaak heel subtiel en lang niet altijd met het bovengenoemde eiwit onderzoek op te sporen; ze kunnen bestaan uit de verandering van één aminozuur, de kleinste bouwstenen van een eiwit. In de praktijk blijkt het nu vaak veel gemakkelijker om de verandering in het DNA of RNA dat voor het foute eiwit codeert, te onderzoeken dan de verandering in het eiwit zelf. Vandaar dat de moleculaire pathologie een steeds belangrijker plaats in onze diagnostiek inneemt.

Er is ook een principiële reden waarom de moleculaire pathologie zo belangrijk is en zal worden, en dat is omdat de classificatie van ziekten in de pathologie steeds meer op de oorzaak en minder op de morfologie, het fenotype gebaseerd is. En aangezien zeker bij kanker veel oorzaken te herleiden zijn tot veranderingen in het DNA (die weliswaar vaak door uitwendige schadelijke stoffen zoals sigarettenrook zijn veroorzaakt) is het niet onlogisch om naar die specifieke DNA afwijkingen op zoek te gaan.

Sigarettenrook, zei ik, maakt u zich niet ongerust, ik kom er op terug!

Terug naar de basis van de pathologie, de botanie, uw herbarium. Net als het plantenrijk, kent de pathologie en daarin ook de pathologie van kanker, een ongelofelijke verscheidenheid aan vormen. Niemand heeft ze ooit opgeteld, maar er zijn tienduizenden ziekten en duizenden vormen van kanker. Om u een voorbeeld te geven: alleen al voor het microscopisch herkennen en determineren van de meeste goed- en kwaadaardige tumoren, heb in mijn boekenkast een standaardwerk, de zogenaamde AFIP atlanten staan met een ruglengte van ongeveer één meter.

Hoe zit het dan met mijn eigen terrein, de hematopathologie, dat wil zeggen de pathologie van beenmerg en lymfoïde organen zoals de lymfeklieren? Anno 2002 onderscheidt de zogenaamde WHO classificatie ongeveer 45 verschillende vormen van lymfeklierkanker, de maligne lymfomen, de vanmiddag al eerder genoemde ziekte van Hodgkin en de Non-Hodgkin lymfomen. Nu komen deze maligne lymfomen vrij veel voor, per jaar krijgen ongeveer 170 op de miljoen inwoners een maligne lymfoom. Maar verplaatst u zich eens in de positie van de patholoog: met ongeveer 17 pathologen per miljoen inwoners, betekent dit dat elke patholoog jaarlijks niet meer dan 10 nieuwe gevallen ziet, dus veel minder dan één van elke soort per jaar. Dat is natuurlijk erg weinig om ervaring mee op te bouwen. Een zelfde verhaal kan ik houden voor andere tumoren zoals die van de botten en weke delen.

Niet alleen het aantal vormen van kanker dat we kunnen onderscheiden neemt toe, ook het aantal behandelingsmogelijkheden van kanker is toegenomen, de behandeling is veel meer dan voorheen toegesneden op de biologie van de tumor en op de individuele eigenschappen van de patiënt. Dat vereist ook van de patholoog een andere expertise dan alleen de kunst van het determineren. Een patholoog moet ten eerste als het ware de biologie van een tumor begrijpen en daaruit een voorspelling proberen te doen over het gedrag bij de patiënt. Dat

vereist kennis van celbiologie en moleculaire biologie. Ten tweede moet de patholoog ook voldoende affiniteit met de kliniek hebben. Dat vereist een continue interactie met de kliniek, en u weet hoe ik dat persoonlijk heb opgelost.

Mijn stelling is dan ook: geen één oncologisch georiënteerde patholoog beheerst alle finesses van het gehele gebied van de pathologie van kanker. In andere woorden: "ken u zelve" waaruit logischer wijze volgt "twee weten meer dan één". Inderdaad werken pathologen gelukkig steeds meer in groepsverband, de helft van de 59 praktijken in Nederland bestaat inmiddels uit een team van 4 of meer pathologen. In groepen kan men immers kennis verdelen: de echt veel voorkomende pathologie, zeg 80%, moet iedereen beheersen, en wat betreft de overige 20 % leggen één of meerdere pathologen zich toe op de verschillende onderdelen van het vak, bijvoorbeeld de huidpathologie, nierpathologie of hematopathologie. Als men een beetje ruim in de staf zit kan men zelfs zorgen dat elk aandachtsgebied dubbel gedekt is, zodat de kwaliteit van de diagnostiek ook bij ziekte en vakantie gegarandeerd is.

De ervaring leert echter dat deze subspecialisatie ook in grote praktijken helaas toch maar ten dele gerealiseerd wordt. Hoe komt dat? Mijns inziens heeft dit naast logistieke oorzaken, ook te maken met de geringe differentiatie die we in de opleiding tot patholoog aanbrengen.

Daarmee ben ik terechtgekomen op het binnen de Nederlands pathologie zeer gevoelige liggende onderwerp van super- of deelspecialisatie en de herbezinning op de opleiding tot patholoog. Laat ik vooropstellen: er zijn terecht grote bezwaren tegen superspecialisatie binnen de pathologie, als dit zou leiden tot afzondering en exclusiviteit zoals het vroeger voor de neuropathologie het geval was. Een dergelijk obsoleet systeem leidt tot isolationisme: één expert weet alles en de anderen niets. Die expert haalt bovendien alle krenten uit de pap, en dus wordt de pap voor de andere collegae nogal smakeloos. Het concentreren van specialistische kennis bij één collega is bovendien ook gevaarlijk, immers als die collega verdwijnt of ziek wordt, valt er een gat.

Mijn voorstel, laat ik de knuppel toch maar in het hoenderhok gooien, zou zijn om de huidige opleiding tot algemeen patholoog terug te brengen van de huidige 5 jaar tot 3.5 of 4 jaar. Met wat meer systematiek in de opleiding is dat zeer wel mogelijk. De resterende 1 tot 1.5 jaar kan besteed worden aan tenminste twee stages of fellowships in deelgebieden van de pathologie, bijvoorbeeld de cytologie, nierpathologie, hematopathologie of moleculaire pathologie. Deze stages kunnen alleen doorlopen worden in daartoe goed uitgeruste centra met voldoende patiënten aanbod, een goede infrastructuur en excellente specialistische kennis. Als elke assistent na de 3.5 of 4 jaar algemene opleiding die voldoende is om het vak in de breedte uit te oefenen, tenminste twee van deze stages volgt, ontstaat er uiteindelijk een situatie waarbij er een beter evenwicht zal ontstaan tussen algemene en deelspecialistische kennis. Het krenten uit de pap wegpikken zal geen bedreiging meer zijn, immers iedereen heeft zijn eigen krenten. En voor elke praktijk zal dit betekenen: synergie, ofwel twee weten meer dan één.

Er is vanuit de optiek van de *diagnostiek* nog een argument om over te gaan naar een opleiding met bijzondere stages. Op dit moment zijn er in vrijwel alle ziekenhuizen in de diagnostiek op mijn vakgebied de hematopathologie duidelijke lacunes. Er zijn nauwelijks goede hematologen, klinisch chemici en pathologen die het gehele vak van de hematologische diagnostiek inclusief de cellulaire beoordeling van bloed en beenmerg en de immunologische typering met behulp van flowcytometrie beheersen. De vorige spreekster heeft hierover al gesproken, maar de opletende luisteraar weet dat ik hier in mijn vorige oratie in 1996 in Leiden al aandacht aan heb besteed. Ik kan u zeggen, en dat is dan een eufemisme, de situatie na 1996 is niet verbeterd. Hetzelfde geldt nu, anno 2002, ook voor de moleculaire diagnostiek: pathologen en andere specialisten worden niet of onvoldoende opgeleid in de moleculaire diagnostiek. Het zou zeer voor de hand liggen als deze lacunes

binnen ons vakgebied, de pathologie worden opgevuld. Naast verdieping houdt mijn voorstel dus tevens een verruiming van het vak pathologie in, met de mogelijkheid om op te duur ook meer pathologen aan te stellen. Mijn visie betekent overigens niet een pertinent alleenrecht voor de patholoog, ik kan mij voorstellen dat ook anderen zoals hematologen, klinisch chemici en genetici participeren in dergelijke fellowships.

Tenslotte is er nog een laatste element waarom ik pleit voor meer diepgang in de opleiding: het *wetenschappelijk onderzoek*. Op dit moment is éénderde van de 290 pathologen werkzaam in academische centra en het Nederlands Kanker Instituut en een groot deel van hen alsmede enkele pathologen in andere laboratoria verricht wetenschappelijk onderzoek. Research in de pathologie is meestal sterk orgaan gebonden, een patholoog is goed in een bepaalde vorm van diagnostiek, bijvoorbeeld maag-darmtumoren, en verricht ook research op dat gebied. Hij of zij werkt bijvoorbeeld aan de vraag: hoe ontstaat maagkanker, zijn er erfelijke vormen, zijn er eigenschappen die biologisch en klinisch relevant zijn, of zijn er samen met de chirurg verbeteringen mogelijk in het chirurgisch beleid, de beoordeling door de patholoog en klinische protocollering? De moderne patholoog-onderzoeker moet daarom verstand hebben van heel veel verschillende facetten zoals de moleculaire biologie, celbiologie en tumorimmunologie, maar ook van zuiver klinische aspecten. Helaas, de huidige patholoog in opleiding krijgt van dit alles slechts mondjesmaat wat mee, immers de huidige opleiding is vaak zo op morfologie gericht dat er nauwelijks ruimte is voor andere zaken. Nu ben ik er niet tegen dat we een heleboel goede, morfologische georiënteerde pathologen opleiden, maar enige uitbreiding van het palet zou de pathologie in Nederland veel kleurrijker en aantrekkelijker kunnen maken en is ook nodig als Nederland zowel op het gebied van de diagnostiek als het wetenschappelijk onderzoek haar partij wil blijven meeblijven.

Dames en Heren, hiermee ben ik aan het tweede onderwerp van deze rede gekomen, het wetenschappelijk onderzoek. Mijn leeropdracht is de oncologische pathologie. Wat doe ik daarin? In feite is mijn leeropdracht een onmogelijke. De oncologische pathologie omvat zoveel aspecten, zoveel ziekten, zoveel afwijkingen, zo'n complexe biologie, dat de universiteit eigenlijk 5 hoogleraren op dit gebied zou moeten benoemen. Daarom speel ik in de breedte een vooral coördinerende en faciliterende rol maar leg ik me inhoudelijk vooral toe op het gebied waarin ik me thuis voel, de hematopathologie, in het bijzonder de pathologie van de maligne lymfomen. Maar waarde stafgenoten en onderzoekers in de Pathologie en elders in het AZG: uiteraard zal ik graag meedenken over ander oncologisch wetenschappelijk onderzoek.

Op dit moment zit ik in de wetenschappelijke raad van de Nederlandse Kankerbestrijding, beter bekend onder de naam "het Koningin Wilhelmina Fonds" - een fonds dat overigens uw giften ruimschoots verdient, het bekostigt immers geschat 40-50% van al het wetenschappelijk kankeronderzoek in Nederland. In die raad hebben de raadsleden, regelmatig discussies over kankeronderzoek. In de raadsvergaderingen worden immers per jaar zo'n 200 nieuwe projectaanvragen besproken en deze variëren van "straight forward" projecten met fundamenteel onderzoek tot zeer complexe meer klinische georiënteerde programma subsidies. Dat geeft een aardig inzicht in wat er te koop is, en vooral hoe binnen- en buitenlandse collegae over ons kankeronderzoek denken. Wat is goed en kansrijk wetenschappelijk kankeronderzoek? Wat zijn de condities waaronder het onderzoek, ook in Groningen, maximaal tot bloei kan komen?

Om dit beter te begrijpen moet ik u uitleggen dat er verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek zijn. Ik onderscheid hier de vier volgende categorieën: fundamenteel onderzoek, klinisch-pathologisch onderzoek, translationeel onderzoek en puur klinisch onderzoek.

*Fundamenteel* oncologisch onderzoek is onderzoek waarin bijvoorbeeld de functie van een pas ontdekt gen of eiwit en de mogelijke betekenis in de ontwikkeling van kanker wordt uitgezocht, dat kan zijn in de reageerbuis of in proefdiermodellen

*Klinisch-pathologisch* onderzoek is onderzoek waarbij bijvoorbeeld een serie tumoren wordt onderzocht op afwijkingen van een recent met kanker in verband gebracht gen, en waarbij gekeken wordt of afwijkingen voor de classificatie of voor de prognose van de patiënt van belang zijn.

*Translationeel* onderzoek gaat een stap verder en is onderzoek waarbij onderzocht wordt of een geheel nieuwe test of therapie die tot nu toe alleen in de reageerbuis of in proefdieren bruikbaar leek te zijn kan worden vertaald naar een nieuwe therapievorm bij de mens. Hierbij kunt u denken aan nieuwe vormen van gentherapie.

Tenslotte het *zuiver klinisch* onderzoek is onderzoek waarbij bijvoorbeeld een nieuw celdodend middel in fase 1, 2 of 3 studies wordt uitgetest.

Wat zijn nu de randvoorwaarden voor deze vier verschillende vormen van onderzoek?

De drijfveer voor *fundamenteel onderzoek* is vaak slechts een gezonde, of zo u wilt ongezonde, nieuwsgierigheid “naar het hoe en waarom” van een ziekte. Wat hiervoor nodig is, zijn goede faciliteiten waarbij zowel kennis als apparatuur ruim en sterk geconcentreerd aanwezig zijn. Hoe dichter de mensen bij elkaar zitten en meer ze bij elkaar kunnen binnenlopen, hoe beter. Daarbij moet er een competitieve maar open atmosfeer zijn. In een dergelijke omgeving moeten jonge onderzoekers met nieuwe ideeën ook een kans krijgen en kan een kleine onderzoeksgroep heel veel bereiken. Niet te veel regelgeving van onderzoekscholen of instituten, niet te veel bemoeienis van managers, zelfs niet van mensen zoals mij. De kwaliteit van fundamenteel onderzoek is overigens af te leiden uit de kwaliteit van de publicaties en minder uit het aantal publicaties of het aantal geproduceerde proefschriften.

Bij het *klinisch-pathologisch* onderzoek ligt het anders: hier is samenwerking nodig tussen bovengenoemde fundamenteel onderzoek waar nieuwe ideeën ontstaan of nieuwe technieken ontwikkeld worden en de kliniek, waarbij de pathologie heel vaak een duidelijke brugfunctie vervult, met name omdat de patholoog de diagnoses stelt en het meeste afweet van de te onderzoeken tumoren. Ook medische statistiek is hierbij vaak onmisbaar. U begrijpt het al: hier geldt in sterke mate: twee weten meer dan één.

Hoe zit het met het *translationeel* onderzoek? Hier speelt samenwerking zo mogelijk een nog belangrijkere rol: immers hier gaat het om een langdurige, intensieve en tweezijdige interactie tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. Het is dan ook begrijpelijk dat dit kwetsbare en vaak dure onderzoek in ons kleine Nederland niet gemakkelijk van de grond komt.

Tenslotte, het zuiver *klinisch* onderzoek. De vorige spreekster heeft hier al langdurig bij stilgestaan, en het hoeft geen betoog dat ook hier de samenwerking tussen velen waaronder de patholoog een belangrijke rol speelt.

Alle vier de vormen van onderzoek kunnen excellent en ook maatschappelijk gezien baanbrekend zijn, maar de voorwaarden om het onderzoek werkelijk te laten gedijen zijn voor alle vier vormen erg verschillend. Hier in Groningen zullen we in het in oprichting zijnde Oncologisch Centrum aan dit aspect, het faciliteren van de verschillende vormen van onderzoek, veel aandacht moeten besteden. Daarbij zullen we vooral ook moeten kijken naar het fundamenteel onderzoek, juist omdat dit onderzoek, hoe onduidelijk dit soms ook voor de gemiddelde Nederlander is, de goudmijn is waaruit de andere vormen van onderzoek en uiteindelijk ook de patiëntenzorg moet putten. Een mijns inziens uitstekende stap op weg is het door de huidige decaan geïntroduceerde MD-PhD programma, immers doordat er weer meer medici zien hoe leuk de combinatie van geneeskunde en

wetenschappelijk onderzoek is, zullen er meer artsen belangstelling houden voor deze tak van sport. Bovendien hoop ik natuurlijk dat ook meer artsen gaan inzien hoe leuk en nuttig ons vak, de pathologie is, een vak dat in de laatste jaren van de artsenopleiding tijdens de co-assistentenschappen nogal eens vergeten wordt.

Nog iets over de tweede categorie, het door mij “klinisch-pathologisch onderzoek” genoemde type. Veel pathologen waaronder ikzelf verrichten vooral dit type onderzoek. Soms lijkt het een beetje gemakzuchtig, immers een andere onderzoeker heeft in een proefdier of reageerbuis iets interessants gevonden en vervolgens gaat de patholoog dit “nieuwttje” snel even op een serie tumoren testen. Desalniettemin, dit type onderzoek kan zeer intrigerend zijn en wel degelijk leiden tot nieuwe belangrijke bevindingen, bijvoorbeeld een beter inzicht in het gedrag van tumoren of een verbetering in de classificatie. Onder andere ons eigen onderzoek aan het mantelcel lymfoom met de betrokkenheid van de chromosomale translocatie tussen chromosoom 11 en 14 en de betrokkenheid van het cycline D1 gen, reken ik hiertoe.

Anderzijds, helaas, vaak leidt dit type onderzoek niet tot wereldschokkende resultaten maar slechts tot een zoveelste prognostische factor, al of niet na enige statistische “data massage” significant te krijgen met een marginaal betrouwbaarheidsinterval. Bovendien, heel veel van dergelijke resultaten worden in een testserie verkregen maar nooit bevestigd in een prospectieve validatiestudie. Cynisch gezegd, de resultaten leveren weliswaar een artikel op, maar geen resultaten waar de patiënt of de dokter iets aan heeft.

Er zijn talrijke voorbeelden van dergelijke studies waarbij een belangrijke prognostische betekenis voor een bepaalde marker geclaimd wordt, maar vervolgens niet bevestigd kan worden. Een aansprekend voorbeeld wil ik u voorleggen: op dit moment wordt erg veel aandacht besteed aan het zogenaamde DNA micro-array onderzoek, ook wel DNA-chip onderzoek genoemd, waarbij men kijkt of de expressie van genen in kanker iets zegt over de biologie van de ziekte en de prognose van de patiënt. Het gaat hier om een zeer krachtige nieuwe techniek waarmee het straks mogelijk is om in één tumor de expressie van alle bekende, tenminste 30.000 tot 70.000 genen te meten. Het is een ware hype en sommige moleculair-biologen menen zelfs dat deze zogenaamde “tumor-profiling” de patholoog en zijn microscoop geheel overbodig zal maken. Op congressen laat menig spreker dan ook de fraaie kleurenplaatjes zien van de studie van Alizadeh uit Nature in 2000, waarbij hij aantoonde dat er in het meest voorkomende Non-Hodgkin lymfoom, het reeds door de vorige spreekster genoemde grootcellige B cel lymfoom, twee groepen met verschillend genexpressie patroon te onderscheiden zijn, en dat dit gepaard ging met een groot verschil in overleving voor de patiënten. Inderdaad een prachtige techniek waarmee we veel te weten zullen komen over de biologie van tumoren. Maar op het klinische deel van de erg kleine studie was het een en ander af te dingen en nu lijkt het er gezien een recente vergelijkbare studie in Nature Medicine op, dat de prognostische betekenis niet zomaar reproduceerbaar is. Het is jammer maar ook heel begrijpelijk dat we, net als bij de introductie van een nieuw geneesmiddel, vaak te enthousiast zijn bij de introductie van een nieuwe techniek. Immers ook wij pathologen willen zo graag bijdragen aan het heil van de patiënt. Persoonlijk verwacht ik veel meer van de toepassing van deze technologie in het celbiologisch of farmacologisch onderzoek, bijvoorbeeld om te onderzoeken of een nieuw geneesmiddel toxisch is voor de lever.

“Wat hoopt Kluin dan met zijn oncologische onderzoeksgroep te gaan bestuderen?” zult u zich afvragen. In mijn zeer korte antwoord beperk ik me hier dan tot het onderzoek aan maligne lymfomen. Ik voorzie een verdere opbloei van ons fundamenteel moleculair genetisch en klinisch-pathologisch onderzoek. Hierbij denk ik aan een voortzetting van ons moleculair-genetisch onderzoek naar chromosomale afwijkingen en de onderliggende mechanismen en implementatie van de door ons ontwikkelde testen in de diagnostiek. Ook denk ik aan verdere uitbouw van ons moleculair onderzoek van genetische afwijkingen in het HLA gebied

in lymfomen en nieuw moleculair onderzoek op basis van nieuwe ideeën die voortkomen uit zuiver fundamenteel of juist meer klinisch onderzoek.

Dames en heren, ik heb beloofd op één bepaald onderwerp terug te komen. Mijn leeropdracht is de oncologische pathologie. Daarbij is het ook de bedoeling van een patholoog om patiënten beter en niet zieker te maken. Dat niet iedereen er zo over denkt moge blijken uit een bezoekje van een groot Amerikaans advocatenkantoor eind 1999 dat mij namens de firma Philip Morris trachtte te verleiden om mij in te zetten voor de tabaksindustrie.

In het jaar 2000 produceerde Nederland 116 miljard sigaretten en shags per jaar, ruim driemaal zo veel als alle Nederlanders bij elkaar roken, de rest was voor de export. Alleen al de rokende Nederlander leverde de Nederlandse staat 1.6 miljard Euro aan accijns op, terwijl zegge en schrijve minder dan éénvijfhonderste deel hiervan, 2.3 miljoen Euro door de Nederlandse staat werd aangewend voor voorlichting en preventie tegen het roken. Lachwekkend als u beseft dat de tabaksindustrie per jaar 50 miljoen Euro aan haar reclame besteedt. In Nederland sterven per jaar volgens de meest voorzichtige schattingen tenminste 23.000 mensen aan de directe gevolgen van roken, dat is de helft van alle 48.000 mensen die sterven aan longkanker, hart- en vaatziekten, chronische longziekten en andere ziekten die samenhangen met roken.

Sinds 1 januari 2001 heb ik een nieuwe start gemaakt in dit prachtige Groningen waarin ik zo nu en dan bij de goede windrichting de heerlijke geuren van Niemeyer's tabakfabriek opsnuif. Ik was aangenaam verrast door het schitterende ziekenhuis met daken die bij mooi weer automatische opengaan en zitkamerramen die open kunnen. Maar alles heeft een keerzijde lijkt het wel, nogal eens zie ik vanuit mijn raam een ander raam opengaan, niet omdat het zo bedompt is in het AZG, maar omdat artsen op werkkamers roken en ze even moeten luchten. Roken in een ziekenhuis is voor mij een onbegrijpelijk zaak. Een ziekenhuis heeft maatschappelijke verantwoordelijkheden die uitstijgen boven de wensen en gewoonten van de individuele medewerker. Een totaal rook verbod voor alle medewerkers, van hoog tot laag, hoe vervelend ook, hoort daarbij. Geen grapje waaronder "de een zijn dood is de ander zijn brood" hoe leuk ook speciaal voor de patholoog bedoeld, kan dit vergoelijken.

Dames en heren, na deze vermanende woorden wil ik een aantal mensen danken.

Allereerst de rector magnificus en het College van Bestuur van de Universiteit, het Faculteitsbestuur en in het bijzonder de decaan van de faculteit. Daarnaast de Raad van Bestuur van het AZG. In korte tijd heb ik de korte lijnen naar beide instanties en hun werkelijke interesse in het wel en wee van onze afdeling zeer leren waarderen.

Het kan niet anders, een bijzondere plaats in mijn gedachten heeft de sectie Pathologie met de stafleden, assistenten, analisten, secretaresses en alle anderen. Een hard en in goede sfeer werkend team, recent nog expliciet vermeld tijdens laboratorium en opleiding visitaties. In het bijzonder wil ik het dagelijks bestuur met Wim Timens en Richard Jacobs noemen en Harry Hollema, plaatsvervangend opleider.

Beste Anke van de Berg, Ed Schuuring, AIOs, postdocs en analisten van de oncologische onderzoeksgroep, beste ex-groepsgenoten, en vooral ook beste achterblijvers in Leiden en Amsterdam: jullie zijn mijn continue inspiratiebron en vergeef me dat ik de afgelopen tijd veel te weinig aandacht voor jullie had.

Waarde stafleden van de Laboratoriumgeneeskunde. Sinds november 2001 hebben jullie lief en vooral nogal wat leed met mij gedeeld, maar ik ben erg blij dat we nu samen met Bob van Dijk en Ben Stegeman van het Laboratoriumcentrum aan een betere toekomst kunnen gaan bouwen.



Ook wil ik de collegae van de sectie Medische Biologie en afdelingen Hematologie, Oncologie, Kindergeneeskunde en Medische Genetica, mijn collega pathologen uit de regio Noord alsmede het Integraal Kankercentrum Noord, niet vergeten.

Een speciaal plekje bewaar ik voor mijn ex collegae uit Utrecht en Leiden, allereerst mijn opleiders de professoren Bras en Jan van Unnik in Utrecht. Heel bijzonder is natuurlijk de verbondenheid met de Groningse school van de pathologie, waarbij ik helemaal in het begin in 1983 Sibrand Poppema, en vervolgens in Leiden Flip Hoedemaeker en Jan Weening en later vooral Gertjan Fleuren van nabij heb mogen meemaken.

Tenslotte, blijft niet onvermeld mijn hechte familie waaronder mijn moeder die hier wegens ziekte helaas niet kan zijn, en helemaal tenslotte sinds vele jaren al, mijn steun en toeverlaat, Hanneke.

Ik dank u voor uw aandacht.

Mijnheer de rector magnificus, mijnheer de decaan van de faculteit der Medische Wetenschappen, geachte leden van de Raad van Bestuur van het AZG, zeer geachte aanwezigen.

Twee weten meer dan één.

Wat een voor de hand liggende titel; u mag ons gerust gebrek aan originaliteit verwijten. Natuurlijk biedt het enorm veel voordelen voor het vak, als een hematoloog getrouwd is met een hematopatholoog. Immers, meestal is de patholoog voor de hematoloog de belangrijkste andere specialist waar hij dagelijks mee te maken heeft. Ik kan u deze combinatie dan ook van harte aanbevelen, maar U, hier in de zaal, kunt daar waarschijnlijk niet zo veel mee. De meeste hematologen hier zijn al getrouwd, en er zullen bovendien niet veel huwbare hematopathologen beschikbaar zijn.

**Twee weten meer dan één** is echter voor de hematologie toepasbaar op veel meer onderwerpen dan de pathologie. Met deze titel wil ik benadrukken dat door samenwerking het resultaat niet de som van de kennis van twee of meerdere individuen, groepen, vult u zelf maar in, is, maar dat samenwerking meestal versterkend werkt, en dat er zonder samenwerking ernstige fouten gemaakt kunnen worden.

Ik geef eerst een korte inleiding over het vakgebied hematologie. Daarna bespreek ik een aantal vormen van samenwerking met u: samenwerking binnen de laboratoriumdiagnostiek, binnen de wetenschap, binnen klinische trials, en tenslotte samenwerking met de industrie.

### **Inleiding**

Het vakgebied Hematologie, de leer der bloedziekten, bestrijkt een groot traject binnen de Interne Geneeskunde. Het omvat kwaadaardige en goedaardige aandoeningen. Een gemiddelde hematoloog heeft in de eerste plaats te maken met patiënten met kwaadaardige bloedziekten, zoals lymfklierkanker (de Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen), en bloedkanker, de leukemieën. Het veelzijdige van het vak Hematologie is, dat een hematoloog ook vele niet kwaadaardige bloedziekten kan behandelen. Meestal gaat het daarbij om ziekten met een tekort aan bloedcellen of stollingsfactoren.

Bloed bestaat uit drie belangrijke elementen, rode cellen (de erythrocyten, een tekort resulteert in bloedarmoede), witte cellen (de leukocyten, deze spelen een grote rol in de afweer en als ze kwaadaardig worden ontstaat leukemie of lymfklierkanker) en bloedplaatjes (de trombocyten). De trombocyten spelen samen met stollingsfactoren de hoofdrol in de bloedstolling. Wanneer er stoornissen zijn in de bloedstolling, ontstaan er ernstige bloedingen, of het omgekeerde, verhoogde stollingsneiging, trombose. Hoewel in sommige faculteiten het onderdeel hemostase (leer van de bloedstolling) is afgesplitst van de hematologie, is dit in Groningen gelukkig niet het geval. Sterker nog, percentueel (afgemeten aan het aantal patiënten, publicaties en promoties, neemt de hemostase binnen onze afdeling onder leiding van Jan van der Meer een prominente plaats in.

Een nieuwe ontwikkeling waar de stolling mee te maken krijgt bevindt zich op het vlak van de **Vasculaire Geneeskunde**. Dit is een nieuw vakgebied dat zich overal tussen bevindt, en raakvlakken heeft met de Interne Geneeskunde, de neurologie, de vaatchirurgie, en natuurlijk de hemostase, wanneer het trombose betreft. Vasculaire geneeskunde is bij uitstek een vakgebied dat winst boekt bij een multidisciplinaire benadering. De Groninger formule is, denk ik, daarom heel goed, waarbij vanuit de hematologie en hemostase input in de Vasculaire Geneeskunde en het nieuwe Vaatcentrum gegarandeerd wordt. Twee weten immers meer dan één.

### **Laboratoriumdiagnostiek**

Twee weten meer dan één geldt zonder meer voor de samenwerking tussen hematoloog en laboratorium. En dan doel ik niet alleen op het laboratorium voor Pathologie, maar ook op het klinisch hematologisch laboratorium. Misschien nog wel het meest van alle internisten kan een Hematoloog nu eenmaal niet zonder een goed laboratorium. Alle diagnostiek hangt er van af. Het gaat daarbij om de **celtellingen**, de **stolling**, de **morfologie**, waarbij bloed en beenmerguitstrijkjes na kleuring

microscopisch beoordeeld worden, de **immunofenotypering** (waarbij cellen, gekleurd met een panel van verschillende antistoffen, geteld worden in de flowcytometer), **de cytogenetica** en soms ook de **moleculaire diagnostiek**.

Voor een correcte diagnose van de meeste maligniteiten is een interactie tussen deze onderdelen nodig om tot een uniforme diagnose of uitslag te komen. Helaas zijn in Nederland de verschillende laboratoria waarin dit onderzoek plaats vindt vaak fysiek gescheiden, soms zelfs in verschillende gebouwen. Meestal sturen de verschillende laboratoria aparte uitslagen naar de kliniek zonder deze onderling af te stemmen. Zij gaan er van uit dat de arts eventuele discrepanties wel naar waarde kan schatten. Ik kan u talloze voorbeelden laten zien hoe dit evident fout kan gaan, maar zou dan te gedetailleerd worden. Gelukkig is veel te voorkómen als de verschillende laboratoria samen met de hematoloog een structureel overlegstelsel hebben rond al hun uitslagen.

### **Kwaliteit**

Los van georganiseerde samenwerking, moet ook de kwaliteit van de laboratoria uitstekend zijn. Kwaliteitscontroles en certificeringsprocessen zijn daarbij een goed hulpmiddel. En daarbij gaat het niet om het hebben van veel papieren voorschriften. Het gaat om een infrastructuur waarbij de analisten voortdurend werken aan een proces van verbetering met behulp van audits, die ze liefst ook zelf uitvoeren. Ik heb gedurende de vele jaren dat ik op het Leidse CKHL gewerkt heb, van nabij meegemaakt hoe belangrijk, leerzaam, en vooral ook hoe leuk zo'n manier van werken kan zijn.

Het zal u niet verbazen dat ik het niet kan nalaten een pleidooi voor de morfologie te houden. Het is een onderdeel van het laboratorium dat nogal eens onderschat wordt, zelfs door hematologen. Er wordt soms gedacht dat morfologie ouderwets is, ingehaald door moderne kleuringen zoals b.v. de reeds genoemde immunofenotypering. Vergeten wordt dat een deel van de diagnostiek op ons vakgebied ook aandoeningen betreft, waar immunofenotypering helemaal geen plaats heeft. Denk eens aan de vele goedaardige afwijkingen.

Het lijkt of de kennis van morfologie afneemt in Nederland. We hebben vorig jaar een quiz gehouden tijdens de najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. **Een derde** van de aanwezige hematologen herkende van een dia een bepaald type leukemie niet, terwijl wij als organisatoren van te voren deze geselecteerd hadden als makkelijke binnenkomer. Voor de insiders: het betrof een promyelocytenleukemie vol met takkenbossen van auerstaven! De hematologen hier in deze zaal hadden natuurlijk allemaal **wel** het goede antwoord. Zij weten ook hoe belangrijk het voor het ziektebeeld is, dat dit snel herkend wordt.

Zelfs in de nieuwe WHO classificatie van acute myeloïde leukemie, waarin de genetica zo'n prominente rol heeft gekregen blijkt nog eens hoe belangrijk morfologie is: de aan- of afwezigheid van dysplastische kenmerken bijvoorbeeld wordt belangrijker voor de prognose dan het nummeren van een leukemie zoals vroeger gedaan werd volgens de FAB classificatie.

Ik pleit er dan ook voor dat bij de opleiding van hematologen morfologie een belangrijke plaats houdt, evenals kennis van de immunofenotypering. Ik ben erg blij met de grote betrokkenheid van de staf hier in Groningen bij de beenmergmorfologie. De frequente besprekingen tussen de diverse laboratoria o.l.v. Simon Daenen vanuit onze staf met Jan Smit en Eva van den Berg staan bovendien garant voor een uitstekende samenwerking.

### **Wetenschappelijk onderzoek**

Twee weten meer dan één geldt zeker voor wetenschappelijk onderzoek. Traditiegetrouw werken academische hematologen samen met niet-clinici, immunologen, moleculair biologen, stamcel specialisten, genetici, en vele anderen, waarbij zonder meer duidelijk is dat de één niet zonder de ander kan. De vele jaren dat ik in Leiden op de Experimentele Hematologie aan hairy cel leukemie en andere B cel maligniteiten heb gewerkt konden ook alleen maar zo productief zijn dankzij de inbreng van vele verschillende disciplines.

Juist door op een research hematologisch laboratorium basale wetenschappers intensief samen te laten werken met klinici versterken beiden elkaar. Vanuit de kliniek worden nieuwe ziektebeelden, en natuurlijk celmateriaal aangeboden, vanuit het laboratorium nieuwe muizen-modellen, cellijnen en nieuwe technieken. Van belang voor deze samenwerking is vanzelfsprekend de aanwezigheid van **bruggenbouwers**, een soort schapen met 5 poten: de schaarse hematologen die zoveel weten van kweken, immunologie, genetica, scheikunde en moleculaire biologie dat zij volwaardige gesprekpartners zijn, en de biologen die niet alleen maar alles van muizen weten, maar zich bijgeschoold hebben in de kennis van de kliniek. Als deze combinatie van mensen in een laboratorium goed werkt, is succes verzekerd. Ik prijs me dan ook uitermate gelukkig met de aanwezigheid van Edo Vellenga in onze staf, die behoort tot de weinige hematologen die op zeer hoog niveau basaal wetenschappelijk werk kunnen begeleiden.

Het is zorgelijk dat het de laatste jaren zo moeilijk is gebleken nieuwe jonge hematologen te vinden die een academische carrière ambiëren, en die zowel de kennis van kliniek als van b.v. de moleculaire biologie bij zich dragen. Wij zullen met veel energie moeten proberen jonge artsen te stimuleren deze weg op te willen gaan. Het nieuwe MD PhD programma van de Groningse medische faculteit is hierbij hopelijk een goede stap in de richting. Ik verheug me op de rol die ik hierbij mag spelen.

### **Archiveren en databases**

Ik wil nu graag iets zeggen over het belang van goed archiveren en het hebben van databases en weefselbanken.

Het vakgebied Hematologie heeft altijd voorop gelopen in het ontdekken van mechanismen van kanker, en het toepassen van nieuwe geneesmiddelen hiertegen. Ik denk dat dit niet alleen komt omdat hematologen zo bijzonder zijn, maar vooral omdat het weefsel dat bestudeerd en onderzocht moet worden zo makkelijk te verkrijgen is: wat buizen bloed of beenmerg zijn vaak al voldoende om miljarden kankercellen te verzamelen en te onderzoeken. Deze cellen kunnen makkelijk ingevroren worden en zijn opgeslagen in vloeibare stikstof onbeperkt houdbaar.

Dat invriezen en bewaren moeten we naar mijn mening dan ook zoveel mogelijk blijven doen. De Hemato-oncologiegroep van het IKW heeft laten zien hoe waardevol het is om jarenlang patiëntengegevens en materiaal te archiveren. Daar werden sinds de 80-er jaren alle patiënten met een non-Hodgkin's lymfoom, en sinds de 90-er jaren allen met een paraproteïne gedocumenteerd. Alleen al deze twee databestanden hebben gegevens voor 6 proefschriften opgeleverd en een veelvoud aan artikelen.

Goed gedocumenteerd materiaal biedt kansen om mee te doen aan nieuwe ontwikkelingen, zoals de techniek van DNA, cDNA en eiwitexpressie arrays. We kunnen nu proberen te begrijpen waarom ogenschijnlijk dezelfde lymfomen zich zo verschillend gedragen als we bijvoorbeeld jonge met oude patiënten vergelijken, of wanneer we naar de lokalisatie van een dergelijk lymfoom kijken: waarom heeft een grootcellig B-NHL van de huid een uitstekende prognose, terwijl een identiek ogend lymfoom van het centraal zenuwstelsel het veel slechter doet? Waarom recidiveert het ene lymfoom wel, en het andere niet?

Ik kan er niet genoeg voor pleiten dat er veel energie gestoken wordt in het aanleggen van databestanden. Het belangrijkste daarbij is een goed voorlichtingssysteem voor patiënten om van hen toestemming te verkrijgen overgebleven materiaal van bloed, beenmerg of lymfeklieren in te mogen vriezen voor later onderzoek. Daardoor kunnen cel- en weefselbanken van grote variëteiten aan maligniteiten aangelegd worden, gepaard aan goed gedocumenteerde klinische gegevens. De HOVON (een grote Nederlandse organisatie, waarover straks meer) kan hierin een belangrijke rol spelen. Daarbij is de tweede voorwaarde, dat dit materiaal én de gegevens onbeperkt bewaard blijven, en niet na 10-15 jaar vernietigd moeten worden, zoals nu nog gebeurt. Ik zal u straks aan een voorbeeld bij de ziekte van Hodgkin laten zien, dat het hierbij niet alleen gaat om toekomstig wetenschappelijk onderzoek, maar dat dit ook uitermate belangrijk is voor de directe "gewone" patiëntenzorg. De wetenschap en inzichten veranderen immers voortdurend. Neem bijvoorbeeld de lymfoomclassificaties van de tachtiger jaren: denk eens aan de Working Formulation met het

verfoeilijke laag-gradige, intermediair-gradige en hoog-gradige lymfoom. Deze classificatie blijkt niet meer bruikbaar. Voor de insiders: een intermediair-gradig lymfoom kan een mantelcellymfoom betreffen, met een mediane overleving van minder dan 3 jaar, of een anaplastisch large cel lymfoom met een overleving van meer dan 70% op de lange termijn. Het is duidelijk dat het onzin is om dit soort ziektebeelden te poolen in 1 groep. Dit betekent dus dat met nieuwe inzichten of nieuwe markers oude coupes opnieuw beoordeeld moeten worden. En dat materiaal moet dan dus ook bewaard zijn gebleven!

De voorgestelde “Code Goed Gebruik Lichaamsmateriaal” is bij dit archiveren een stap in de goede richting en schept hopelijk duidelijkheid richting ethici en gezondheidsjuristen, die de belangen van het individu mijns inziens soms te eenzijdig interpreteren, en daardoor belemmerend werken in de voortgang van de wetenschap en goede patiëntenzorg. Zo onderschrijf ik ook volledig de stelling van Te Meerman hier in Groningen, geformuleerd in Mediator, februari van dit jaar, dat bescherming van de privacy een belangrijk goed is, maar dat een individu zelden belang zal hebben bij vernietiging of het ongebruikt laten van restmateriaal.

Glaasje water drinken: Degenen onder u die mij al langer kennen zal het trouwens opgevallen zijn dat ik tot nu toe nog steeds niets over het roken heb gezegd! Maar ik had me voorgenomen vanmiddag n.l vooral aardige dingen te zeggen!

Het duidelijkste voorbeeld dat materiaal en patiëntengegevens lang bewaard moeten blijven is de ziekte van Hodgkin. Hier heeft de EORTC (de Europese Organisatie voor Research en Therapie van Kanker) een grote rol gespeeld. In de vijftiger jaren overleden nog meer dan 70-80% van de Hodgkin patiënten binnen 10 jaar. Inmiddels is dat stapsgewijs teruggebracht naar minder dan 10%. Echter, door deze patiëntengroep lang te vervolgen, werd duidelijk dat de genezen patiënten na zo'n 15-20 jaar een grotere sterfte vertoonden dan even oude leeftijdsgenoten. Zij ontwikkelden tweede maligniteiten, of hartinfarcten, waarbij statistisch aannemelijk gemaakt kon worden dat de therapie, 15-20 jaar tevoren gegeven, daarvoor verantwoordelijk was geweest. Deze gegevens kwamen aan het licht omdat aan drie voorwaarden was voldaan: a) de patiënten waren protocollair behandeld in trialverband, b) er waren goede databases, en c) er was levenslange follow-up.

De huidige Hodgkin patiënten profiteren van deze inzichten: de chemotherapie is aangepast, en de hoeveelheid radiotherapie en de grootte van de velden zijn drastisch gereduceerd. Dat neemt niet weg, dat ook de huidige therapie, voor welke ziekte dan ook, over vele jaren weer late bijwerkingen kan veroorzaken. Vandaar mijn pleidooi om door te gaan met patiënten protocollair te behandelen, liefst in fase III trials, hen levenslang te blijven vervolgen (en dus niet na 5 of 10 jaar uit de controle te ontslaan!), met daarnaast de garantie dat de gegevens goed bewaard blijven.

### **Klinisch wetenschappelijk onderzoek**

Dat brengt mij op het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Een vorm van onderzoek die niet vreselijk spectaculair wordt gevonden, en veel tijd en geduld vraagt van arts en patiënt: allereerst de uit de hand gelopen papierwinkel met de medisch ethische commissies, de belangrijke extra tijd voor goede patiëntenvoorlichting, en dan het feit dat oncologische trials vaak meerdere jaren duren. Maar dit is wel het type onderzoek dat gestadig, zij het vaak langzaam, vooruitgang brengt. Gelukkig zijn er af en toe ook weer grote sprongen, zoals de pentostatine of cladribine bij de hairy cel leukemie, of als meest recente voorbeeld het STI bij de chronisch myeloïde leukemie. Voor een academisch ziekenhuis hoort klinisch wetenschappelijk onderzoek een hoge prioriteit te hebben. Daarbij is een goede infrastructuur voor de afdelingen nodig, in de zin van computerondersteuning, hulp bij statistiek en epidemiologie, research nurses en datamanagement, om goede databestanden aan te kunnen leggen en te onderhouden. Ik vind het van het grootste belang dat wij als afdeling Hematologie en als IKN regio onze eigen behandelingsresultaten kunnen monitoren en toetsen aan wat gangbaar verwacht mag worden. Ik beschouw dit ook als een belangrijk onderdeel voor de kwaliteit van ons vakgebied. Het toekomstige nieuwe Oncologische Centrum kan hier ongetwijfeld een grote steun voor ons worden.

Het woord fase III trial is al gevallen. Nieuwe therapiemogelijkheden worden meestal in drie fases bij patiënten onderzocht: de fase I trial waarbij een nieuw middel uitsluitend onderzocht wordt op de bijwerkingen. Vervolgens wordt in een fase II trial aan een kleine groep patiënten het betreffende middel in de potentieel beste dosering aangeboden om te zien of het ook werkt. Het uiteindelijke bewijs echter, dat het nieuwe middel beter is dan wat tot dan gebruikelijk was, wordt in de fase III trial onderzocht: dan wordt door loting de helft van de patiënten de standaard behandeling aangeboden, en de andere helft de potentieel betere of minder schadelijke behandeling. Voor dit laatste type onderzoek zijn meestal enkele honderden patiënten nodig voordat met absolute zekerheid gezegd kan worden dat behandeling A echt beter is dan behandeling B. Het is duidelijk dat dit type onderzoek nooit door één centrum gedaan kan worden, en dat hier samenwerking binnen een infrastructuur voor nodig is.

In Nederland beschikken we sinds bijna 20 jaar over de HOVON groep (HOVON staat voor Hemato-oncologie van volwassenen in Nederland). De HOVON heeft kans gezien om niet alleen alle academische, maar juist ook veel niet academisch werkende hematologen en internisten mee te laten doen aan trials voor vrijwel alle hematologische maligniteiten. Inmiddels zijn al meer dan 50 trials uitgevoerd of nog bezig. Desalniettemin is zelfs de HOVON met zijn grote bereik in Nederland en een deel van België voor sommige ziekten nog steeds te klein om goede fase III trials uit te voeren. Ook hier is samenwerking de leuze, maar die vorm van samenwerking wordt wel eens beschouwd als een verlies van de eigen identiteit. Ik zou er voor willen pleiten, dat wij in Nederland – als de keuze zich voor doet – altijd kiezen voor een fase III trial, dan maar in een samenwerkingsverband met andere groepen (de EORTC, de Franse GELA, de Engelse BNLI, Zwitserse SAKK), en ons zo min mogelijk laten verleiden tot de soms makkelijkere fase II studies. Ook hier kunnen de patiënten en de patiëntenverenigingen een belangrijke rol spelen. Zoals in 1993 door Baum in de Lancet al werd gesteld, zouden het immers de patiënten zelf moeten zijn die verwachten en eisen dat ze een goede trial aangeboden krijgen. Ze weten immers dat hen dat betere kansen biedt, wanneer ze door een ervaren arts behandeld worden die zich houden moet aan de methoden van het gecontroleerde onderzoek.

Twee weten meer dan één geldt zeker ook voor de **samenwerking met de industrie**:

Dankzij de farmaceutische industrie is het therapeutisch arsenaal van de hematoloog enorm uitgebreid. Niet alleen nieuwe celdodende middelen, maar ook andere producten zoals groeifactoren, bv G-CSF of monoclonale antistoffen zoals anti-CD20 zijn belangrijke ontwikkelingen geweest die de therapiemogelijkheden geweldig hebben uitgebreid. Deze ontwikkelingen hebben de industrie veel geld gekost, en het is logisch dat dit gecompenseerd moet worden. Hier liggen dan ook de valkuilen op de loer. De industrie levert een enorme steun bij het sponsoren van wetenschappelijke congressen, georganiseerd door de beroepsverenigingen. Maar er zijn ook andere meetings: velen van ons worden regelmatig uitgenodigd als spreker of deelnemer op congressen en satellietsymposia, die georganiseerd worden door één firma, en waar één of meerdere van hun producten een centrale rol spelen: het is daarbij heel moeilijk om dan belangenverstremgeling uit te sluiten en er zeker van te zijn dat de gegevens aldaar gepresenteerd objectief zijn. Het ware beter als al dat geld – daaraan besteed – de HOVON of EORTC ten goede kwam als steun voor klinische trials.

Op een niveau hoger liggen de problemen bij het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Het is duidelijk dat industrie en hematoloog daarbij tot elkaar aangewezen zijn. De industrie ontwikkelt nieuwe geneesmiddelen, die vervolgens uitgetest moeten worden. De hematoloog wil het nieuwe product meestal graag uittesten, en daar ligt nog duidelijk het belang aan twee kanten. Maar ook hier is het goed regels in acht te nemen. De onderzoeker moet onafhankelijk blijven, en er voor waken dat de analyse van een uitgevoerd onderzoek met een product van betreffende firma **objectief** is. Per definitie is dit niet met zekerheid vast te stellen als de uiteindelijke analyse van een trial door de firma zelf plaats vindt. Helaas gebeurt dit type analyses nog steeds, vooral als de onderzoeker graag het nieuwe middel wil toepassen, en dit alleen kan doen via een design bedacht door de industrie, met ook de voorwaarde dat de industrie de data uiteindelijk zelf mag analyseren.

Ik zou er voor willen pleiten, dat wij als beroepsgroep niet meewerken aan phase III trials die wat dit betreft de toets der kritiek niet kunnen doorstaan. Gelukkig is vanuit de geneesmiddelenindustrie – ook door de nieuwe kwaliteitseisen van de medische tijdschriften – de gedragscode rond industrie-trials enorm verbeterd.

Het doen van patiënt-gebonden onderzoek kost geld. Ook hier springt de industrie vaak bij, met name wanneer één van hun producten meegenomen wordt in het te plannen design van een trial. Wederom ligt hier weer de valkuil op de loer. Wij moeten als hematologen zeer goed oppassen niet in de verleiding te komen, bij voorbaat al een trial te bedenken waar gebruik van b.v. een specifiek geneesmiddel sowieso financiële steun van de industrie garandeert. Twee oplossingen voor deze wederzijdse afhankelijkheid zou ik willen aandragen: Een aantal firma's zou in plaats van trial-gebonden steun grote onderzoeksgroepen, zoals bv in Nederland de HOVON, een jaarlijkse onderzoeksgrant moeten geven zonder restricties, maar nog veel beter: de Overheid en/of het KWF zou voldoende financiële steun moeten geven zodat wij onafhankelijk van de industrie goed trialgebonden onderzoek kunnen blijven doen. Het Ontwikkelingsgeneeskunde programma, nu opgevolgd door het NWO-ZON Doelmatigheidsprogramma is een stap in de goede richting, maar biedt nog veel te weinig mogelijkheden.

### **Onderwijs**

Natuurlijk wil ik iets zeggen over onderwijs, iets wat door het curriculum C2000 hier in Groningen zo'n vanzelfsprekend onderdeel van ons dagelijks werk is geworden dat ik het bijna zou vergeten. Als er één vakgebied is, dat zich leent voor onderwijs en kennisoverdracht om jonge artsen te motiveren, is het de Hematologie wel, en ik hoop dat onze afdeling daar veel kansen toe krijgt. Ik ben onder de indruk van het enthousiasme dat het onderwijsinstituut met de vele studenten uitstraalt en wil daar graag in participeren. Als alle eerstejaarsstudenten zo goed zijn als die in mijn eigen mentorgroep 10, dan gaat de Medische Faculteit Groningen een gouden toekomst tegemoet!

### **Nabije toekomst**

Hoe gaat de Groningse toekomst er voor de Hematologie uitzien? Samen met de vele IKN hematologen en internisten in deze grote regio, wordt 20% van de Nederlandse bevolking gecoverd, hetgeen ongekeerde mogelijkheden biedt. Onze afdeling beschikt over een uitstekende medische staf met toegewijde verpleging, secretariaat, medische registratiemedewerkers, researchnurses en vele promovendi en analisten. Een ieder is doordrongen van het belang klinisch onderzoek te doen. Het is verbazingwekkend wat op onze verpleegafdeling, polikliniek en dagcentrum mogelijk is, maar met het oog op de toekomst zullen we een oplossing moeten vinden voor de krappe bezetting en scholingsmogelijkheden van de betrokkenen.

Ik ben de Raad van Bestuur zeer dankbaar voor de mogelijkheid onze staf uit te mogen breiden met 2 stafleden, en hoop ook dat het zal lukken de personele bezetting van zowel de polikliniek als onze verpleegafdeling verder op sterkte te brengen.

Ik hoop ook dat het lukt toestemming te krijgen om te mogen starten met reguliere allogene stamceltransplantatie. Het is niet te verteren, dat het grote AZG met haar transplantatie-ervaring, en grote reikwijdte in Noord-Nederland, als enige academische ziekenhuis deze standaardbehandeling **niet** mag toepassen. Onze patiënten die vaak een sterk verhoogd risico op bloedingen en infecties hebben, moeten daarbij vele malen meer dan 200 km heen en weer reizen om bij het dichtstbijzijnde centrum te komen.

Vanuit mijn affiniteit met het laboratorium reken ik op nieuwe mogelijkheden binnen het Laboratorium Centrum, en weet me hierin gesteund door Simon Daenen.

Ik verheug me op de plannen om met de bloedbankorganisatie Sanquin een samenwerkingsverband op te starten, waarin Joost de Wolf, transfusie-expert bij uitstek, vanuit onze staf een centrale rol zal spelen. De geboden kansen om een hoogleraar aan te kunnen trekken op het gebied van experimentele transfusiegeneeskunde is geweldig en opent voor ons en het AZG vele mogelijkheden.

De krachtige onderzoekslijnen rond signaaltransductie van Edo Vellenga, en rond trombofilie van Jan van der Meer vormen een sterke pijler van onze afdeling.

Ik hoop dat het zal lukken, om samen met de pathologie, de oncologie, de radiotherapie, de immunologie, de bloedbank, de genetica, en de farmacie met hun ruime ervaring in genterapie, van Groningen een belangrijk centrum voor lymfoombehandeling te maken. Samen met Gustaaf van Imhoff in onze staf, een wandelende encyclopedie en lymfoomkenner bij uitstek, kunnen we in ieder geval een stevige basis leggen.

Tot slot een woord van dank.

Dank aan mijn beide ouders, die mij van jongs af aan stimuleerden me te ontwikkelen richting wetenschap, en nu gezegd zouden hebben, dat ze niet anders van me verwacht hadden,

Dank aan Philip met wie ik nu al bijna 35 jaar de liefde voor de medische wetenschap - en overigens nog vele andere zaken - deel,

Dank aan mijn oorspronkelijke opleiders de internisten Otger Meuwissen en Ed de Maat van het Antonius Ziekenhuis, toen nog in Utrecht. Zij hebben mij als eersten ingewijd in de hematologie, de beenmergdiagnostiek en de lymfomen.

Dank aan Roel Willemze en de rest van de Leidse Hematologie-staf en het CKHL, die mij 16 jaar lang in Leiden alle kansen hebben gegeven me te ontplooien, en aan Ed Noordijk samen met wie ik zoveel jaren - ook binnen de EORTC - patiënten met een maligne lymfoom heb mogen behandelen.

Dank en gelukwensen aan Professor Henk Nieweg, de eerste hoogleraar Hematologie in Nederland, die vandaag hier zijn tachtigste verjaardag viert en in wiens voetspoor ik mag treden.

Dank aan Rijk Gans, die als afdelingshoofd Interne Geneeskunde de hematologie zo veel kansen biedt.

Dank aan Liesbeth de Vries, die mij vanmiddag heeft ingeleid, en de andere stafleden van de oncologie met wie we secretariaat en gang zo prettig delen.

Dank aan de vele IKN collegae die mij vaak op zeer persoonlijke wijze ontvangen hebben.

Dank aan de Raad van Bestuur van het AZG en de Decaan van deze faculteit in het in mij gestelde vertrouwen,

en tenslotte vooral dank aan allen van de afdeling Hematologie die mij hier hebben verwelkomd, en met wie ik nog vele jaren alle nieuwe ontwikkelingen hoop mee te kunnen maken.

Ik heb gezegd.