

Leden van het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen,

Leden van de Raad van Bestuur van het UMCG,

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

### **Wetenschap en Caritas**

Het schilderij “Wetenschap en Caritas”, een vroeg werk (1897) van Pablo Picasso, representeert een belangrijk thema in het werk van Picasso: naastenliefde. Het schilderij verbeeldt een non en een arts die samen zorgen voor een patiënt. Vele interpretaties zijn aan dit schilderij gegeven, volgens sommigen zou de jonge Picasso het hebben geschilderd omdat hij onder de indruk was van de vorderingen binnen de Geneeskunde in die tijd; volgens anderen laat het lijden en pijn zien, en daarmee de twijfel van Picasso aan zowel de wetenschappelijke, medische vooruitgang, als ook aan de naastenliefde bij de verzorging van zieken. Wat mij betreft illustreert het schilderij fraai de combinatie van kunde en kunst van ons vak. Geneeskunde, in de brede zin van het woord, omvat naast medische wetenschap ook een praktischelement dat we kunnen benoemen als geneeskunst. Over hoe beide onderdelen zich tot elkaar verhouden, lopen de meningen uiteen. Met u bespreek ik graag de aspecten van geneeskunde en geneeskunst binnen het vakgebied hematologie.

Hematologie is het vakgebied binnen de Inwendige Geneeskunde dat zich bezig houdt met bloed. De bloedcellen worden gevormd in het beenmerg, dit wordt het hematopoietisch systeem genoemd. De sterk gespecialiseerde bloedcellen en plasma eiwitten spelen een belangrijke rol in de fysiologie van het menselijk lichaam. Kwaadaardige ziekten (maligniteiten) van het bloedvormend of hematopoietisch systeem, zoals leukemie, lymfeklierkanker en multiple myeloom, vormen ongeveer 8%-9% van alle nieuw gediagnosticeerde maligniteiten. In Nederland wordt bij ongeveer 9000 patiënten per jaar de diagnose maligniteit van het hematopoietisch systeem gesteld. Behalve in het geval van acute lymfatische leukemie (ALL) is veruit het grootste deel (>65%) van de patiënten met een maligniteit van het hematopoietisch systeem ouder dan 60 jaar, op het moment dat de diagnose wordt gesteld. De (5-jaars) overleving van patiënten met een hemato-oncologische maligniteit is erg afhankelijk van de diagnose, en varieert tussen meer dan 90% (Hodgkin lymfoom (stadium I/II) en minder dan 10% (oudere patiënten met AML).

Het vakgebied Hematologie heeft wortels in het laboratorium en in de kliniek en is een typisch translationeel vak, waarbij wetenschappelijke bevindingen vanuit het laboratorium naar klinische toepassing worden vertaald en in omgekeerde richting klinische vraagstellingen wetenschappelijk onderzoek stimuleren. Deze sterke translationele traditie is waarschijnlijk een belangrijke reden voor de voorhoederol die de hematologie vervult, zowel in kennisontwikkeling als in kennistoepassing op biomedisch terrein, in het bijzonder op het gebied van de hemato-oncologie.

Als we over geneeskunde spreken, en ons daarbij richten op haar wetenschappelijke kanten, dan verbinden we dit vaak met de laboratorium vakken moleculaire biologie, biochemie, genetica en immunologie. Alleen of in combinatie met elkaar hebben zij belangrijke inzichten gegeven in de

pathofysiologie van hematologische ziekten, en is de hematologie geëvolueerd van een descriptief vak naar een vak dat diep geworteld is in biologische mechanismen. Daardoor weten we nu dat de verschillende rijpe bloedcellen die we in het bloed vinden, worden gevormd uit bloedvormende stamcellen in het beenmerg. De belangrijkste groepen rijpe bloedcellen zijn witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. Gemiddeld leven rode bloedcellen in de bloedbaan ongeveer 120 dagen, bloedplaatjes ongeveer 5-10 dagen en granulocyten (een van de meest voorkomende witte bloedcellen) ongeveer 6-12 uur. Derhalve is het aantal rijpe bloedcellen dat per dag wordt geproduceerd extreem hoog: 180-250 miljard rode bloedcellen (overeenkomend met ongeveer 20 ml bloed), 80-150 miljard bloedplaatjes en 50-100 miljard granulocyten. Indien nodig kan deze productie, voor een specifieke lijn, nog 6-8 maal toenemen (bv na een bloeding). Het is bijzonder dat dit dynamische en complexe proces relatief weinig problemen geeft.

Maligne of kwaadaardige ontaarding, kanker, ontstaat door ongecontroleerde celgroei, veroorzaakt door genetische schade in het genoom, het genetisch materiaal, van de cellen. De cellen reageren daarbij niet goed meer op regulatiesignalen. Onderzoek door de groep van Bert Vogelstein, eind jaren 80 van de vorige eeuw, heeft ons veel inzicht gegeven in het proces van kanker vorming, door het bestuderen van verschillende soorten darmpoliepen, darm kanker en uitgezaaide darm kanker. Dit onderzoek liet zien dat kanker het gevolg is van ophoping van verschillende genetische defecten in een cel. Interessant aan dit werk is dat er een volgorde leek te zijn in de mutaties; vaak beginnend met mutaties in het tumor suppressor gen APC en veranderingen in de methylatie status van het genoom, en eindigend met mutaties in het tumor suppressor gen TP53. Dit model van Vogelstein, ook wel Vogelgram genoemd, is nog steeds belangrijk en een voorbeeld van lineaire evolutie van maligne cellen.

Tegenwoordig, ingeleid door het werk van Mel Greaves, gaan we ervan uit dat dit proces van kanker vorming veel dynamischer is, waarbij er meerdere instabiele klonen zijn, die nieuwe genetische afwijkingen verkrijgen. Daaruit voortkomend krijgen deze klonen een groei voordeel of nadeel in hun onderlinge competitie. Dit model noemt men vertakkende of "branching" evolutie, gebaseerd op Darwiniaanse selectie. Tegenwoordig kunnen we met Next Generation Sequencing technieken de frequentie van verschillende mutaties vast leggen, en op die manier kunnen we de klonale compositie ten tijde van het onderzoek bepalen. Een belangrijke onderzoeksvraag op het gebied van acute myeloïde leukemie (AML) die de komende jaren beantwoord moet worden is de vraag welke kloon het opnieuw optreden van ziekte geeft voor de individuele patiënt: de dominante kloon van de ziekte of een van de sub-klonen. Teneinde deze vraag te kunnen beantwoorden heeft de onderzoeksgroep van Jan Jacob Schuringa met behulp van gegevens over membraaneiwitten van leukemische stamcellen een panel ontwikkeld waarmee de verschillende sub-klonen middels membraanmerkers kunnen worden vervolgd en geïsoleerd voor aanvullende onderzoeken.

Cytogenetische studies, gen expressie studies en tegenwoordig uitgebreide sequencing studies, waarbij de basen volgorde van DNA en/of RNA in kaart wordt gebracht, hebben veel inzicht gegeven in de mutaties die betrokken zijn bij de vorming van kanker in het algemeen en AML in het bijzonder. Echter, als we DNA afkomstig van bloed van "gezonde" mensen analyseren met dezelfde techniek, zoals wij momenteel doen bij ouderen met bloedarmoede in het LifeLines cohort, samen met de groep van Joop Jansen uit Nijmegen, dan kunnen we vaststellen dat mutaties die worden verondersteld belangrijke mutaties te zijn voor de ontwikkeling van AML, ook voorkomen bij "gezonde" ouderen. Het Lifelines cohort, met follow up samples na 5 jaar,

biedt ons de mogelijkheid te kijken wat de consequenties van deze mutaties zijn, zowel op de ontwikkeling van de bloedbeeldafwijkingen als op overleving. Het lijkt erop dat we nog weinig echt begrijpen van de dynamiek van afwijkende klonen en de onderlinge relatie van deze klonen in de ontwikkeling van AML.

Inzicht in moleculaire afwijkingen van een bepaalde ziekte openen de deur naar “precisie” geneeskunde (“precision medicine”). Bij “precisie” geneeskunde is de behandeling afgestemd op genetische kenmerken, specifieke bio-merkers of het fenotype van de ziekte, met als doel zowel de uitkomst van de behandeling te verbeteren als bijwerkingen te verminderen. Het meest aansprekende en succesvolle voorbeeld van de mogelijkheden van precisie geneeskunde is de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) met de tyrosine kinase remmer Imatinib.

Het is spannend of onze behandelstrategieën bij AML, zoals bij CML is gebeurd, in de toekomst ook zullen veranderen op basis van meer inzicht in de moleculaire afwijkingen, de genetische opmaak, van de AML bij een specifieke patiënt. Binnen de HOVON leukemie werkgroep hebben de verschillende AML studies tot heden nog steeds een “one size fits all” benadering gehad, dat wil zeggen dat alle patiënten, onafhankelijk van het genetisch profiel van hun ziekte, dezelfde chemotherapeutische behandeling krijgen. Dat zal veranderen bij de opvolger van de huidige HOVON132 studie. Patiënten met een mutatie in IDH1, IDH2 of een FLT3-ITD zullen naast de conventionele chemotherapie worden gerandomiseerd voor toevoeging van een specifieke remmer voor de betreffende mutatie in de leukemie cel. Het zal duidelijk zijn dat het opzetten van zulke klinische trials ingewikkeld is. Op korte termijn moet duidelijk worden of de betreffende mutaties aanwezig zijn en het betreft relatief kleine subgroepen waardoor veel patiënten gescreend moeten worden. Maar het is van wezenlijk belang dat in prospectief gerandomiseerde studies de meerwaarde van precisie geneeskunde wordt aangetoond. Met name omdat we onvoldoende inzicht hebben in de vraag of de essentiële (driver) mutaties van de ziekte eveneens de essentiële mutaties voor potentieel gevaarlijke sub-klonen zijn.

Jongere patiënten met AML komen bijna allemaal in aanmerking voor intensieve chemotherapie. De afgelopen decennia is de kans op overleving van jongere patiënten steeds toegenomen. Dit is een interessant fenomeen, omdat er de afgelopen 40 jaar geen klinische studies zijn geweest die hebben geleid tot verandering in behandel schema's. We gebruiken de afgelopen 40 jaar min of meer hetzelfde chemotherapie schema. Toch doen we blijkbaar sommige dingen beter, met name op het gebied van ondersteunende behandeling. Ik noem u een aantal voorbeelden, we zijn in staat bloedtransfusies te geven (met name van bloedplaatjes), we hebben betere anti-biotica, betere anti-schimmel middelen, betere anti-virus middelen en we hebben veel vooruitgang geboekt in het optimaliseren van allogene hematopoïetische cel transplantaties. Maar misschien is het belangrijkste wel dat hematologen en verpleegkundigen betere ervaring hebben gekregen in het behandelen van patiënten met intensieve chemotherapie. Het is belangrijk dat de hele keten rond de behandeling van de patiënt optimaal is georganiseerd. Bijvoorbeeld, een van onze stafleden (Martijn Bakker) is internist-infectioloog, zodat we de zorg rond infectieuze complicaties die we veroorzaken met onze behandelingen optimaal kunnen bestrijden. Maar het betreft ook de microbioloog die kan testen of de schimmel gevoelig is voor de ingestelde behandeling, de radioloog die beeldvorming bij sterk immuun gecompromitteerde patiënten kan beoordelen, de immunoloog die snel kan schakelen als er getransplanteerd moet worden, etc..

In de laatst gepubliceerde HOVON studie, de HOVON102, kon de AML bij 90% van de patiënten onder controle wordt gebracht. Overigens is het goed op te merken dat onder controle brengen

nog geen genezing betekent. De verbeterde overleving gedurende de laatste decades illustreert dat behandeling van AML ervaring en goede ketenzorg vereist. Hetzelfde fenomeen wordt gezien in de intensive care geneeskunde: ook hier is de overleving de afgelopen decennia sterk verbeterd, zonder dat er positieve studies zijn geweest, die hebben geleid tot radicaal andere benaderingen. Ook hier zit winst in versterking van de keten, met name tot stand gebracht via closed format IC-units.

AML bij ouderen is een ander verhaal. Hier is de afgelopen 40 jaar nagenoeg geen overlevingswinst geboekt. Een goede verklaring hiervoor ontbreekt; we weten niet wat de zogenaamde “leeftijds-factor” is. Ook oudere patiënten met een relatief gunstige AML die worden behandeld met intensieve chemotherapie hebben een slechtere prognose dan jongere patiënten met een AML met hetzelfde genotype en vergelijkbare behandeling. Bovendien hebben oudere AML patiënten vaak een AML die geëvolueerd is uit een eerdere hematologische ziekte, zoals myelodysplastische syndromen of myeloproliferatieve neoplasma. Deze secundaire leukemieën zijn opvallend resistent voor chemotherapie en hebben in veel gevallen mutaties in het tumor suppressor gen TP53.

Het is daarom een belangrijke vraag of AML in het algemeen bij ouderen nog wel behandeld moet worden met intensieve chemotherapie. Vanuit dat perspectief loopt er nu een belangrijke studie, de EORTC-AML21 studie, die prospectief gerandomiseerd standaard intensieve chemotherapie vergelijkt met hypomethylerende behandeling met decitabine volgens het 10-daagse schema. De belangrijke hypothese van deze studie is dat de ziekte bij oudere mensen “voorzichtiger” onder controle moet worden gebracht (i.e. met minder weefsel schade), zodat patiënten fitter blijven en een groter percentage patiënten in aanmerking komt voor een allogene hematopoietische cel transplantatie. Bovendien grijpt decitabine aan op andere moleculaire routes dan standaard chemotherapie, en mogelijk spelen deze mechanismes bij oudere patiënten een grotere rol. Onze eigen data, gebaseerd op immunohistochemie, gegenereerd door Lieke van der Helm, en recente moleculaire data gegenereerd door de St Louis groep (gepubliceerd in de NEJM), suggereren een 100% respons van hypomethylerende middelen bij AML met mutaties in TP53. De EORTC-AML21 studie zal, omdat de leukemieën in deze studie uitgebreid moleculair worden getypeerd, ook belangrijke inzichten geven in de predictieve waarde van de meest voorkomende merkers, zowel in de context van intensieve chemo therapie als in de context van decitabine.

Een ander belangrijk punt bij de behandeling van oudere AML patiënten is de zogenaamde transplantatie paradox. Meerdere studies laten zien dat juist oudere patiënten veel baat kunnen hebben bij allogene hematopoietische cel transplantatie (HCT). Bij een allogene HCT op oudere leeftijd krijgen patiënten minimale voorbehandeling om ervoor te zorgen dat de ontvanger het transplantaat niet afstoot, en moeten donor afweer cellen (met name T-cellen) de resterende leukemie cellen opruimen. Omdat ouderen vaak een indolentere AML hebben, is er daardoor meer tijd voor het immuunsysteem van de donor om de ziekte onder controle te krijgen. De paradox is echter dat relatief weinig oudere AML patiënten ook daadwerkelijk een allogene HCT krijgen. Dit gebied is echter momenteel wel sterk in beweging, en fitte patiënten boven de 70 jaar komen nu in aanmerking voor een allogene HCT.

Bovendien is er de laatste jaren meer aandacht voor behandeling van oudere niet fitte patiënten en patiënten die afzien van intensieve chemotherapie. Voor deze patiënten zijn in de routine praktijk hypomethylerende middelen en lage dosis cytarabine beschikbaar. Voor deze groep is momenteel de HOVON135 studie open, geïnspireerd op het 10 daagse decitabine schema.

Tenslotte, alhoewel we steeds betere uitkomsten halen met verbeterde behandelingen, ondergaan onze patiënten zware trajecten die veel invloed op hun functioneren hebben. We zullen hier oog voor moeten houden en moeten streven naar minder intensieve behandeltrajecten. De impact van behandeling met intensieve chemotherapie / stamcel transplantatie is fraai geïllustreerd door een tekening van Raymond. Raymond was een 66 jarige creatieve man uit Hawaïi waarvoor ik mocht zorgen tijdens mijn verblijf in Seattle. Hij en zijn vrouw Lois deden hun uiterste best om de ziekte te verslaan, zoals de tekening laat zien. Helaas is het niet gelukt.

Na deze globale schets van de ontwikkelingen op het gebied van kennis van AML, wil ik u nu meenemen naar de spreekkamer. Nergens komen kunst en kunde van ons vak zo dicht bij elkaar als in de spreekkamer, de kamer waar de arts de patiënt ontvangt. Hier praten patiënt en dokter met elkaar om een diagnose te stellen, om vervolgens verschillende behandel opties te bespreken, en om uiteindelijk tot een bepaald behandelplan te komen.

Theoretische kennis, kunde, staat voorop in het gesprek met de patiënt. Maar waarop is deze kennis gebaseerd? Wat zijn de feiten? Wat is het bewijs? In de huidige tijd van evidence based medicine is dat een heel belangrijke vraag geworden.

Op zich een terechte vraag, maar wat is goed bewijs, wat is goede evidence? Hoe betrouwbaar is het bewijs? Wat betekent het bewijs verkregen uit grote gerandomiseerde studies voor de individuele patiënt in de spreekkamer? Omdat kennis zo belangrijk is in het nemen van beslissingen, is het goed de belangrijkste fundamenteën van kennis voor de hematologie, EBM maar ook basaal/translationeel laboratorium onderzoek, kritisch te beschouwen.

In 1985 schreven de grondleggers van Evidence Based Medicine, Sacket, Haynes en Tugwell, het handboek "Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine". De term Evidence Based Medicine, verder in dit verhaal afgekort als EBM, werd in 1990 gemunt door Gordon Guyatt. In Nederland wordt het rapport "Medisch handelen op een tweesprong", dat in 1991 werd gepubliceerd, in het algemeen beschouwd als het beginpunt van het EBM tijdperk in Nederland. Rond die tijd speelden maatschappelijke factoren, zoals de roep om transparantie, het afleggen van verantwoording, objectieve standaarden en kostenbeheersing, waaraan het "traditionele" medische handelen, op grond van het professionele klinische oordeel, niet voldeed.

Wat de gezondheidsraad verwachtte wordt geïllustreerd door het volgende citaat: "*De groei van de medische mogelijkheden en de grotere mondigheid van patiënten stellen de arts steeds voor nieuwe keuzen. Men verwacht dat hij doelmatig kiest, dus met een bepaalde hoeveelheid geld in beperkte tijd zo veel mogelijk patiënten zo goed mogelijk behandelt. Vakmanschap alleen is niet genoeg; hij moet samenwerken en overleggen met collega's, hij moet zich toetsbaar opstellen, oog voor kwaliteit hebben en, niet in de laatste plaats, patiënten en familieleden op een prettige en geduldige wijze bejegenen. De moderne arts moet bereid zijn voortdurend van zijn handelen verantwoording af te leggen: tegenover de patiënt, de verzekeraar en de directie van het ziekenhuis. Dit vraagt om een andere beroepsinvulling door de arts*". Dit rapport van de

gezondheidsraad, heeft tot gevolg gehad dat de beroepsgroep EBM omarmde, als antwoord op de vragen van de gezondheidsraad.

EBM is gedefinieerd als het gewetensvol, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal om beslissingen te nemen over individuele patiënten. EBM is gebaseerd op 3 pijlers: 1) research evidence / uitkomsten van onderzoek; 2) klinische expertise van de behandelaar; 3) integreren van waarden en voorkeuren van patiënten in behandelbeslissingen. Echter, met name de eerste pijler heeft veel aandacht gekregen: d.w.z. een beantwoordbare vraag stellen, zoeken naar bewijsmateriaal en wegen van het gevonden bewijs.

Als we EBM omarmen, is de betrouwbaarheid van het gegenereerde bewijs natuurlijk belangrijk. Hoewel aanvankelijk de gerandomiseerde klinische trial werd gezien als de manier om belangrijk bewijs voor klinische beslissingen te verkrijgen, kan hier nogal wat op worden afgedongen. In de eerste plaats omdat er sprake kan zijn van bias, vrij vertaald als ruis, in klinische trials. Het gaat dan om randomisatie procedures die niet goed omschreven of niet geblindeerd zijn, onduidelijkheid over het verlies van patiënten in het vervolg van de studie, stoppen van trials omdat de uitslag gunstig lijkt, etc. In de tweede plaats omdat wetenschap niet objectief is. Het wordt gedaan door mensen, die hun eigen ideeën het belangrijkste vinden, hun eigen werk van goede kwaliteit vinden, die hun resultaten positief moeten interpreteren om financiering voor volgende projecten te krijgen, noodzakelijk voor hun academische carrière. Bovendien wordt onderzoek vaak gefinancierd door particuliere ondernemingen met winstoogmerk. Bijvoorbeeld, een analyse van 500 gerandomiseerde klinische trials tussen 1981 en 2000 liet een toename zien van 26% (tussen 1981-1984) naar 62% (tussen 1997-2000) van door industrie gesponsord onderzoek (Ann. Pharmacother. 2004;38(4):579-585). Ik zou hier graag het belang van academische studies, ondersteund door de farmaceutische industrie, willen onderstrepen. Door organisaties als HOVON kan de medische beroepsgroep in eigen beheer studies doen en zijn we zelf verantwoordelijk voor de organisatie van de studie, de eindpunten, de subgroep analyses, biobanking, etc. In de derde plaats worden onderzoeksresultaten soms weergegeven op een manier die geen goede reflectie is van deze onderzoeksresultaten. Voorbeelden hiervan zijn samengestelde eindpunten, achteraf veranderde uitkomst definities, inadequate en overvloedige subgroep analyses. Hoe vaak zijn voor de patiënt relevante factoren ook daadwerkelijk eindpunt van een studie? Ten slotte, is er een bias in het rapporteren van onderzoeken. Positieve onderzoeksresultaten hebben een grotere kans gepubliceerd te worden dan negatieve onderzoeksresultaten.

In zijn veelbesproken artikel in PloS Medicine ("Why most published research findings are false") heeft de epidemioloog John Ioannidis berekend hoe groot de kans is dat gepubliceerd onderzoek, dat statistisch significante uitkomsten had, ook daadwerkelijk "waar" was. Hij hield hierbij rekening met bias en plausibiliteit (met name bepaald door de vooraf kans). Grote gerandomiseerde klinische trials hadden een kans van 85% om daadwerkelijk "waar" te zijn. Maar kleine, goed uitgevoerde, gerandomiseerde klinische trials hadden slechts een kans van 23% om daadwerkelijk "waar" te zijn.

Naast de beperkingen van de grote gerandomiseerde studies blijkt ook het translationeel kanker onderzoek niet onfeilbaar. Uit een veelbesproken onderzoek door wetenschappers van het farmaceutische bedrijf Amgen bleek, dat van slechts 6 van 53 "baanbrekende" preklinische studies, gepubliceerd in top-tijdschriften, de uitkomsten konden worden herhaald. Dit heeft ertoe geleid dat het Center for Open Science in Florida een project is gestart naar de

reproduceerbaarheid van de meest geciteerde experimenten op het gebied van kankeronderzoek die waren gepubliceerd in bladen als Nature, Science en Cell tussen 2010 en 2012. Recent zijn 7 replicatie studies voltooid en 5 daarvan gepubliceerd in eLife. Twee studies waren reproduceerbaar, maar niet consequent met de eerder bereikte statistische significanties, één studie was niet reproduceerbaar en van de overige 2 waren de resultaten niet te interpreteren. Dit zou te maken kunnen hebben met het ontbreken van een minutieuze beschrijving van de technische details van het onderzoek, waardoor replicatie faalde. Maar evenzeer zou het te maken kunnen hebben met selectieve interpretatie van resultaten, ingegeven door de nadruk op competitie in onderzoek, waarbij met name het aantal publicaties en citaties tellen.

De dokter in de spreekkamer moet zich bewust zijn van deze potentieel zwakke punten in het bewijs dat de basis is voor het nemen van klinische beslissingen. De dokter moet zich realiseren dat EBM, hoewel het zich met name heeft kunnen ontwikkelen door een maatschappelijk verlangen naar objectiviteit en verantwoordingsplicht, niet onfeilbaar is en kritisch moet worden benaderd. Een bijkomend probleem is dat niet iedereen in staat is gebleken om daadwerkelijk evidence based dokter te zijn. Simpelweg omdat we vaak niet voldoende kennis hebben van de statistiek en methodologie die wordt gebruikt. Hopelijk leidt deze constatering tot meer ruimte voor statistiek en methodologie in het medisch curriculum. Wel zijn we evidence based gebruikers, waarbij de verantwoordelijkheid voor het zoeken en beoordelen van bewijs wordt gezien als een collectieve activiteit van groepen experts, bijvoorbeeld in richtlijn commissies, en niet van individuele dokters.

Ondanks bovengenoemde kanttekeningen heeft EBM ons veel gebracht en kunnen we ons niet meer voorstellen dat er geen protocollen en richtlijnen zouden zijn. Maar, er is nog een kanttekening te maken. Richtlijnen geven advies hoe te handelen bij de gemiddelde patiënt uit de groep. Een belangrijke vraag is derhalve wat we moeten met de gemiddelde effectiviteit van een behandeling in een sterk geselecteerde groep als het gaat om de optimale behandeling van de patiënt die tegenover ons zit in de spreekkamer. Hoe vertalen we epidemiologisch bewijs naar individuele patiënten? Ik denk dat geneeskunst het antwoord op deze vraag is.

Wat is geneeskunst? Medische beroepsbeoefenaren weten dat ze aan de ene kant putten uit medische kennis en aan de andere kant uit praktische vakkennis. Doorgaans gaat dit onbewust en vragen we ons niet af wat beiden onderscheidt. Aristoteles vroeg zich 2400 jaar geleden al af wat theoretische kennis onderscheidt van praktijkkennis. Hij betoogt dat 'weten dat iets zo is' (hier op richten zich theoretische wetenschappen) andere kenmerken heeft dan 'weten hoe iets te doen' (hierop richten zich praktische wetenschappen). Volgens Aristoteles wil men bij theoretische wetenschappen algemeen geldende uitspraken verkrijgen. Bij praktische kennis gaat het om hoe te handelen in de gegeven situatie, waarbij een scala aan overwegingen mee spelen, zoals praktische haalbaarheid, inschattingen van nut en risico's, tot overwegingen van moreel ethische aard. Voor praktische kennis is het belangrijk dat de redenering helder is, terwijl men accepteert dat niet alle overwegingen uitputtend zijn te expliceren; maar de redenering moet wel consistent en logisch zijn.

Moderne denkers, als Michael Polanyi (zelf arts en chemicus), onderscheiden beide vormen van kennis als 'knowing that' en 'knowing how' of als 'expliciete' en 'impliciete' kennis. Polanyi wist uit eigen ervaring dat naast gedegen theoretische kennis ook praktische kennis nodig is om het vak uit te oefenen. Dokters leren in de praktijk onderscheid te maken tussen 'pluis' en 'niet

pluis', tegenstrijdige of onvolledige informatie te interpreteren, behandelopties tegen elkaar af te wegen en gegevens over groepen te vertalen naar de individuele patiënt. Processen die ze niet uitputtend kunnen specificeren. Ondanks toename van theoretische kennis zal de vraag hoe je van het algemene naar het specifieke kunt komen altijd aan de orde blijven.

Geneeskunst is de praktische kennis waardoor we impliciet inzicht in de biologie/fysiologie, onze klinische expertise, ons gezond verstand en ervaring met de betreffende patiënten groep gebruiken om samen met de individuele patiënt het optimale diagnostisch en behandel traject te bepalen. Omdat we impliciet inzichten in de biologie gebruiken bij klinische beslissingen, is het zo belangrijk dat hematologen ook ervaring hebben opgedaan in het laboratorium met experimentele hematologie. Het is uitermate belangrijk dat we dit blijven stimuleren. Belangrijke bronnen voor praktische klinische kennis zijn het leermeester-gezel model en ons vermogen tot observatie.

Een belangrijk middel om praktische kennis te verkrijgen is via het observeren van leermeesters, die vervolgens commentaar leveren, zodat de juistheid van het denken daaraan getoetst kan worden. Ervaren beroepsbeoefenaren hebben de plicht het leerproces van jonge collega's te ondersteunen door ze ruimhartig te laten delen in hun persoonlijke ervaringskennis. Ik verbaas me er over dat de coassistenten op de afdeling tijdens de supervisie tussen de middag naar het restaurant gaan om te eten, dit is het moment waarom hardop denkend met de arts-assistent of fellow duidelijk wordt hoe je al redenerend en beschouwend klinische problemen aanpakt. Hetzelfde geldt voor arts assistenten die, nadat ze hun patiënten hebben besproken tijdens de grote visite, met hun mobiele telefoon weer aan hun competenties gaan werken. Ik zou hier graag uitdrukkelijk willen benadrukken dat het leermeester-gezel model gekoesterd moet worden in de geneeskunde opleiding en in vervolgoopleidingen tot medisch specialist.

Behalve het observeren van onze leermeesters is ook het observeren van patiënten belangrijk. Observatie en verwondering zijn de basis van ons vak. Om te spreken met William Osler "Medicine is learned by the bedside and not in the classroom". Het feit dat we tijdens grote visites niet meer langs de patiënten gaan heeft verschillende valide redenen (privacy, tijd, infecties), maar zorgt er ook voor dat we heel veel informatie niet krijgen. Door technologische ontwikkelingen wordt ons zintuiglijk observatie vermogen ook niet beter: we kijken niet naar de lucht, we kijken op buienradar; we oriënteren ons niet meer op de omgeving, maar google maps vertelt ons de weg. Ik ben het volledig eens met Yvo Smulders die in zijn redactioneel commentaar in het NTVG van 2 juli 2016 het volgende schrijft: "..., goede dokter zijn behelst observatie ("gewoon kijken"), anamnese, volledig lichamelijk onderzoek en daarna even goed praten met de patiënt". Dit om allerlei aanvullende onderzoeken, zoals een "comprehensive geriatric assessment" in perspectief te plaatsen.

In het perspectief van het belang van observatie is het zorgelijk dat de casus beschrijving binnen EBM zo weinig wetenschappelijk aanzien geniet. Want we kunnen ontzettend veel leren van een goede casus beschrijving, met name als het klinische verhaal uitgebreid is onderbouwd, met biologische experimenten om goed inzicht te krijgen in de kliniek en biologie van de ziekte voor het individu. Een mooi voorbeeld van observatie en kracht van klinische casus beschrijving is de opmerking die prof. Haanen in 1968 bij zijn beschrijving van een familie met gray platelet syndroom maakte, namelijk dat het gen waarschijnlijk op chromosoom 9 zou liggen, omdat de ziekte segregeerde met de bloedgroepen. In 2014 werd dit bevestigd door de groep van Bert van



der Reijden, die aantoonde dat een mutatie in GFI1B op chromosoom 9q verantwoordelijk is voor de ziekte in deze familie.

Misschien wel de belangrijkste component van de geneeskunst betreft communicatie. De vertaling van theoretische kennis en praktische overwegingen naar de patiënt zal altijd menselijke communicatie zijn. Tegelijkertijd is communicatie misschien ook wel het moeilijkste onderdeel van ons vak. De complexiteit van communicatie wordt geïllustreerd door een onderzoek van de groep van Michael Sekeres. Dit onderzoek beschrijft de interpretatie, door de hematoloog en door de oudere AML patiënt, van het gesprek tussen beiden, ten aanzien van kansen op overleving en kansen op overlijden aan eventuele behandeling met intensieve chemotherapie. Hieruit bleek dat beiden, hoewel ze samen het gesprek hadden gehad, een totaal andere perceptie van de verschillende uitkomstmaten hadden. De patiënt had begrepen een grote kans op curatie te hebben met een kleine kans om aan de behandeling te overlijden, terwijl de hematoloog aangaf het omgekeerde besproken te hebben. Misschien moeten we na het gesprek controleren wat de perceptie is geweest van het gesprek. Misschien hebben we visuele hulpmiddelen nodig om beter te kunnen communiceren over abstracte percentages, om beter te kunnen illustreren waar de keuzes en knelpunten liggen.

Communicatie is meer dan spreken. Ik ben gedeeltelijk opgeleid bij prof. Erkelens, die zelf was opgeleid bij prof. Mandema in Groningen. Erkelens vertelde graag over zijn assistenten tijd in Groningen, waar tijdens de grote visite nog een uitgebreide ronde werd gemaakt langs de patiënten (met staf, assistenten, co-assistenten, verpleegkundigen). Zo ook langs een patiënt die recent een biopt had gehad i.v.m. vermeende maligniteit. De hele stoet gaat naar binnen; de patiënt vraagt: En?; Mandema antwoord: "Niet goed"; Patiënt antwoord: "Had ik wel gedacht". Stoet gaat weer naar buiten. De tijden zijn veranderd en er is meer aandacht voor communicatie in de brede zin van het woord, maar goede communicatie is niet gelijk aan het gebruiken van veel woorden.

Ten aanzien van het integreren van waarden en voorkeuren van patiënten in behandelbeslissingen, de derde pijler van EBM, hebben we nog een lange weg te gaan. Deze derde pijler is aanvankelijk sterk verwaarloosd, begrijpelijk omdat de eerste punten uitgewerkt moesten worden, later met name ook uit angst voor "consumentengeneeskunde". Maar de tijd lijkt te veranderen en de voorkeur van patiënten voor bepaalde behandelingen zullen een steeds belangrijkere rol krijgen in de keus voor een bepaalde behandeling. We zullen daarom meer tijd moeten investeren in het luisteren naar patiënten, zodat we inzicht krijgen in zaken die de individuele patiënt belangrijk vindt, zoals autonomie, vrijheid, pijn, kwaliteit van leven.

Behalve dat het belangrijk is goede behandeltrajecten te kiezen, is het ook belangrijk in staat te zijn en te erkennen dat de tijd om een ziekte te bestrijden voorbij is, en dat de tijd gekomen is om dat met de zieke onder ogen te zien en te aanvaarden, de patiënt hierin bij te staan en hiervoor tijd en ruimte vrij te maken. Hiervoor is praktische wijsheid nodig.

Zoals gezegd heeft de medische beroepsgroep EBM omarmt als reactie op de oproep van de gezondheidsraad dat vakmanschap alleen niet voldoende was, maar dat er ook doelmatig, transparant, toetsbaar en met oog voor kwaliteit gewerkt moest worden. Echter, dokters en patiënten hebben weinig invloed gehad op de agenda van hoe kwaliteit gemeten moet worden. Op onze afdeling moeten we nu van 1500 kwaliteitsindicatoren informatie aanleveren bij kwaliteit-uitvragers. Het is opmerkelijk dat kwaliteit van leven als kwaliteitsindicator ontbreekt.

Terwijl de patiënt uiteindelijk zo lang mogelijk met goede kwaliteit wil leven. Het meten van kwaliteit kan eenvoudiger. Onze afdeling wil uitdrukkelijk meedoen met het experiment Zinvolle Registratie (ZIRE) onder begeleiding van Sylvia Haan en Gera Welker. Het doel hiervan is dat we alleen nog gaan registreren wat van meerwaarde is voor de kwaliteit van leven voor de patiënt en voor zorgprofessionals als het gaat om verbeteren van zorg. Dit experiment moet generaliseerbare inzichten opleveren over de manier waarop zinvolle transparantie kan worden vormgegeven bij verminderde registratielasten. Het eigenaarschap voor kwaliteit van zorg wordt teruggegeven aan de zorgprofessionals. Hoewel het ministerie enthousiast is over het experiment, is er nog steeds geen groen licht vanuit de inspectie en de zorgverzekeraars.

De wetenschap, de kunde, heeft ons veel gebracht, maar de kunst, de impliciete praktische kennis nodig voor de vertaling van de kennis naar de individuele patiënt zal altijd belangrijk blijven. Het zal zelfs belangrijker worden als we waarden en voorkeuren van patiënten in behandelbeslissingen beter proberen te integreren en we de klinische expertise van de behandelaar beter waarderen. Dus geen 1500 kwaliteitsindicatoren meten, maar de patiënt en de professionals, dokters en verpleegkundigen, een beperkte set van indicatoren laten bepalen die zij belangrijk vinden. De professional in "the lead". Om dit te realiseren is het van belang zowel de huidige als de toekomstige dokter te leren waaruit de kunst van ons vak bestaat. De waarde van goede observatie, de waarde van het leermeester-gezel model en de waarde van communicatie zullen continu in de praktijk gebracht moeten worden. Elke dag.

Tenslotte, het College van Bestuur van deze universiteit en de Raad van Bestuur van het UMCG, wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen door mij als hoogleraar Hematologie en afdelingshoofd te benoemen.

Verder, heel veel dank aan de mensen die het werk doen en zich met hart en ziel inzetten voor onze patiënten.

Ik heb gezegd.