

Prof. Dr. Folkert W. Asselbergs (1976) werd 1 juli 2015 benoemd tot hoogleraar Cardiovasculaire Genetica aan het UMC Utrecht. Hij studeerde Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen en behaalde zijn artsexamen in 2001. In 2005 promoveerde hij op het proefschrift 'Vascular Function and Cardiovascular Disease: Risk Stratification and Early Pharmacological Intervention' aan de Rijksuniversiteit Groningen. Tijdens zijn promotie volgde hij de opleiding tot klinisch farmacoloog. Nadien deed hij postdoctoraal onderzoek aan de Harvard School of Public Health op het gebied van genetische epidemiologie en aan Dartmouth Medical School op gebied van bioinformatica. In 2010 ronde hij de opleiding tot cardioloog af in het Universitair Medisch Centrum Groningen waarna hij fellow cardiogenetica werd in het UMC Utrecht. In dezelfde periode volgde hij een fellowship erfelijke hartziekten in The Heart Hospital te Londen. Sinds 2012 is hij staflid bij de afdeling cardiologie in het UMC Utrecht met als aandachtsgebied erfelijke hartziekten. Daarnaast heeft hij een parttime aanstelling als hoogleraar Precision Medicine in Cardiovascular Disease, Institute of Cardiovascular Science, University College London. Hij zit in het management team van het Durrer Center for Cardiovascular Research, Netherlands Heart Institute, Utrecht.



Iedereen is uniek

Prof. Dr. Folkert W. Asselbergs



Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55

Universitair Medisch Centrum Utrecht



Inhoudsopgave

Iedereen is uniek	4
Genetica	6
Erfelijke hartspierziekten	8
Harttransplantatie en Genetica	10
Erfelijkheid en dragerschap	12
Genoomwijde associatiestudies	14
Mendeliaanse randomisatie	15
Elektronische patiëntendossier	18
Utrecht Cardiovasculair Cohort	20
eHealth	21
Standaardisatie en Harmonisatie Zorgproces	24
Dankwoord	26

Iedereen is uniek

Mijnheer de Rector Magnificus
Geachte Leden van de Raad van Bestuur,
Geachte collega's,
Dear colleagues and friends,
Beste vrienden en familie,
Waarde toehoorders,

Iedereen is uniek. Iedereen is uniek zoals we vandaag allemaal bij elkaar zitten. Het begint natuurlijk met hoe oud u bent, hoe lang u bent, of u man of vrouw bent, maar daarnaast heeft iedereen ook zijn eigen karaktereigenschappen en voorkeuren. Deze persoonlijke informatie over u wordt inmiddels systematisch verzameld door een veelvoud aan bedrijven zoals uw supermarkt, Apple, Spotify, Facebook en de Bol.com's van deze wereld. Deze bedrijven kennen inmiddels uw voorkeuren beter dan uw naaste vrienden. Ze passen dan ook hierop hun marketing aan en doen suggesties voor producten die u mogelijk interessant, leuk of lekker zult vinden.

Hoe werkt dit nu in de zorg? Gebruiken we alle kenmerken die u uniek maken om u zo goed mogelijk te behandelen? Maken we gebruik van zoveel mogelijk van uw data om een beter beeld van u te krijgen, en zo u beter van dienst te zijn?

Degene die in aanraking is geweest met de zorg weet dat het antwoord hierop helaas 'nee' moet zijn. We delen al onze persoonlijke details met de grote bedrijven van deze wereld, maar als het neerkomt op onze gezondheid moeten we het doen met slechts de data die door het ziekenhuis is verzameld. Uw smartphone en de kortingspas van uw supermarkt bevatten allemaal relevante gegevens over uw leefgewoontes zoals voeding en beweging, maar worden nu slechts gebruikt voor commerciële doeleinden en niet om uw gezondheid te verbeteren.

In de zorg worden mensen nog steeds behandeld als een statistisch gemiddelde, dit gemiddelde komt uit wetenschappelijke studies en is dus afhankelijk van de mensen die deelnamen aan deze studies. Binnen mijn vak, de cardiologie, betekent dit dat we u allemaal behandelen als een middelbare blanke man met overgewicht, want dit zijn de mensen die voornamelijk deelnamen aan de studies waarop onze richtlijnen zijn gebaseerd.

Dit is natuurlijk niet de realiteit, want iedereen is uniek en iedereen verdient daarom dan ook een individuele benadering. De praktijk is alleen anders. Op dit moment behandelen we iedereen hetzelfde, ervan uitgaande dat iedereen op dezelfde manier reageert op de behandeling. Inderdaad zullen mensen positief reageren op medicijnen en daarvan geen bijwerkingen ondervinden, maar daarnaast heb je ook een groep patiënten waar het medicijn geen effect heeft en een groep die zelfs een nadelig effect ervaart door het optreden van bijwerkingen.

Dit moeten we in de toekomst voorkomen door alle unieke kenmerken van de patiënt beter in kaart te brengen en te onderzoeken wie wel, en wie niet reageert op een behandeling. Sommige mensen hebben bijvoorbeeld een genetische variatie waardoor ze een medicijn sneller afbreken waardoor het medicijn minder werkzaam is, terwijl andere mensen juist het medicijn ophopen in het lichaam en daardoor gevaarlijke bijwerkingen kunnen krijgen. Als we dit van tevoren weten kunnen we patiënten direct de juiste medicatie met de juiste dosering geven.

In deze oratie zal ik u proberen te informeren hoe we kunnen zorgen dat we patiënten niet meer als gemiddelde behandelen volgens een algemene richtlijn, maar als individu. Dit kan door gebruik te maken van genetische informatie en persoonlijke data verzameld via verschillende digitale databronnen, zoals het elektronische patiëntendossier, kortweg EPD genoemd of eHealth: zorg geleverd via internet. Denk bij eHealth bijvoorbeeld aan het meten van een bloeddruk thuis of het bijhouden van lichamelijke activiteit.

Genetica

Allereerst zal ik beginnen met de genetica. Zoals gezegd bestaan er allerlei genetische verschillen die bepalen hoe snel een medicijn wordt afgebroken in de lever. Uit mijn DNA profiel blijkt bijvoorbeeld dat clopidogrel, een medicijn die zorgt dat mijn bloedplaatjes niet samen klonteren, minder werkzaam is en dat ik dus een alternatieve behandeling moet krijgen als ik een hartaanval krijg in de toekomst.

In uw DNA zit ook informatie over al uw biologische kenmerken zoals de kleur van uw ogen en haren. Mijn genenpaspoort laat zien dat ik waarschijnlijk bruine ogen heb en dat mijn oorspronkelijke haarkleur, voordat ik compleet grijs werd, niet blond was. Deze informatie is natuurlijk niet direct van nut voor de zorg, maar heeft al wel zijn toepassing gevonden binnen de forensische geneeskunde om slachtoffers en daders beter in kaart te brengen.

Daarnaast kan ook de aanleg voor bepaalde ziekten worden berekend door het kijken naar uw DNA profiel. Zelf heb ik bijvoorbeeld een verhoogd risico op het krijgen van hoge bloeddruk. Als iemand dit al weet bij geboorte, dan kan hij zijn bloeddruk regelmatig laten controleren en zijn zoutinname beperken. Ook kan eventueel in de toekomst de medicatie worden aangepast op de DNA variaties die verantwoordelijk zijn voor de hoge bloeddruk in die individuele patiënt.

Hoe zit dat nu ook alweer met die erfelijke aanleg?

Daarvoor een kleine opfriscursus in de genetica. Het DNA van de mens, uw blauwdruk dus, bestaat uit 46 chromosomen, 23 van uw vader en 23 van uw moeder die ongeveer 22.000 genen bevatten en in totaal uit 3 miljard letters bestaat, zogenaamde basen. De volgorde van deze letters zijn in 2003 volledig in kaart gebracht door het internationale Humane Genoom Project.

Daardoor werd het mogelijk om de locatie van die 22.000 genen in het DNA aan te wijzen, en de genetische variaties tussen mensen beter te onderzoeken.

Als we nu uw DNA vergelijken met uw buurman dan blijkt dat ongeveer 98,5% van uw DNA hetzelfde is, maar die 1,5% verschil maakt ons wie we zijn en dat komt nog steeds neer op gemiddeld 4,5 miljoen letters die we van elkaar verschillen.

Het merendeel van deze variaties in het DNA komen vaak voor in de bevolking en het effect daarvan op het krijgen van ziekten, is relatief klein. Dit in tegenstelling tot zeldzame genetische foutjes die we mutaties noemen. Hierdoor worden eiwitten verkeerd of niet gevormd en die foutjes zijn vaak verantwoordelijk voor het ontstaan van ernstige aandoeningen. Gedacht kan worden aan bijvoorbeeld erfelijke borst of darmkanker, maar ook erfelijke hartspierziekten worden door mutaties veroorzaakt.

Erfelijke hartspierziekten

In het UMC Utrecht doen we veel onderzoek naar erfelijke hartspierziekten zoals een verwijde hartspier met verminderde functie, de zogenaamde dilaterende cardiomyopathie.

Het hart van patiënten met een dilaterende cardiomyopathie pompt minder krachtig en hierdoor ontwikkelen patiënten hartfalen. Patiënten met hartfalen hebben vaak klachten van kortademigheid door het vasthouden van vocht achter de longen. Na het vaststellen van hartfalen overlijdt bijna de helft van alle patiënten binnen 5 jaar. De oorzaak van hartfalen is in het merendeel van de gevallen een hartaanval waardoor een gedeelte van de hartspier is afgestorven. Daarnaast kan een verminderde pompfunctie van het hart worden veroorzaakt door een ontsteking van de hartspier, hoge bloeddruk of ziekten van de hartklep. In een gedeelte van de gevallen wordt geen duidelijke oorzaak gevonden en in die patiënten kunnen foutjes in het DNA een rol spelen. Helaas wordt niet altijd gedacht aan een erfelijke hartspierziekte als dit niet bekend is binnen een familie en wordt dus ook geen DNA onderzoek verricht. Het is vooral belangrijk om aan een erfelijke hartziekte te denken als een jong iemand plotseling overlijdt. DNA onderzoek kan dan worden verricht in de overleden patiënt zodat achteraf een diagnose kan worden gesteld, de zogenaamde moleculaire obductie. Nu komen familieleden een aantal maanden nadat de patiënt is overleden met de vraag of het een erfelijke hartziekte betreft. Vaak is het dan niet meer mogelijk om DNA onderzoek te verrichten. Als je goed zoekt bij alle familieleden, blijkt ongeveer een derde aanwijzingen te hebben voor een hartziekte zonder dat ze op dat moment daar klachten van ondervinden. Screening van familieleden is daarom belangrijk, ook als niemand buiten de patiënt zelf zichtbaar is aangedaan.

Ik zal u een voorbeeld geven. Het betreft een 53 jarige vrouw die al langdurig bekend was bij een cardioloog met een verminderde hartfunctie waarbij nooit een onderliggende oorzaak was gevonden en gedacht werd aan een ontsteking van de hartspier. Na een nascholing over erfelijke hartziekten werd

patiënt naar ons verwezen of toch geen sprake was van een genetische aanleg. Toen ik patiënt opriep in de wachtkamer stonden twee mensen op die naar me toe kwamen. Het bleken achternichten van elkaar te zijn die na het overlijden van hun ouders elkaar uit het oog waren verloren. Beide waren bekend in een verschillend ziekenhuis binnen onze regio, maar met dezelfde aandoening. Daarna ging het balletje snel rollen en hebben we de hele familie in kaart kunnen brengen en uiteindelijk het DNA foutje gevonden.

Dit was een foutje in het phospholamban gen, kortweg PLN-gen genoemd (<http://hartspierziektepln.nl>). Dit foutje is oorspronkelijk afkomstig uit het noorden van Nederland en naar schatting lopen duizenden mensen in Nederland rond met deze mutatie. In mensen met deze genetische mutatie kan het eiwit niet meer normaal functioneren, wat ernstige gevolgen kan hebben voor het hart en kan leiden tot plots overlijden of hartfalen. Draggers van deze mutatie moeten regelmatig worden gecontroleerd en indien sprake is van een verminderde pompfunctie moeten die patiënten behandeld worden met medicijnen en eventueel moet een inwendige defibrillator worden ingebracht die een elektrische schok kan afgeven bij gevaarlijke ritmestoornissen.

Op dit moment is het nog niet mogelijk om het foutje in het DNA zelf te repareren in mensen. Bovendien is de schade vaak al aangericht als de ziekte zich presenteert, waardoor we aangewezen zijn op de standaard behandeling van hartfalen om de pompfunctie van het hart zo lang mogelijk te behouden.

Indien dit niet meer mogelijk is, kan in ernstige gevallen eventueel nog een steunhart worden overwogen waarbij de functie van het hart wordt overgenomen door een mechanische pomp. Het hebben van een steunhart is niet zonder risico's en uiteindelijk blijft de ultieme behandeling van deze categorie patiënten, indien geschikt, nog altijd een harttransplantatie.

Harttransplantatie en Genetica

Ook bij harttransplantatie speelt genetica een belangrijke rol door de genetische verschillen tussen donor en ontvanger die op lange termijn afstoting kunnen veroorzaken. U heeft namelijk genen die ik niet heb en andersom. Gemiddeld heeft iedereen ongeveer 20 genen die uitstaan of compleet afwezig zijn. Dit heeft vaak geen consequenties voor het dagelijks functioneren, maar als iemand een orgaan krijgt van een donor met genen die hij zelf niet heeft dan kan het afweersysteem hierop reageren omdat ze de genen niet herkennen als lichaamseigen. Dit kan uiteindelijk leiden tot afstoting van het orgaan.

Dit is onderzocht voor slechts een aantal genen, omdat de kosten te hoog waren om alle 22.000 genen in kaart te brengen. De kosten van DNA onderzoek zijn de afgelopen jaren sterk gedaald en recent hebben we dan ook samen met Doctor Brendan Keating, van de Universiteit van Pennsylvania, een genetische chip ontwikkelt speciaal voor transplantatie patiënten om de verschillen in het DNA te bepalen tussen donor en ontvanger. Voor dit onderzoek zijn grote aantal patiënten nodig gezien het aantal statistische testen die we moeten uitvoeren als we alle genen met elkaar gaan vergelijken. Dit onderzoek kan dus niet alleen worden gedaan, maar hiervoor is samenwerking nodig tussen onderzoeksgroepen.

Dat is de reden waarom we het consortium iGeneTRAIN hebben opgericht, waarin we wereldwijd transplantatiestudies bij elkaar hebben gebracht (www.igenetrain.nl). Het iGeneTrain consortium bestaat niet alleen uit studies met harttransplantatie patiënten, maar ook lever-, long- en niertransplantie patiënten. Momenteel is genetische en klinische informatie beschikbaar van meer dan 28.000 donoren en ontvangers, verdeeld over ruim 25 studies wereldwijd. Daarnaast zijn we recent een crowdfunding initiatief gestart in een tiental landen om dit verder uit te breiden.

Als we weten welke genen en veranderingen in het DNA afstoting veroorzaken, kunnen we ook beter de onderliggende mechanismen begrijpen en eventueel nieuwe therapieën ontwikkelen om afstoting te voorkomen. Daarnaast kan het ons helpen om de behandeling op de individuele patiënt af te stemmen. Sommige patiënten blijken juist een verminderde kans op afstoting te hebben door weinig verschil in het DNA tussen donor en ontvanger. Deze patiënten zullen dan een lagere dosis van medicatie nodig hebben om het afweersysteem te remmen. Dit verkleint dan weer het risico op bijwerkingen. Dit onderzoek zal dus leiden tot geïndividualiseerde zorg en hopelijk tot een verbeterde overleving van transplantatie patiënten.

Het allerbeste is natuurlijk om een transplantatie te voorkomen. Dit kan door preventie. Hiervoor moeten we patiënten met een hoog risico eerder opsporen zodat we ze eerder kunnen behandelen. Daarvoor gaan we terug naar de familie die ik eerder besprak met het foutje in het Phospholamban gen.

Erfelijkheid en dragerschap

Als we namelijk duidelijk een foutje hebben gevonden waarvan bekend is dat die een erfelijke hartziekte kan veroorzaken, kunnen we de familie onderzoeken op dragerschap van deze mutatie. Deze hartziekten erven over met een kans van 50%. Dit betekent dat naaste familieleden een kans van 1 uit 2 hebben de aanleg voor deze erfelijke ziekte te erven. Als dan blijkt dat een familielid drager is van het foutje komen natuurlijk de vragen. Zoals bijvoorbeeld de dochter van de patiënt die ik gezien heb met een dilaterende cardiomyopathie, de hartspierziekte met de verminderde functie. Zij vraagt zich terecht af of zij nu ook een hartspierziekte ontwikkelt. Moet zij op termijn misschien ook een harttransplantatie ondergaan? Of moet ze een defibrillator krijgen om eventuele ritmestoornissen te behandelen? Dit geeft allemaal veel onzekerheid bij de familieleden. Zij hebben namelijk van dichtbij meegemaakt wat voor consequenties een erfelijke hartziekte kan hebben zoals het optreden van hartfalen of plots overlijden.

Dragerschap kan iets zeggen of familieleden de aanleg hebben geërfd, maar zegt niet direct of ze de ziekte in de toekomst ontwikkelen, en in welke mate. Op dit moment zien we alle patiënten met een aanleg regelmatig op controle terug waarbij we een echo van het hart en een hartfilmpje maken, maar we beginnen pas met behandelen als patiënten daadwerkelijk een verminderde pompfunctie hebben of ritmestoornissen laten zien. Eigenlijk loop je dus altijd achter de feiten aan. We moeten dus betere methoden hebben om patiënten met een verhoogd risico te identificeren zodat we vroegtijdig kunnen starten met behandelen.

Een paar weken geleden heeft de Hartstichting een subsidie toegekend aan een samenwerkingsverband tussen het AMC, UMCG en UMC Utrecht om juist dit te onderzoeken. Met deze subsidie zullen we familieleden met een aanleg systematisch gaan onderzoeken op de aanwezigheid van vroege verschijnselen zodat we hopelijk het beloop beter kunnen voorspellen.

Daarnaast willen we natuurlijk ook begrijpen waarom de patiënten met dezelfde DNA mutatie zoveel van elkaar verschillen. Ook dit doen we in samenwerking met verschillende academische centra namelijk het VUMC, AMC, UMCG, Erasmus en UMCU (www.cvon-dosis.nl/nl/). In dit consortium onderzoeken we waarom sommige patiënten een zeer ernstige vorm van hartspierziekte ontwikkelen en anderen juist weer een milde vorm terwijl ze drager zijn van hetzelfde foutje.

Dit kan verschillende oorzaken hebben. Allereerst kunnen mensen bijvoorbeeld meerdere foutjes hebben in hun DNA die los van elkaar een milde vorm van hartziekte kunnen geven, maar in combinatie tot een ernstige vorm kan leiden.

Ten tweede kunnen omgevingsfactoren een rol spelen. Bij sommige vormen van hartspierziekten kan inspanning er bijvoorbeeld voor zorgen dat mensen eerder klachten krijgen van hartfalen of ritmestoornissen. Belangrijk is daarom die mensen met een aanleg vroeg op te sporen zodat we op tijd leefstijladviezen kunnen geven.

Tenslotte kan ook de genexpressie, de mate waarin een gen wordt afgeschreven, verschillen tussen mensen. Zie het als een soort van volumeknop die harder en zachter kan. Deze volumeknop wordt weer bedient door andere stukjes DNA die ook weer foutjes kunnen bevatten. Dr. Magdalena Harakalova, postdoc in mijn lab, doet onderzoek naar deze volumeknop.

Genoomwijde associatiestudies

Tot nu toe heb ik het voornamelijk gehad over relatief zeldzame foutjes in het DNA met een groot effect op het krijgen van een hartspierziekte, maar we hebben ook variaties in ons DNA die vaak voorkomen, zogenaamde polymorphismen. Deze veelvoorkomende variaties hebben een relatief klein effect, maar bij elkaar opgeteld kunnen ze wel een verschil maken. We kunnen veel leren door de relatie te onderzoeken tussen deze veelvoorkomende DNA variaties en bepaalde biologische kenmerken of ziekten. Dit doen we met behulp van zogenaamde genoomwijde associatiestudies, beter bekend als GWAS studies. In deze genoomwijde studies kijken we naar alle variaties die bekend zijn in het DNA en relateren die aan ziekten zoals hartfalen. Hiervoor moeten we dus eerst in grote groepen patiënten alle DNA variaties in kaart brengen en die miljoenen variaties vergelijken we vervolgens met het DNA van controle patiënten die geen hartfalen hebben. Doordat we naar alle variaties kijken in het DNA kunnen we nieuwe mechanismen vinden die niet eerder zijn beschreven.

Deze DNA variaties kunnen iets zeggen over het risico om een bepaalde ziekte te ontwikkelen, maar bepalen dus ook uw biologische kenmerken, zoals ik in het begin van mijn oratie heb laten zien.

De resultaten van deze genetische studies kunnen leiden tot nieuwe behandelingen. Een goed voorbeeld hiervan is het PCSK9 gen. Mensen met een variatie in dit PCSK9 gen, hebben een 15 tot 30% lager cholesterol dan mensen die geen drager zijn van deze variatie. Onderzoek laat zien dat die mensen met een variatie daarnaast ook minder hart- en vaatziekten krijgen. Sinds kort is een medicijn gericht tegen het PCSK9 enzym beschikbaar voor patiënten. Dit medicijn verlaagt het cholesterol en lijkt ook te leiden tot een verminderd optreden van hart- en vaatziekten parallel aan wat gevonden is met genetisch onderzoek. Dit voorbeeld laat zien dat genetisch onderzoek ook daadwerkelijk kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. In het algemeen blijkt dat nieuwe geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met hulp van genetisch onderzoek een grotere kans maken om uiteindelijk in de kliniek te belanden ten opzichte van geneesmiddelen waarvoor dit bewijs ontbreekt.

Mendeliaanse randomisatie

We moeten natuurlijk wel nog het medicijn testen in echte patiënten. De gouden standaard op dit moment voor geneesmiddelenonderzoek is het doen van gerandomiseerde klinische studies waarbij patiënten willekeurig worden toegewezen naar de groep die het experimentele medicijn ontvangt of placebo, het nepmedicijn. Dit noemen we randomiseren. Door het randomiseren weten we zeker dat gevonden verschillen tussen beide groepen door het geneesmiddel wordt veroorzaakt en niet door een scheve verdeling van risicofactoren. Bijvoorbeeld dat in de placebo groep alleen maar mannen zitten die roken en hoge bloeddruk hebben terwijl de studiegroep uit gezonde vrouwen bestaat.

Dit soort klinisch onderzoek is tijdrovend. Dit beperkt de farmaceutische industrie en de universiteiten om op grote schaal nieuwe en reeds bestaande medicijnen te testen. Gelukkig kan ook hier de genetica een handje helpen om de meest kansrijke medicijnen te selecteren voor klinisch onderzoek.

U doet namelijk allemaal mee aan een gerandomiseerde studie zonder dat u daarvan weet. De genetische variaties die u van uw ouders hebt geërfd zijn namelijk onafhankelijk van elkaar en van leefstijl doorgegeven. Dus elke base, de bouwsteen van het DNA, wordt willekeurig doorgegeven. Deze genetische variaties hebben een biologisch effect die, weliswaar kleiner, vergelijkbaar zijn met de werking van medicijnen.

Ik zal dit verder proberen uit te leggen met het vorig voorbeeld over PCSK9. Gerandomiseerde studies zijn dus gedaan naar medicijnen gericht tegen het PCSK9 enzym. Die lieten een verlaging van het cholesterol zien en een vermindering in het optreden van hartaanvallen. We kunnen nu variaties in het PCSK9 gen gebruiken om het effect van dit nieuwe medicijn na te bootsen op cholesterol en hartaanvallen, maar ook op het optreden van andere relevante uitkomsten en potentiële bijwerkingen die in klinische studies nog niet zijn onderzocht.

Dus in plaats van mensen te randomiseren naar een geneesmiddel of placebo, kunnen we dus ook kijken naar variant A of B in uw DNA waarvoor u gerandomiseerd bent bij conceptie. In theorie kunnen we dus oneindig veel genetische gerandomiseerde studies verrichten om het effect van medicijnen te voorspellen zonder dat daarvoor nieuwe studies moeten worden opgezet. Inmiddels hebben we een aantal van zulke genetische randomisatie studies uitgevoerd voor bekende medicijnen zoals PCSK9 en inderdaad blijken deze studies de uitkomsten van klinische geneesmiddelenstudies te voorspellen. Dit geeft ons de mogelijkheid om nieuwe medicijnen te onderzoeken zonder daarvoor direct een dure geneesmiddelenstudie op te zetten.

Daarnaast kunnen we dit model ook gebruiken om nieuwe indicaties voor bestaande medicijnen gemakkelijk te onderzoeken. Hiervoor kan je dus gebruik maken van een genetische variatie die het aangrijpingspunt van een medicijn beïnvloed en die relateren met de ziekte naar keuze. We hebben bijvoorbeeld recent samen met vele onderzoekers wereldwijd aangetoond met behulp van genetisch onderzoek dat een anti-reuma medicijn mogelijk ook een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten. Momenteel worden nu dan ook studies gedaan in patiënten die een hartaanval hebben gehad om het effect van dit medicijn te testen.

We doen deze genetische studies natuurlijk het liefst in die patiënten waarbij we uiteindelijk ook het medicijn willen testen. Dus niet gezonde mensen uit de algemene bevolking, maar patiënten die bijvoorbeeld een hartaanval hebben gehad.

Dat is de reden dat ik samen met Dr. Riyaz Patel uit Londen het GENIUS-CHD consortium heb opgericht met hulp van subsidie van de Nederlandse en Engelse Hartstichting (www.genius-CHD.org). Hierin verzamelen we genetische informatie van patiënten met een doorgemaakt hartaanval. In totaal doen op dit moment 65 studies mee met meer dan 250.000 hartpatiënten. Dit geeft ons de mogelijkheid om de werking van nieuwe en bestaande medicijnen na te bootsen en te onderzoeken in welke patiënten het effect het grootst is en wie dus het meest baat heeft bij deze medicijnen. Hierdoor kunnen we de farmaceutische industrie en universiteiten beter informeren in welke populatie ze een studie moeten opzetten. Dit zal ook ten goede komen

aan de patiënt, omdat daardoor voorkomen kan worden dat sommige patiënten onnodig een medicijn krijgen waarbij we bij voorbaat wisten dat het effect minimaal was.

Naast het identificeren van die patiënten die mogelijk het meest baat hebben bij een medicijn, kunnen we ook onderzoeken wie de meeste kans heeft op het krijgen van bijwerkingen. Dit is zeer belangrijk voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen omdat vaak studies voortijdig worden afgebroken door het optreden van bijwerkingen. Als we kunnen voorspellen wie het meeste kans heeft op het krijgen van deze bijwerkingen kunnen we het ontwerp van de studie hierop aanpassen.

Als genetische studies laten zien dat een medicijn mogelijk een gunstig effect heeft zonder gevaarlijke bijwerkingen, moeten deze medicijnen natuurlijk nog wel getest worden in de praktijk. Geneesmiddelenstudies zijn helaas alleen erg duur en het kost veel tijd totdat een medicijn uiteindelijk gebruikt kan worden in patiënten. We moeten dus ook een nieuwe manier vinden om medicijnen te onderzoeken in patiënten.

Elektronische patiëntendossier

Een belangrijke stap om medicijnen te onderzoeken in patiënten is het gebruik van het elektronische patiëntendossier, het EPD, en de opkomst van eHealth, zorg geleverd via internet.

Het is nu mogelijk om patiënten in het elektronisch patiëntendossier te randomiseren naar een nieuwe behandeling A of de standaard zorg met behandeling B. Vervolgens kunnen we het effect onderzoeken van deze behandeling door gebruik te maken van data die structureel worden verzameld tijdens routine controles in het elektronische dossier of via eHealth. Om deze studies uit te voeren is dus minimale ondersteuning nodig, omdat we gebruik maken van data die reeds wordt verzameld binnen de standaard zorg. Hierdoor sluit ook onderzoek beter aan bij de routine van de dagelijkse praktijk en bij de patiëntengroepen die we daadwerkelijk zien in ons ziekenhuis. Ook kunnen we effecten van behandelingen op verschillende uitkomsten onderzoeken die voor een patient relevant zijn.

Dit klinkt allemaal logisch, maar om te beseffen wat voor een enorme verandering dit is, zal ik toch kort schetsen hoe we tot nu toe onderzoek doen binnen het ziekenhuis.

Allereerst gaan we op zoek naar een geschikte patiënt voor onze studie. Dit wordt vaak gedaan door promovendi die alle poliklinieken en afdelingen aflopen om kandidaten te vinden. Als een promovendus vervolgens iemand heeft gevonden voor zijn studie, vragen ze de behandelaar of ze de patiënt mogen benaderen om deel te nemen aan deze studie. Dan gebeurt het. Vanaf het moment dat de patiënt ja heeft gezegd, verdwijnt de studie uit het zicht van de dagelijkse zorg. Patiënten worden daarna vaak apart gezien op een speciale polikliniek en relevante gegevens worden vervolgens opgeslagen in een aparte database. Dit gaat dus allemaal parallel aan de standaard zorg. Onderzoek maakt dus geen gebruik van alle data die reeds wordt verzameld in de dagelijkse patiëntenzorg en andersom krijgen artsen en patiënten nauwelijks inzage in de gegevens verzameld in het kader van onderzoek.

Deze parallelle wereld geldt niet alleen voor onderzoek en zorg, maar geldt ook voor de verschillende afdelingen binnen een ziekenhuis. Elke afdeling, maar ook elke arts of verpleegkundige vraagt vaak dezelfde informatie aan de patiënt en die informatie wordt dan vervolgens weer apart opgeslagen binnen een medisch dossier.

Utrecht Cardiovasculair Cohort

Om dit te voorkomen is het UMCU recent gestart met het Utrecht Cardiovasculair cohort onder leiding van Professor Michiel Bots van het Julius Centrum. Alle patiënten die het UMCU bezoeken met een vorm van hart- en vaatziekten of een verhoogd risico op het krijgen van hart- en vaatziekten komen in deze studie en alle data wordt verkregen uit de standaard zorg. Hierdoor kunnen onderzoekers en zorgverleners van elkaar profiteren door gebruik te maken van elkaars gegevens. Dit geldt ook voor de aparte afdelingen binnen het ziekenhuis die nu ook makkelijker van elkaar gegevens gebruik kunnen maken. Daarnaast hoeven we ook niet meer de afdelingen of poliklinieken af te lopen op zoek naar een geschikte patiënt voor een studie, want via het elektronische patiëntendossier kunnen we die nu makkelijk identificeren.

Doordat alle gegevens van patiënten makkelijk beschikbaar zijn kunnen we beter het beloop van een ziekte onderzoeken. Wie heeft nu een hoog risico op het krijgen van complicaties of overlijden en hoe kunnen we die patiënten vroegtijdig herkennen? En wie heeft juist nu een relatief laag risico op het krijgen van problemen en hoeft dus minder streng behandeld te worden?

Door het inbouwen van algoritmen in het elektronische patiëntendossier kunnen we bijvoorbeeld op basis van bloedwaarden en klachten besluiten patiënten niet of juist wel op te nemen ter observatie. Dit is een belangrijke stap richting de individualisering van de zorg, maar het kan nog een stap verder. Tot nu toe gaat het allemaal om gebruik van data uit het ziekenhuis. De volgende stap is om data te verzamelen van buiten het ziekenhuis waardoor patiënten misschien helemaal niet meer naar het ziekenhuis hoeven te komen of juist eerder om de medicatie aan te passen.

eHealth

Twee jaar geleden zijn wij gestart met het ontwikkelen van een nieuw zelfmanagement platform voor hartfalen patiënten, genaamd EMPOWER (www.24care.nu/empower). Patiënten met hartfalen moeten namelijk regelmatig, liefst continue, gecontroleerd worden op het vasthouden van vocht. Als patiënten namelijk vocht vasthouden en kortademig worden moeten ze vaak worden opgenomen in het ziekenhuis om behandeld te worden met plasmedicatie via een infuus. Die opnames moeten we proberen te voorkomen. In het ziekenhuis, maar ook thuis bij de patiënt is het daarom belangrijk om de hoeveelheid vocht en zout die patiënten innemen te beperken om zo verergering van het hartfalen te voorkomen. Hier kan eHealth een belangrijke rol spelen door het thuis in de gaten houden van veranderingen in bijvoorbeeld gewicht, bloeddruk, hartritme, en kortademigheidsklachten die kunnen wijzen op een verergering van hartfalen.

Dit eHealth platform ontvangt data van de verschillende meetapparatuur en geeft dan direct feedback naar de patiënt over zijn huidige toestand. Indien bijvoorbeeld het gewicht toeneemt kan de patiënt besluiten om zijn dosering plastabletten te veranderen. Hierdoor leert de patiënt meer over zijn eigen ziekte en daarnaast geeft het de patiënt meer controle en gemak. De patiënt komt dus echt centraal te staan en advies kan daadwerkelijk op individueel niveau worden gegeven op basis van continue verzamelde data in plaats van een enkele momentopname. Bovendien zal de patiënt eigenaar zijn van zijn eigen data en zelf kunnen bepalen wie toegang heeft tot zijn gegevens. Dit kunnen ook familieleden zijn die nu makkelijker betrokken kunnen worden bij de zorg. De familie kan bijvoorbeeld op afstand meekijken en online aanwezig zijn bij het overleg met artsen. Daarnaast kan eHealth overleg bevorderen tussen de verschillende zorgverleners.

Het is de wens van de zorgverzekeraars om de chronische zorg van hartfalen in de toekomst te verplaatsen van de ziekenhuizen naar de huisartsenpraktijk. De kwaliteit van die zorg zal verbeteren als makkelijk overleg kan plaatsvinden tussen de huisarts en de medische specialist waarbij data kunnen worden

gedeeld. Hiervoor zijn wel duidelijke afspraken nodig waarbij patiënten toestemming moeten kunnen geven om data uit te wisselen tussen de verschillende instanties.

De komst van eHealth zal ook wetenschappelijke studies makkelijker maken doordat de patiënt zijn eigen data verzamelt over het beloop van zijn ziekte. Daarnaast zal eHealth ook de deelname van patiënten aan studies stimuleren. Een belangrijke reden voor hartfalen patiënten om niet deel te nemen aan een studie is namelijk de belasting om elke keer naar het ziekenhuis te komen voor onderzoek. Dit zal vergemakkelijkt worden door telemonitoring, het op afstand volgen en begeleiden van patiënten. Patiënten hoeven dan niet meer fysiek naar het ziekenhuis terug te komen voor controle.

Een andere vorm van eHealth die al grootschalig wordt toegepast is het gebruik van portalen binnen de elektronische patiëntendossiers, een soort toegangspoort. Sinds een jaar hebben alle patiënten van het UMC Utrecht direct inzage in hun medische gegevens vanuit huis via zo'n toegangspoort. De tijden dat de medisch specialist een gesloten envelop aan de patiënt meegaf om af te geven bij de huisarts zijn nu echt wel voorbij. Deze portalen geven patiënten ook de mogelijkheid om een arts online te raadplegen of gegevens toe te voegen aan het dossier zoals thuismetingen of vragenlijsten. Patiënten kunnen hierdoor actief worden betrokken bij hun zorg. De patiënt kan bijvoorbeeld vooraf aan zijn bezoek aan het ziekenhuis, zijn of haar familiegeschiedenis, allergie en behandelbeperkingen invullen en controleren via het portaal.

Hetzelfde geldt voor studies. De komst van het portaal maakt het mogelijk voor de patiënt om te zien voor welke studies hij in aanmerking komt en hierover achtergrond informatie lezen. De patiënt kan dan zelf aangeven of hij wil deelnemen aan een studie en hij kan die toestemming ook weer makkelijk intrekken: het zogenaamde dynamische informed consent.

Het voordeel voor onderzoekers is dat ze een medium ter beschikking hebben waardoor ze gemakkelijk in contact kunnen komen met patiënten. Ze kunnen bijvoorbeeld extra informatie gedurende het onderzoek vragen of patiënten benaderen voor deelname aan nieuwe studies.

Het continue meten en dus ook monitoren van de huidige gezondheidstoestand zal alleen maar toenemen door de technologische ontwikkelingen. Een recent voorbeeld is een huidsensor die het mogelijk maakt om continue elektrolyten, metaboliëten en temperatuur in uw zweet te meten en door te sturen naar een app op uw smartphone. Een ander voorbeeld is de Google lens. Google heeft samen met het bedrijf Novartis een lens ontwikkeld die continue de suikerspiegel meet en doorstuurt naar uw smartphone. Deze ontwikkelingen zullen veel impact hebben op de zorg doordat we patiënten continue kunnen monitoren en dus eerder kunnen ingrijpen indien nodig.

Wel moeten we een wildgroei aan verschillende systemen voorkomen en vanuit de politiek is ook regelgeving noodzakelijk die zorgt dat systemen die op de markt zijn met elkaar kunnen communiceren zodat data makkelijker kunnen worden uitgewisseld tussen de verschillende platforms. Elk ziekenhuis heeft nu zijn eigen elektronische patiëntendossier en het integreren van data is verre van makkelijk. Dit combineren van data is echter essentieel als we willen samenwerken tussen de verschillende centra en landen. Hierbij moeten we wel de privacy van mensen beschermen en hier moet duidelijke regelgeving voor worden ontwikkeld zonder dat dit het gebruik van data beperkt.

Dit is het IT aspect, maar voor samenwerking is het ook belangrijk om de dataverzameling en protocollen binnen de zorg te standaardiseren.

Standaardisatie en Harmonisatie Zorgproces

Op dit moment verzamelt en definieert iedereen de data net op een andere manier waardoor we veel tijd kwijt zijn aan het harmoniseren van de verschillende datasets als we deze willen koppelen. Hetzelfde geldt voor aanvullend onderzoek. De protocollen voor het maken van echo's, MRI en het doen van DNA onderzoek verschilt tussen alle ziekenhuizen waardoor het moeilijk is om deze data te combineren.

Het koppelen van data en dus samenwerken tussen de verschillende centra is helemaal relevant voor patiënten met relatief zeldzame aandoeningen, zoals erfelijke hartziekten, gezien het beperkt aantal patiënten en omdat vaak familieleden bekend zijn in een ander ziekenhuis.

Op dit moment zijn we dan ook bezig om de protocollen en dataverzameling tussen de verschillende cardiologische centra die zich bezig houden met erfelijke hartspierziekten te harmoniseren. Dit gebeurt onder de vlag van het Durrer Center dat onderdeel is van het Netherlands Heart Institute, een samenwerking van alle academische cardiologische afdelingen (www.durrercenter.nl). Het Durrer Center heeft als doel om samenwerkingen te bevorderen door het zichtbaar maken van beschikbare data in een online catalogus.

Veel data kan namelijk hergebruikt worden voor studies met andere vragenstellingen dan waarvoor de oorspronkelijke studie was opgezet. Hierdoor kunnen we data die publiekelijk is gefinancierd maximaal benutten voor wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappers moeten dan ook zorgen dat data ook na afloop van een studie toegankelijk blijft voor andere onderzoekers met duidelijke referenties en uitleg.

Hiervoor is wel structurele subsidie noodzakelijk die het beheren van data en biomateriaal mogelijk maakt op de lange termijn. Op dit moment is datamanagement een sluitpost en wordt dit matig gefinancierd. Vaak wordt een hele infrastructuur neergezet voor een individuele studie waarna die weer wordt

opgeheven bij het beëindigen ervan. Dit moet efficiënter en kan alleen als hiervoor middelen beschikbaar worden gesteld.

De Europese Unie heeft recent hierin een belangrijke stap genomen door het oprichten van de European Open Science Cloud waar data beschikbaar kunnen worden gemaakt voor de 1.7 miljoen onderzoekers en 70 miljoen professionals in de EU. In de toekomst zullen subsidiegevers steeds vaker gaan eisen dat data door hun gefinancierd in deze Cloud beschikbaar komen. Data zal hierdoor niet verloren gaan en vaker hergebruikt gaan worden voor wetenschappelijk onderzoek. Dit zal ons allen ten goede komen.

Mijnheer de Rector Magnificus, Waarde toehoorders,

Iedereen is uniek. Dit wisten we natuurlijk eigenlijk al op individueel niveau in de spreekkamer, maar we hadden nog niet de mogelijkheden om dit op grote schaal te onderzoeken binnen de zorg. Dit zal veranderen door de standaardisatie van patiëntengegevens en het koppelen van deze gegevens met het DNA profiel, leefstijl, medicatie en omgevingsfactoren. Deze integratie van data zal ons in staat stellen om het risico op het ontwikkelen van een ziekte beter te kunnen voorspellen en hoe we die ziekte het best kunnen voorkomen of kunnen behandelen afgestemd op de kenmerken van een individuele patiënt. Doordat we gebruik maken van data verkregen uit de zorg of van de patiënt zelf, kunnen we resultaten van onderzoek direct terugkoppelen aan de juiste groep patiënten of zorgverleners via het inbouwen van algoritmen. Dit zal leiden tot een verbetering van de zorg op individueel niveau. Het beloven spannende tijden te worden en ik prijs mezelf gelukkig dat ik onderdeel kan zijn van deze nieuwe ontwikkelingen.

Dankwoord

Tenslotte, dan rest mij nog de mensen te bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn academische vorming. Het nadeel van een dankwoord is dat je hiermee altijd mensen tekort doet. Onderzoek en patiënten-zorg doe je namelijk niet alleen, maar doe je altijd samen en bouwt voort op wat voorgangers hebben neergezet. Voordat ik mensen persoonlijk ga bedanken wil ik dan ook beginnen met dank aan het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht en het speerpunt Circulatory Health voor de aan mij toegekende stimuleringsleerstoel. Daarnaast wil ik de afdeling Cardiologie van het UMCU als geheel noemen. Specifiek wil ik iedereen danken voor de goede persoonlijke sfeer. We moeten dit koesteren en het effect hiervan op het werkplezier niet onderschatten. Dit geldt niet alleen voor de artsen, maar ook voor de verpleging en het ondersteunend personeel. Daarnaast dank ik de afdeling Genetica voor de prettige samenwerking en in het bijzonder het cardiogenetische team. We hebben door de jaren heen de zorg voor patiënten met een verdenking op een erfelijke hartziekte duidelijk geprofessionaliseerd en dit is te danken door het 'wij' gevoel onder elkaar als UMC-ers. Ik wil hierbij ook de afdelingen Cardiothoracale Chirurgie, Radiologie, Pathologie, Fysiologie en Epidemiologie betrekken waarmee we intensief samenwerken op het gebied van onderzoek en zorg van patiënten met erfelijke hartziekten en hartfalen.

Toch wil ik een aantal namen noemen. Een van de belangrijkste personen die heeft bijgedragen aan mijn wetenschappelijke vorming en medeverantwoordelijk is dat ik nu sta waar ik sta is Professor Wiek van Gilst van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Wiek heeft me altijd geleerd hoe belangrijk en krachtig samenwerkingen kunnen zijn.

Een ander belangrijk persoon in mijn ontwikkeling is Professor Pieter Doevendans, hoofd van de afdeling Cardiologie in het UMC Utrecht. Pieter haalde me in 2010 naar Utrecht als eerste fellow cardiogenetica en gaf me de juiste steun op het juiste moment. Samen met Professor Steven Chamuleau houden we graag veel ballen tegelijk in de lucht. Dit is stimulerend en af en toe ook wel

erg vermakelijk. Ik hoop nog lang met jullie beiden samen te werken. In dit rijtje mag ook Professor Gerard Pasterkamp niet ontbreken. Gerard, ik wil je bedanken dat ook jij het pad van de genetica hebt gekozen. Dit heeft voor een enorme stroomversnelling gezorgd van de genetica binnen onze afdeling en daarbuiten. Samen met Doctor Hester den Ruijter hebben we inmiddels een mooie groep gevormd die alleen maar in kwantiteit en kwaliteit zal toenemen.

Hereby I would like to thank the distinguished foreign guests that came from abroad to give a lecture today at our symposium 'precision medicine in cardiology' and were willing to listen to this Dutch lecture for 45 minutes. I want to specially thank Professor Aroon Hingorani from the Institute of Cardiovascular Science at University College London. Aroon, your patience and selflessness is absolutely admirable. I am grateful that I am part of your team at UCL.

Special thanks as well to Professor Jason Moore from University of Pennsylvania. Jason, thank you for introducing me to the exciting field of bioinformatics and of course your friendship for the last 15 years.

Daarnaast wil ik Professor Paul de Bakker noemen. Paul heeft de complexe genetica op de kaart gezet in Utrecht en heeft de basis gevormd van mijn huidige onderzoeksgroep.

Natuurlijk wil ik ook alle promovendi en postdocs waarmee ik werk en gewerkt heb bedanken, want zonder jullie zal dit allemaal een visie blijven en nooit werkelijkheid worden. Dank voor jullie inzet!

Tijdens mijn oratie heb ik het Durrer Centrum kort genoemd dat als doel heeft om de samenwerkingen te bevorderen tussen de verschillende cardiologische centra. Het Durrer-team wil ik dan ook danken voor hun inzet in de afgelopen jaren in toch wel turbulente tijden. Speciaal wil ik Peter van Tintelen en Pim van der Harst danken voor hun samenwerking, maar vooral het plezier dat we hebben in het managementteam van het Durrer.

Tenslotte wil ik natuurlijk mijn familie danken voor hun levenslange betrokkenheid bij mijn wel en wee. Allereerst mijn dierbare moeder. Dankbaar en gelukkig ben ik dat je bij deze dag aanwezig kunt zijn. Je bent degene die me heeft geleerd altijd hard te werken en met beide benen op de grond te blijven staan.

Dank aan mijn vader die zich als huisarts eigenlijk al zijn hele leven heeft gewijd aan het leveren van individuele zorg. Het dag en nacht klaar staan voor patiënten heeft altijd indruk op me gemaakt en eigenlijk proberen we nu na te bootsen wat jij altijd al hebt gedaan. En ja, ik trek nog steeds af en toe een witte jas aan en zie nog steeds echte patiënten.

Lieve Babette en Cathelijne, wat zijn papa en mama toch gelukkig met jullie als dochters. Jullie zien er prachtig uit. Jullie geven de rust in mijn ietwat chaotische leven en maken continue duidelijk wat echt belangrijk is in het leven.

Lieve Dyonne, mensen vragen zich vaak af hoe ik het toch allemaal doe. Werken in 4 verschillende ziekenhuizen verspreid over twee landen met daarnaast ook nog een jong gezin. Mijn geheime wapen ben jij natuurlijk. Lieve Dyonne, dank voor alles, jij bent mijn nobelprijs die ik altijd wilde hebben.

Ik heb gezegd.

Colofon

Vormgeving en opmaak

Design & Producties, UMC Utrecht

Uitgave

UMC Utrecht, juni 2017