

## University of Groningen

### Crossing borders

Nijkamp, P; Gorter, C.; Poot, J.

**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:*

1997

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

*Citation for published version (APA):*

Nijkamp, P., Gorter, C., & Poot, J. (1997). *Crossing borders*. Avebury.

#### 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.

## CROSSING BORDERS

Verkorte versie oratie Dr GJ Navis dd 2 oktober 2001

Bijzondere Leerstoel Experimentele Nefrologie, ingesteld door Nier Stichting Nederland

### *Het keren van het tij: preventie chronische nierinsufficiëntie*

Het aantal patiënten dat is aangewezen op enige vorm van nierfunctievervangende therapie groeit gestaag en wereldwijd – ondanks de substantiele verbetering in preventieve behandelingsmethoden in de afgelopen 15 jaar. Het keren van dit tij, de toename van het aantal patiënten dat aangewezen is op nierfunctievervangende therapie, is een van de belangrijkste uitdagingen voor de Nefrologie van de 21<sup>e</sup> eeuw. De huidige ontwikkelingen in het klinische en fundamentele onderzoek bieden daarvoor een hoopvol lange termijn perspectief.

### *Van medische wetenschap naar nut voor de patient: de arts-onderzoeker als onmisbare spil.*

Een blik op het historische partnerschap van medisch onderzoek en klinische praktijk leert, dat de tijd die verloopt tussen belangrijke ontdekkingen en het moment dat de patient er baat bij heeft, vaak zeer lang is: tientallen jaren is – ook nu nog - heel gewoon. In een analyse van de medische vooruitgang over de afgelopen tweehonderd jaar komen twee cruciale fenomenen naar voren: enerzijds het belang van gedegen wetenschappelijk onderzoek “for it’s own sake”, en anderzijds de afhankelijkheid van echte vooruitgang van een kritische massa aan kennis op vele verschillende fronten. Met een goede maar geïsoleerde mid-voor alléén win je geen wedstrijd.

De kritische massa aan kennis op verschillende fronten is nog nooit zo groot en zo divers geweest als nu. We zijn dus meer dan ooit in de gelegenheid om doorbraken in het fundamentele onderzoek snel hun weg te laten vinden naar de patient. In deze situatie ligt de potentiële winst niet alleen in het vergroten van de hoeveelheid fundamentele kennis, maar zeker zo veel (zo niet meer) in het effectief maken daarvan door bundeling en richting geven, gericht op integratie ervan in ons klinisch onderzoek en uiteindelijk ons klinisch handelen. Juist in die bundeling en integratie is de arts-onderzoeker een onmisbare spil en de natuurlijke parter van de fundamentele onderzoeker.

### *De briljante onderzoeker en de kritische massa*

In de 19<sup>e</sup> eeuw kwamen zowel de methode van klinisch-pathologische observatie als het pathofysiologisch onderzoek – het ontrafelen van de mechanismen van ziekte – tot grote bloei. De eerste beschrijving over het verband tussen hoge bloeddruk en nierschade, bijvoorbeeld, dateert uit 1836, wanneer Richard Bright (1789-1858) beschrijft dat een “harde pols” duidt op een ziekte die gepaard gaat met kleine harde nieren – zoals vastgesteld na het overlijden. Bovendien kende hij al het belang van eiwit in de urine: “I have never yet examined a body of patient dying of dropsy attended with coagulable urine in whom some obvious derangement was not discovered in the kidneys”.

Ondanks de snelle groei van kennis in die tijd bleef nut voor de patient echter vrijwel uit, hetgeen het ontbreken destijds van de noodzakelijke kritische massa illustreert. Bright kon – door het koken van urine – al wel eiwit in de urine aantonen, en ook het microscopisch onderzoek van nierweefsel was al mogelijk. Hij beschikte echter niet over een bloeddrukmeter, of over de mogelijkheid om nierfunctie te meten, en pas een eeuw na zijn dood kwamen de eerste bloeddrukverlagende medicijnen tot ontwikkeling.

De vooruitgang in behandelingsmogelijkheden komt in een stroomversnelling grofweg vanaf het midden van de 20<sup>e</sup> eeuw. In termen van kritische massa: het zijn dan vooral de ontwikkeling in de biochemie en in het geneesmiddelenonderzoek die dit mogelijk maken. Het werd mogelijk om routinematig de samenstelling van bloed en urine te meten, en er kwamen – eindelijk - werkzame geneesmiddelen ter beschikking. Daardoor kon, veel sneller dan eerder, de kennis uit klinische observatie en uit fysiologische experimenten worden vertaald naar klinisch nut. Aanvankelijk waren dat behandelingen met een direct en op individueel niveau duidelijk waarneembaar effect, zoals de ontwikkeling van insuline, van penicilline, en van bijvoorbeeld dialyse, zodat over de effectiviteit geen twijfel kon bestaan. Recenter is de vooruitgang op een niveau waarbij voor het individu de effecten minder direct zichtbaar zijn, namelijk de preventieve behandeling van langlopende aandoeningen. Dit betreft voornamelijk de zogenaamde ouderdomsaandoeningen, zoals hypertensie en atherosclerotisch hart-vaatliden, waarin zich gedurende een jarenlange asymptomatische fase progressieve orgaanschade ontwikkelt, en waarbij de patient pas klachten krijgt als die orgaanschade ver gevorderd is - in de levensfase die ook verder “met gebreken komt”. Ook chronische nierschade is, sterker dan vroeger, deel gaan uitmaken van het spectrum van ouderdomsziekten.

Op het gebied van preventie van chronisch progressieve nierschade is die vooruitgang de afgelopen 20 jaar groot geweest: zo weten we inmiddels dat in de nierpatient rigoureuze bloeddrukbehandeling, en vooral verlaging van proteinurie (eiwit in de urine) uitstekend kan beschermen tegen verdere nierschade. Toch groeit – deels als gevolg van de vergrijzing – het aantal patienten met eindstadium nierfalen nog steeds: ontwikkeling van betere behandelingsmogelijkheden is dan ook cruciaal.

*Op het breukvlak van eeuwen: van grootst gemene deler naar individu*

Bij preventieve behandeling is – zoals gezegd - de effectiviteit in de individuele patient vrijwel niet betrouwbaar vast te stellen. Methodologisch wordt daarom, al sinds introductie van het begrip *Clinical Trial* door Bradford Hill in 1931, vertrouwd op de macht van het getal. Is het resultaat in patientengroep A statistisch verschillend van dat in controle-groep B ? Ofwel: is er effect op de grootst gemene deler? De ontwikkeling van de methodiek van de clinical trial, en haar bijbehorende statistische analyse is dan ook een essentieel element van de kritische massa die de zojuist geschetste vooruitgang mogelijk maakte. Vandenbroucke karakteriseert om die reden de 20<sup>e</sup> eeuw als de eeuw van “*the ascendancy of numerical reasoning*”: de eeuw van de macht van het getal.

Nu, aan het begin van een volgende eeuw, kennen we inmiddels ook de blinde vlekken van de rekenkundige aanpak. Hij gaat er namelijk van uit, dat het mogelijk is patienten zodanig te selecteren en te verdelen (randomiseren) over behandelingsgroepen, dat de verschillen tussen patienten in reactie op de behandeling alleen nog op toeval berusten. Op grond van die aanname worden verschillen tussen patientengroepen geanalyseerd met dezelfde rekenmethoden als voor een zak met rode en witte knikkers.

In ons eigen onderzoek stuiten we op de manco's van de "knikker-benadering". Bij onze nierpatienten loopt – bij toepassing van goede geneesmiddelen – het effect uiteen van een volledige respons in ongeveer een kwart van de patienten, een matig tot redelijke in de helft, en volstrekt geen reactie in de resterende patienten. De behandeling, met een "bewezen" gunstig effect op de grootst gemene deler, slaat dus lang niet in alle patienten aan. Op zich is dit een bekend gegeven. Omdat wij aan individuele patienten meerdere, verschillende, behandelingen gaven, konden we een opmerkelijke waarneming doen. De onderlinge verschillen tussen de patienten bleven namelijk ongewijzigd, onafhankelijk van welke behandeling werd gegeven. Daaruit leren we twee dingen. Ten eerste, dat de verschillen tussen patienten dus *niet* op toeval berusten, maar op biologische verschillen tussen de patienten. Patienten zijn geen knikkers. Ten tweede, dat (bij gemiddeld gesproken effectieve geneesmiddelen) de verschillen tussen de patienten onderling veel groter zijn dan die tussen de geneesmiddelen.

De belangrijkste factoren die het succes van de behandeling bepalen zitten dus in de patient, en niet in het geneesmiddel ! Op grond daarvan is de stelling gerechtvaardigd dat – naast de grootst-gemene-deler approach van de 20<sup>e</sup> eeuw - analyse van de verschillen tussen individuele patienten een drijvende kracht zal zijn achter de vooruitgang die we in de 21<sup>e</sup> eeuw gaan boeken.

De aanpak via de grootst gemene deler heeft nóg een bezwaar, dat ik wil noemen omdat het juist voor de nier-patient relevant is. Om patienten-groepen toch maar zo veel mogelijk op knikkers te laten lijken, is zorgvuldige selectie van patienten nodig. Daarbij vallen patienten met meerdere aandoeningen – bij chronische nier-insufficiëntie en andere ouderdoms-ziekten meer regel dan uitzondering - in de meeste gevallen buiten de boot. Dat ondergraaft de generaliseerbaarheid van dergelijke onderzoeksresultaten naar de klinische praktijk. Tegelijkertijd is duidelijk, dat het haalbaar noch wenselijk is, om voor elke denkbare combinatie van kwalen separaat te streven naar de getalsmatige bewijsvoering, zoals die binnen het paradigma van de "evidence-based medicine" als richtsnoer geldt. Ook om die reden behoeft de aanpak via de grootst gemene deler aanvulling van andere invalshoeken.

*Van fundamenteel naar de patient: vooruitgang door de Crossing Border aanpak*

Als we individuele verschillen niet langer beschouwen als een hinderpaal voor de vooruitgang, maar juist als de weg naar de toekomst, treden we buiten de grenzen van het paradigma van de grootst gemene deler. Er is dus geen ready-made methodische aanpak voor en we zullen nieuw terrein

moeten betreden. Daartoe is een onderzoeksattitude noodzakelijk, die ik voor deze gelegenheid het *Crossing Borders principe* heb gedoopt, te weten, de bereidheid en de capaciteit om over de grenzen van verschillende disciplines heen te kijken, om zo het medische vak naar een hoger plan te tillen. Ik zal dat demonstreren aan de hand van ons eigen onderzoek.

Als eerste richten we de blik op het fundamentele onderzoek. Daar springt onmiddellijk de snelle ontwikkeling van de genetica in het oog. Dat lijkt bij uitstek de doorbraken te kunnen brengen die nodig zijn om verschillen tussen individuen te analyseren. Het menselijk DNA is de afgelopen jaren in hoog tempo in kaart gebracht. In de populaire pers, maar ook door vakbroeders, wordt een medische revolutie voorspeld, omdat we nu immers alle processen in het lichaam kunnen verklaren uit de "streepjescode". De vloedgolf van gegevens is echter dusdanig groot en zo vol van tegenstrijdigheden, dat we er makkelijk in kunnen verdrinken. Gelukkig kunnen we drijfvermogen mobiliseren vanuit onze klinische en pathofysiologische kennis. Anders gezegd: er is kritische massa aanwezig om de nieuwe ontwikkelingen zo vruchtbaar mogelijk uit te baten. Ons onderzoek naar de rol van normale genetische variatie bij het verloop van nierschade illustreert hoe we met klinisch en pathofysiologisch inzicht lijn kunnen brengen in een schijnbaar onontwarbare hoeveelheid onontwarbare kluwen van tegenstrijdige gegevens.

Vijf jaar geleden bescheef onze groep dat een bepaalde genetische variant, het zgn ACE-polymorfisme, gepaard ging met een ongunstig beloop van chronische nierschade. Het betreft een normale genetische variant, vergelijkbaar met het verschil tussen blauwe en bruine ogen. Ongeveer een op drie gezonde mensen heeft deze variant, en je kunt er makkelijk 100 mee worden. Dat illustreert dat het onzin zou zijn om deze erfelijk bepaalde variant te bestempelen als een erfelijke afwijking. Toch gaat hij bij nier-patienten (en ook bij hart-patienten, for that matter) gepaard met een ongunstig ziektebeloop. Hoe kan dat? En vooral: is daar iets aan te doen? Je kunt immers iemands streepjescode niet veranderen.

We onderzochten daarom of het ongunstige beloop werd verklaard door een minder goed effect van de gebruikelijke nier-beschermende geneesmiddelen, ACE-remmers, in patienten met deze genetische variant. Dat bleek niet het geval. Intussen was de literatuur hierover aangegroeid tot een omvangrijk vat (honderden publikaties) vol tegenstrijdigheden. Op zo'n moment beginnen altijd de stemmen te klinken dat we op een dwaalspoor zijn beland. We wisten echter al jaren – al sinds mijn promotie-onderzoek - dat een andere factor sterk bepalend is voor de werking van ACE-remmers, namelijk de hoeveelheid zout in de voeding. Bij nader inzien was het dus onlogisch geweest om de rol van het gen te onderzoeken zonder rekening te houden met het zout. Dat werd dus de volgende stap en die was raak: nu vonden we wel degelijk effect van de genetische achtergrond! We vonden bovendien dat het effect van het gen op de nier werd geëlimineerd door een zout-beperkt dieet – een klassieker onder de nefrologische behandelingsmethoden. We konden dit bevestigen in onderzoek in gezonde proefpersonen. In technische termen noemen we dit *gen-omgevings-interactie*. Dit is belangrijk, want het laat zien dat het effect van de "streepjes-code" zo nodig kan worden bijgestuurd,

in dit geval met een zout-arm dieet. De streepjescode hoeft dus niet te worden veranderd om de patient te helpen ! Dat opent nieuwe, en hoopvolle perspectieven op betere behandeling op basis van individuele – in dit geval genetische - verschillen.

Een volgende stap was om deze interactie ook te bestuderen in suikerpatienten, omdat progressieve nierschade kan ontstaan als complicatie van de suikerziekte, vooral bij een slechte instelling van de bloedsuiker. Bij deze patienten vonden we dat een goed ingestelde bloedsuiker de schadelijke effecten van het gen afzwakt. Alweer een bevinding die niet alleen tot beter begrip leidt, maar ook klinische konsekwenties heeft. Het betekent immers ook, dat juist suiker-patienten met deze genetische variant bij uitstek baat hebben bij een strenge bloedsuikerregulatie.

We hebben nu al iets meer grip gekregen op de individuele verschillen, en op de rol van de normale genetische variatie daarin. Dat we in gezonde personen effect van het gen konden aantonen, betekent dat er tussen gezonde mensen genetisch gestuurde verschillen zijn in bepaalde biologische reactiepatronen van het lichaam. Als er een ziekte ontstaat waarbij die biologische reactiepatronen betrokken zijn, gaat de genetische variatie een rol spelen bij het ziektebeloop. Dat bij suikerpatienten het effect van de genetische variatie wordt “gekneed” door de bloedsuikerregulatie, leert ons dat de effecten van eenzelfde genetische variant van patient tot patient kunnen verschillen ! De streepjescode biedt bij nier-patienten dus geen simpele ja-of-nee antwoorden, maar moet stap voor stap worden ontrafeld.

Al hebben we nu wat meer grip gekregen, zelfs al met therapeutische konsekwenties, er is zeker nog geen sluitend plaatje, en er zijn nog vele streepjes in de code te gaan, alvorens de genetische variatie een geïntegreerd bestanddeel van onze klinische praktijk kan worden. Chronische nierinsufficiëntie is een multifactoriele aandoening: er zijn dus simpelweg veel onbekenden in de vergelijking, dus de stap-voor-stap methode zal veel tijd vergen. Het is dus zinnig om de individuele verschillen ook via andere benaderingen te lijf te gaan, zodat wellicht het aantal onbekenden in de vergelijking wat beperkt kan worden.

Dier-experimenteel onderzoek is hier behulpzaam. Dierstudies bieden namelijk enkele mogelijkheden die bij de mens onhaalbaar zijn. Belangrijk is bijvoorbeeld dat het beloop van de nierschade vanaf het begin gevolgd kan worden. Bij de mens is dat bij veel nierziekten (met uitzondering van nierschade bij suikerziekte) niet mogelijk omdat nierschade vaak zo sluipend verloopt dat ze pas wordt ontdekt bij vergevorderde schade. We weten daardoor relatief weinig over de rol van de vroege afwijkingen in het nierweefsel. Dat is jammer, want er zijn aanwijzingen dat subtiele vroege veranderingen de basis kunnen leggen voor een al dan niet gunstig beloop op lange termijn. Bovendien mag logischerwijs verwacht worden dat subtiele vroege veranderingen beter te behandelen zijn (en misschien zelfs helemaal te genezen) dan vergevorderde nierschade, waarbij al veel functionerend nierweefsel verloren is gegaan door littekenvorming. Wij onderzochten daarom de rol van vroege afwijkingen in het nierweefsel als mogelijke factor bij individuele verschillen in ziektebeloop en therapie-respons in

ratten met nefrotisch syndroom (eiwit in de urine). We vonden dat aanwezigheid van subtiele veranderingen in het nierweefsel vóór de start van de behandeling vér-strekkende gevolgen had, veel meer dan we zelf verwacht hadden. Er was een direct verband tussen de aanwezigheid van subtiele veranderingen, en het beter of slechter aanslaan van de behandeling. Dat is opmerkelijk, omdat we er zó vroeg bij waren, dat er nog geen verlittekening van nierweefsel was en het routinematig microscopisch onderzoek van het nierweefsel nog geen afwijkingen van betekenis liet zien. Vroege nierafwijkingen kunnen dus mogelijk individuele verschillen in werkzaamheid van nierbeschermende geneesmiddelen verklaren. Dit zou kunnen betekenen, dat preventie van nierschade meer kans van slagen heeft, als we vroeger met de behandeling beginnen. Dat zal vanzelfsprekend moeten worden uitgezocht.

U ziet, dat we er nog lang niet zijn, maar ook, hoe we met de Crossing Borders approach in staat zijn, vooruitgang te boeken.

*De echte kritische massa: mensen.*

Tot dusverre heb ik gesproken over kritische massa in de vorm van kennis. Kennis wordt gedragen en ontwikkeld door mensen: de *echt* belangrijke kritische massa zijn onze onderzoekers. Willen we het vak naar een hoger plan tillen, dan moeten we investeren in mensen, en in een stimulerend onderzoeksklimaat, waar creativiteit, intellect, enthousiasme en werkkraft de toon aangeven.

Het AIO stelsel heeft, door de koppeling van wetenschappelijke belangstelling aan een miezerig loopbaan-perspectief, een negatief stempel gedrukt op het onderzoeksklimaat in Nederland. Afgestraft door de veranderde arbeidsmarkt staat het nu zwaar onder druk, en is ontwikkeling van alternatieven dringend geboden. In onze Faculteit wordt daaraan - op verschillende fronten – al een aantal jaren gewerkt en het is zeer verheugend dat de opleiding van arts-onderzoekers inmiddels duidelijk contour krijgt. Faculteit en Ziekenhuis hebben beleid ontwikkeld ter stimulering van de interactie tussen fundamenteel en klinisch wetenschappelijk onderzoek, en van het opleiden van jonge onderzoekers daarvoor. In dit kader is het MD/PhD programma opgezet, dat 1 september jongstleden van start gegaan is. Dit programma biedt aan gemotiveerde en getalenteerde studenten de mogelijkheid om niet alleen het artsen-diploma te behalen, maar, met een extra tijdsinvestering van twee jaar, ook een wetenschappelijke promotie af te ronden. Die twee jaar extra zit aan het eind van de studie, door een (individueel in te vullen) combinatie van twee jaar co-schappen met twee jaar onderzoek, uitgesmeerd over in totaal vier jaar. Twee jaar lijkt -en is- kort, vooral als je streeft naar top-onderzoek. Het sterke punt dit plan is echter, dat de studenten die het MD/PhD traject volgen een vliegende start kunnen maken. Die vliegende start is mogelijk door een kennis-en opleidingsprogramma in de eerdere jaren van de studie, ontwikkeld door de Junior Scientific Master Class, in nauwe samenwerking met de verschillende onderzoekscentra. Deze initiatieven hebben al gezorgd voor groeiende instroom van studenten in onderzoek. In het Kidney Center werken al drie student-promovendi, waarvan één als

officiële MD/PhD promovendus. Dat het goed met ze gaat, blijkt wel uit het feit dat de helft van de resultaten die U zojuist hebt gezien, van hen afkomstig zijn.

*Jonge onderzoekers in het nier-onderzoek: **RENEW**.*

Het kan en moet nog beter. Deze nieuwe generatie onderzoekers heeft namelijk een aantal speciale kenmerken, namelijk a) de combinatie van studie en onderzoek, b) de beperktere voorafgaande ervaring/kennis c) het grotere aantal geschikte mensen dat instroomt. Ons begeleidings-en opleidingsprogramma zal moeten worden afgestemd op deze nieuwe elementen. Voor het nier-onderzoek wordt daarom nu, door het Kidney Center, in samenwerking met Faculteit (de JSM en GUIDE) en Ziekenhuis, een begeleidings-en opleidingsprogramma ontwikkeld dat is toegesneden op de specifieke kenmerken van deze nieuwe generatie arts-onderzoekers: het Research Education in Nephrology Working program; *RENEW*.

Het *RENEW* programma wordt de Nefrologische partner van de JSM, en zal zorgen voor extra back-up voor studenten die gemotiveerd zijn voor Nefrologisch onderzoek. Met die extra back-up kunnen we niet alleen het hoog-ingezette doel van het MD/PhD programma haalbaar te maken in de zin van de behaalde diploma's, maar ook de weg banen naar top-onderzoek, op wel een manier, waaraan onze toekomstige toppers later met veel plezier terug zullen denken. Het doet mij dan ook groot genoeg, dat niet alleen Faculteit en Ziekenhuis *RENEW* willen steunen, maar dat ook de Nier Stichting dit plan positief heeft begroet.

Ook in andere Medische Faculteiten in het land wil men meer gaan inzetten op de student-onderzoeker. We hebben hierbij als Groningers een voortrekkersfunctie. Dat schept een tweetal verplichtingen. Ten eerste: hier iets goeds neerzetten, en ten tweede: zorgen dat ook de anderen profijt trekken van onze ervaringen. Over de succesansen hier ter plaatse ben ik bijzonder optimistisch gestemd. Het enthousiasme in onze Faculteit komt namelijk niet alleen van boven. Al sinds de start van het huidige curriculum, negen jaar geleden, hebben onze studenten laten zien, dat ze gemotiveerd en in staat zijn, om zelfstandig een stuk van dat stimulerende onderzoeksklimaat van de grond te trekken. Ik spreek natuurlijk over het Studenten Congres Geneeskunde. Bovendien hebben ze laten zien, dat jaarlijkse wisselingen in de wacht niet tot chaos leiden, maar juist de voorwaarden scheppen voor verdere uitbouw, verbetering, en vooral ook voor aansluiting bij de behoeften van steeds weer nieuwe lichtingen studenten. Bovendien hebben onze studenten hun collega's in den lande van hun expertise laten profiteren, waardoor het SCG in verschillende andere steden – met Maastricht als eerste – navolging heeft gevonden.

*Arts-onderzoeker: niet langer een bedreigde diersoort.*

Over de arts-onderzoeker werd, zo rond mijn afstuderen, twintig jaar geleden, de noodklok geluid in een geruchtmakend artikel in de *New England Journal of Medicine*, getiteld: *The clinical investigator: an endangered species?* Het zal U nu duidelijk zijn: anno 2001 is de arts-onderzoeker springlevend en



we zijn optimistisch over de prognose. En het allerbelangrijkste: deze spring-levende, en kritische massa gaat zijn schouders zetten onder het verbeteren van de prognose voor de nier-patient.