

door Hans van Maanen

Nieuwe Akademiehoogleraar Jan Vandenbroucke:

‘Mijn liefste bezigheid is de onderzoeksvraag tot zijn absolute essentie terugbrengen’

Terugredeneren of juist een groep mensen gaan volgen? Werken met placebo's of vragen naar de rest van de familie? Wat je nodig hebt, hangt af van wat je vraag precies is, zegt de Leidse hoogleraar klinische epidemiologie Jan Vandenbroucke (1950). Geneeskunde is in elk geval meer dan alleen therapie en onderzoek van therapie, en de Engelse 'UK Biobank' verdient geen navolging. Vandenbroucke is een van de vier 'oudere' onderzoekers die dit jaar zijn benoemd tot Akademiehoogleraar.

Nu is eindelijk iedereen overtuigd van de noodzaak van evidence-based medicine, en dan gaat u de lofzingen van observationeel onderzoek.

‘O, maar evidence-based medicine was zeker nodig, en het heeft ook heel veel goeds gebracht. Voordat evidence-based medicine opkwam, in de jaren negentig, werd de behandeling van een patiënt hoofdzakelijk bepaald door de school waarin de arts was opgeleid waarbij hij of zij terecht kwam. Spraakmakende hoogleraren verkondigden hun eigen opvattingen en doorkneedden hun leerlingen daarin. Toen is de *evidence-based medicine* gekomen, waarin de nadruk werd gelegd op de noodzaak van systematisch onderzoek, met als hoogste vorm de *randomized controlled trial*. Daarin begin je met een grote groep patiënten, en je geeft ze blindelings hetzij de te onderzoeken behandeling, hetzij een placebo, dus een onwerkzame behandeling.’

‘Na afloop kijk je dan of de patiënten die echt behandeld zijn beter af zijn dan degenen die niet behandeld zijn. En nog mooier is de meta-analyse van randomized controlled trials, waarin een aantal van die onderzoeken bijeengenomen wordt om op nog grotere schaal te kijken

wat het effect van de behandeling is geweest. Op die ‘evidence’ moet dan de therapie worden gebaseerd.’

‘Maar het is een beetje doorgeschoten. Het kleurt nu de gehele geneeskunde, alsof er niets anders meer is en alleen de randomized controlled trial de geneeskunde vooruit helpt. Of laat ik het anders zeggen, geneeskunde is meer dan alleen therapie en onderzoek van therapie.

Spraakmakende hoogleraren verkondigden hun eigen opvattingen en doorkneedden hun leerlingen daarin

Een trial kan eigenlijk alleen behandelingen met elkaar vergelijken, terwijl we ons in de geneeskunde al van oudsher ook vragen stellen over het ontstaan van ziekten, het herkennen van symptomen, de diagnose, de prognose... De therapie, en dus de *randomized controlled trial*, is in feite de allerlaatste stap in het geheel.’

‘Voor alle andere vragen heb je observationeel onderzoek nodig: kijken wie wel en wie niet ziek wordt, wat de verschillen zijn, zoeken naar oorzaken. Want zelfs al weet

je nog zoveel van de optimale therapie, zonder bijkomend begrip heb je daar niet veel aan.'

Geeft u eens een voorbeeld?

'Stel dat een arts bij een keuring een middelbare man treft met een matig verhoogd cholesterol. Het is duidelijk dat een matig verhoogd cholesterol niet goed is, en ook dat statines toedienen in allerlei trials heeft laten zien het cholesterol omlaag te kunnen brengen en de sterfte te kunnen verminderen.'

Zijn z'n ouders en grootouders allemaal tachtig geworden zonder hartklachten?

'Maar een arts stelt eerst vragen. Ritselt het in de familie van deze man van de mensen die voortijdig aan hart- en vaatziekten zijn overleden? Of zijn z'n ouders en grootouders allemaal tachtig geworden zonder hartklachten? In het ene geval zul je veel eerder statines voorschrijven dan in het andere – de voorgeschiedenis is heel belangrijk. Maar hoe weten we dat die voorgeschiedenis zo belangrijk is? Uit observationeel onderzoek, door te kijken hoe het zit in grote bevolkingsgroepen. Daarmee krijg je begrip over het totstandkomen van ziektes, en dus ook over de therapie die je moet toepassen.'

'Of neem het verband tussen blootstelling aan asbest en longkanker. Daar kun je met goed fatsoen geen experimenteel onderzoek naar verrichten, je zult het moeten doen met de patiënten die je hebt. Elke ontrafeling van een epidemie van een infectieziekte is gebaseerd op

observatie. Bij een uitbraak van voedselvergiftiging kun je mensen niet nogmaals experimenteel blootstellen aan het verkeerde voedsel, je kunt alleen terugredeneren en als een detective op zoek gaan naar de oorzaak.'

'En observationeel onderzoek is ook heel praktisch. In het hoofd van een onderzoeker borrelen voortdurend nieuwe hypotheses op. De hele dag komen nieuwe ideeën en veronderstellingen langs, waarvan je er altijd wel een paar zou willen onderzoeken. Maar je kunt niet voor elke hypothese een *randomized controlled trial* met honderden of duizenden mensen opzetten: dan zou je al snel geld, mensen, en vooral tijd tekortkomen. Dan zul je bij voorkeur observationele methoden gebruiken.'

Als u zegt 'observationeel', dan bedoelt u het prospectieve vervolgonderzoek? Want dat is dan toch het beste, hoor ik altijd. 'Zeker, dat wordt vaak gesteld, omdat het zo intuïtief lijkt: je volgt mensen in de loop van de tijd van oorzaak naar gevolg. Toch is dat vaak niet de beste onderzoeksopzet. Zo wordt nu net in Engeland een heel groot prospectief genetisch onderzoek gestart: de UK Biobank. Daar gaat men van een heel grote groep mensen, wel een half miljoen, van alles meten – cholesterol, bloeddruk, het hele bekende rijtje. Ze houden voldoende materiaal voor genetische bepalingen. Men gaat deze mensen 30 jaar of langer volgen – en dan hoopt men op een gegeven moment verbanden te kunnen vinden met bijvoorbeeld dementie of de ziekte van Parkinson. Alleen al voor het opzetten van de basismeting zou een bedrag van zestig miljoen pond nodig zijn.'

Akademiehoogleraren 2006

Op 29 mei 2006 zijn vier nieuwe Akademiehoogleraren officieel geïnstalleerd. Naast Jan Vandenbroucke zijn dat hoogleraar tektoniek Sierd Cloetingh (Vrije Universiteit Amsterdam), hoogleraar klinische psychologie Paul Emmelkamp (Universiteit van Amsterdam) en hoogleraar populatiebiologie Maurice Sabelis (Universiteit van Amsterdam).

Het gaat niet om zomaar een eretitel. Akademiehoogleraren kunnen zich vijf jaar lang helemaal wijden aan innovatief onderzoek en de begeleiding van jonge onderzoekers. Ze worden door de universiteit vrijgesteld van bestuurlijke verplichtingen. Voor iedere Akademiehoogleraar stelt de KNAW één miljoen euro beschikbaar.



Jan Vandenbroucke, Paul Emmelkamp, Sierd Cloetingh en Maurice Sabelis na hun installatie (foto Henk Thomas)

‘Het grootste probleem bij dit soort onderzoek is, dat je eigenlijk alleen iets zult kunnen zeggen over frequente aandoeningen op middelbare leeftijd. Maar de meeste interessante vraagstellingen zijn juist over bijzondere groepen. Bijvoorbeeld hartinfarcten of dementie bij jonge vrouwen, en dan kom je zelfs met zo’n enorme groep er nog niet uit.’

‘Vandaar dat we in een commissie van de KNAW hebben gesteld dat we hier in Nederland niet aan moeten beginnen. Vooral ook omdat te voorspellen valt dat onderzoekers allemaal steeds net iets anders willen dan wat er in het begin gemeten is, en dan moeten ze toch weer terug naar de oorspronkelijke groep.’

‘Je ziet in Engeland dan ook al een soort tegenbeweging: daar is het ‘Case Control Consortium’ opgericht, een groep van genetici en andere onderzoekers die het DNA van een paar duizend mensen met ziekten als tuberculose, diabetes, artritis en borstkanker precies wil gaan vergelijken met het DNA van mensen die die ziekten niet hebben. Het bouwt voort op het humane-genoomproject; je zou nooit voor al die ziekten telkens nieuw prospectief onderzoek kunnen opzetten. Daar zijn de ziekten te zeldzaam voor.’

Dus binnen die observationele methoden is het case-control-onderzoek het handigst?

‘Ja, bij een *case-control*-onderzoek redeneer je precies andersom. Je hebt de mensen die een ziekte hebben, de cases, en die ga je vergelijken met mensen die de ziekte niet hebben, de controls. Vervolgens ga je zoeken, tot je precies weet waarin die twee groepen van elkaar verschillen – bijvoorbeeld bij zo’n voedselvergiftiging: de ene groep heeft vaker een slaatje gegeten dan de andere groep. Zelfs als je rekening houdt met alle mogelijke andere factoren, blijkt dat dit de doorslaggevende factor is geweest. Dan weet je bijna zeker dat je de oorzaak te pakken hebt, en heb je begrip van de toedracht.’

‘De grote kunst, en mijn liefste bezigheid, is om de onderzoeksvraag tot zijn absolute essentie terug te brengen, om de vraagstelling helemaal uit te benen – tot je precies weet wat je weten wil, en daar dan het onderzoek bij te bedenken dat het snelst en het eenvoudigst antwoord op die vraag geeft. Ideaal is het eigenlijk als de vraag zo netjes en zuiver geformuleerd is, dat het antwoord al bijna voor de hand ligt.’

‘Het grappige is, dat ik wat dat betreft heel veel geleerd heb van een boekje van een Nederlandse politoloog, Piet Verschuren, *De probleemstelling voor een onder-*

zoek uit 1986. De moeilijkste fase van een onderzoek, zo zegt hij ook, is het begin, het goed formuleren van de onderzoeksvraag. Ook Alvin Feinstein, de beroemde klinisch methodoloog, en zelfs Umberto Eco – in dat aardige boekje *Hoe schrijf ik een scriptie?* – hebben er veel over geschreven. Hoe zet je je onderzoek zo op dat je zo eenvoudig mogelijk te weten komt wat je precies wil weten?’

‘Het gebeurt nogal eens dat mensen bij mij om epidemiologisch advies komen en bijvoorbeeld vragen hoe groot hun onderzoeksgroep moet zijn, en of ze voldoende controls hebben. Het leukste vind ik het dan, om eerst nog eens helemaal de onderzoeksvraag door te nemen en die zo uit te puren dat de opzet eigenlijk vanzelf duidelijk is.’



Jan Vandenbroucke (foto Henk Thomas)

‘Het aardigste voor een wetenschapper is het gevoel als eerste de puzzel te hebben opgelost – en daarvoor erkenning krijgen is de mooiste beloning. Het telt natuurlijk ook dat je een belangrijk medisch probleem aan het bestuderen bent, maar dat vinden van de elegante oplossing, dat is voor mij ook wel heel bevredigend.’

Bij een uitbraak van voedselvergiftiging kun je mensen niet nogmaals experimenteel blootstellen aan het verkeerde voedsel

Een voorbeeld dan maar weer?

‘Een van de erfelijke aandoeningen waarmee mensen in Leiden al heel lang bezig waren, is familiale veneuze trombose, dus een erfelijk verhoogde neiging van het bloed om te stollen. Meestal is dat niet zo erg, maar het kan slecht aflopen als zo’n stolseltje in de longen of het hart komt. Vandaar dat artsen de neiging hadden om alle dragers van het gen antistollingsmiddelen te geven. Maar dat moest wel levenslang, terwijl we weten dat die middelen eens in de duizend keer ernstige bloedingen kunnen geven – zoals gebeurde bij de Israëliische premier Sharon.’

‘Moet je nu een randomized controlled trial opzetten en daarin de helft van de mensen wel en de andere helft geen antistolling geven? De afwijking is zo zeldzaam, dat het veel te lang duurt voor je genoeg patiënten bij elkaar hebt, en als je ze hebt, moet je jaren wachten tot ze een misschien een stolling of daarentegen een bloeding krijgen.’

‘Tijdens een brainstormsessie kwamen we toen op het idee om naar de familieleden en de voorouders van de gendragers te kijken. De afwijking is erfelijk, dus je kan door terugredeneren weten wie van de voorouders ook die erfelijke afwijking moet hebben gehad. Je weet ook hun leeftijd bij overlijden, die je kunt vergelijken met het gemiddelde van de Nederlanders uit hun tijd. Dus maakten we een flink aantal stambomen met dragers en niet-dragers.’

‘Uiteindelijk bleek dat de gendragers in het verleden gemiddeld nooit eerder zijn overleden dan hun tijdgenoten, dus dat het gen eigenlijk geen invloed op de levensverwachting heeft. Dan heeft het dus ook geen zin om

antistolling, met alle risico’s van dien, aan gendragers te geven. Daarmee maak je de zaak alleen maar slechter.’

‘Mijn collega Rudi Westendorp is op dezelfde manier eens gaan terugzoeken naar een gen dat leidt tot een verhoogd cholesterol, dus familiale hypercholesterolemie. Daar kwam iets uit wat nog verrassender was. Nu bleek dat voorouders met dat gen juist langer leefden dan gemiddeld – het gen bood dus bescherming ergens tegen. Alleen tijdens de epidemie van hart- en vaatziekten die we in het westen hebben meegemaakt van 1960 tot 1980 waren gendragers extra gevoelig. De epidemie trof hun, door die genetische afwijking, sterker dan de rest van de bevolking.’

‘Dat had je allemaal nooit met randomized controlled trials of met een nieuw op te zetten prospectief onderzoek kunnen uitzoeken. Observationeel onderzoek op bestaande gegevens, met een uitgekende controlegroep, kan net zo veel, of zelfs nog meer informatie opleveren als het beste experiment – en voor een fractie van de tijd, het geld en de moeite.’

Ten slotte nog een heel andere vraag. Wat gaat u doen met het geld dat hoort bij het Akademietoelichtingschap?

‘Als je hoort dat je bent benoemd tot Akademietoelichtingschap, krijg je gelukkig ruimschoots de tijd voor reflectie. Je hoeft niet op stel en sprong een plan in te dienen. Maar wat ik in ieder geval wil, en wat ook bij het hooglerschap hoort, is het aanstellen van veelbelovende jonge onderzoekers die nog geen vaste aanstelling hebben. Dus daar ga ik nu over nadenken.’

‘Heel in het algemeen wil ik graag de banden versterken met de klinische afdeling hier in Leiden. Ik wil jonge klinici die gegrepen zijn door de epidemiologie in de gelegenheid stellen academisch aan het werk te blijven – anders zou er geen plek voor ze zijn. Een belangrijk doel van het Akademietoelichtingschap is immers het bevorderen van de doorstroming – het gaat er niet alleen om dat je zelf meer tijd kunt vrijmaken voor onderzoek, de plek die openvalt moet echt worden opgevuld. Je krijgt het geld pas als er werkelijk iemand is aangesteld...’

‘Maar er blijft hoe dan ook nog wel geld over voor het onderhouden en uitbouwen van internationale samenwerking. Dat kost zoveel geld ook niet – het leeuwendeel gaat toch naar de salarissen van de mensen die nu kunnen worden benoemd.’