



DE KORENWOLF, DE WITTE NEUSHOORN MAAR OOK DE KLINISCH ONDERZOEKER AART JAN VAN DER LEIJ

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-30-4



DE KORENWOLF, DE WITTE NEUSHOORN MAAR OOK DE KLINISCH ONDERZOEKER

AART JAN VAN DER LEIJ

DE KORENWOLF, DE WITTE NEUSHOORN
MAAR OOK DE KLINISCH ONDERZOEKER

Oplage 1200
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

DE KORENWOLF, DE WITTE NEUSHOORN MAAR OOK DE KLINISCH ONDERZOEKER

REDE

In verkorte vorm uitgesproken ter
gelegenheid van het aanvaarden van het ambt
van hoogleraar Inwendige geneeskunde
en in het bijzonder de endocrinologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 15 september 2006

door

AART JAN VAN DER LELIJ

ISBN 90-77906-30-4

© Aart Jan van der Lelij, oratiereeks Erasmus MC
15 september 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
leden van het College van Bestuur,
de Raad van Bestuur en van het bestuur van de
Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam.
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Inleiding

Als u enigszins het ecologisch nieuws van de afgelopen jaren heeft gevolgd, dan zal de titel van mijn verhaal u duidelijk maken dat het hier gaat om zeldzaamheden. Immers, de korenwolf ofwel de *cricetus cricetus* is ongeveer 25/30 cm groot.

Er is nog een andere korenwolf soort die circa 5 cm breed is en krap 20 cm hoog. Deze zogenaamde *cricetus gulpenensis*, oftewel de Gulpener Korenwolf is echter een meergranen luxe witbier van hoge gisting. De hamsterachtige korenwolf waar ik het over wil hebben heeft een zwarte buik, wat, en dat moet u maar van mij aannemen, erg opvallend is. Bij de meeste hamsters is de onderkant van het lichaam namelijk juist lichter dan de rug. De korenwolf komt voor in Midden-, Zuid-, en West-Europa. In Nederland komt hij alleen in Zuid-Limburg voor. Het aantal korenwolven daalt echter en daarom zijn er allerlei groepen actief geweest om het leven van de korenwolf weer makkelijker te maken in Zuid-Limburg. De korenwolf graaft veel en leeft in grote holenstelsels, daarom is het belangrijk dat de bodem van zijn omgeving vruchtbaar, droog en matig hard is. Doordat de korenwolf zo zeldzaam is geworden de laatste jaren, zijn er veel acties geweest. Zo hielpen o.a. Natuurmonumenten, Vereniging Das en Boom en Staatsbosbeheer de Korenwolf. In mei 1999 waren er zelfs maar (vermoedelijk) 3 korenwolven over, maar vooral de vereniging Das en Boom is met een succesvol fokprogramma bezig het aantal weer uit te breiden.

Een gelijksoortig verhaal kan worden gehouden over de witte neushoorn. Om u maar gelijk uit de waan te helpen: de witte neushoorn komt helaas niet in Zuid-Limburg voor,

maar in Afrika. De witte neushoorn (*Ceratotherium simum*), ook wel breedlipneushoorn genoemd, is de grootste soort van de vijf levende neushoorns en op de olifanten na het grootste hedendaagse landdier. De witte neushoorn is overigens niet lichter van kleur dan de zwarte neushoorn, maar dankt zijn naam aan een verkeerde vertaling door de Engelsen van het Zuid-Afrikaanse *weith*, wat “breed” betekent en dit heeft weer betrekking op de brede lippen van het dier. Deze lippen gebruikt de witte neushoorn om te grazen, terwijl de puntige lip van de zwarte neushoorn hem beter in staat stelt om bladeren en twijgen te plukken.

De witte neushoorn wordt zo’n 4 meter lang en de schofthoogte is een kleine 2 meter. Vooral de noordelijke witte neushoorn (*Ceratotherium simum cottoni*) is bijzonder sterk bedreigd. Van deze soort leven waarschijnlijk nog maar 25 tot 30 dieren in het wild, allemaal in één gebied, het Garamba National Park.

Het zal u niet verbazen dat volgens mij ook de klinisch onderzoeker (investigator clinicorum) in dit illustere rijtje van bedreigde soorten thuishoort en ik zal dan ook uitvoering stilstaan bij het hoe en waarom van deze boude bewering. Alvorens ik daar mee begin wil ik echter sterk benadrukken dat nog steeds de ruimte die academisch Nederland biedt aan medische wetenschappers in vergelijking met menig ander Europees land groot is. Dat wil echter niet zeggen dat er geen bedreigingen zijn die deze riante positie zouden kunnen ondermijnen en het zijn deze gevaren waar ik op in zal gaan. U zult merken dat ik ter illustratie van mij standpunten menig maal gebruik zal maken van retoriek en overdrijving.

Wat is een klinisch onderzoeker

Laat ik allereerst eens stilstaan bij wat ik bedoel met een klinisch onderzoeker. Er bestaan namelijk verschillende soorten klinisch onderzoekers. Wat zij allen gemeen hebben is dat zij onderzoek proberen uit te voeren op mensen of patiënten. Ik heb het dus hier over patiëntgebonden onderzoek. Om in biologische termen te blijven spreken, voortbordurend op de korenwolf en de witte neushoorn, zou je kunnen zeggen dat het biotoop van de investigator clinicorum vaak het academisch ziekenhuis is, simpelweg omdat het daar meestal wemelt van de patiënten die de investigator clinicorum nu eenmaal nodig heeft voor zijn overleving. Praktisch altijd hebben zij een medische achtergrond en niet zelden zijn het medisch specialisten. De ondersoort die ik hier wil bespreken is de klinisch onderzoeker die door het geven van een medicament het beloop van een ziekte bij patiënten gunstig wil beïnvloeden (investigator clinicorum medicamentorum). In feite dus voornamelijk klinisch farmacologisch en klinisch medicamenteus onderzoek. Andere manieren om klinisch onderzoek te verrichten is bijvoorbeeld het toepassen van chirurgische interventies maar bijvoorbeeld ook het bepalen van allerlei grootheden in patiënten materiaal, zoals bloed en weefsels. Daarnaast zou men epidemiologisch onderzoek kunnen noemen als een vorm van

onderzoek waarbij getracht wordt door het bestuderen van een grote groep conclusies te trekken die voor individuen een verbetering zouden kunnen betekenen.

In mijn betoog gaat het dus nogmaals om de klinisch onderzoeker die door het geven van een medicament het beloop van een ziekte bij patiënten gunstig wil beïnvloeden. Nu zijn er volgens mij verschillende factoren die het bestaan van juist dit type klinisch onderzoeker ernstig ondermijnen. In willekeurige volgorde zijn dat:

- de academische omgeving
- het politieke klimaat
- de farmaceutische industrie
- de steeds complexer wordende wetgeving
- de successen van de moleculaire biologie en de epidemiologie
- de regionalisering van de opleiding tot medisch specialist

De academische omgeving

Nu lijkt het natuurlijk vanzelfsprekend dat er in academische centra een omgeving zou moeten bestaan waarin het voor klinisch onderzoekers goed toeven is. Dat dit niet zo vanzelfsprekend is zal ik u proberen duidelijk te maken. Zonder iets te willen zeggen over de wenselijkheid ervan moet toch geconcludeerd worden dat de macht van de medisch specialist in de organisatie sterk is afgenomen. Daar waar 1 à 2 generaties terug de wil van de specialist wet was, is die wil tegenwoordig zeker geen wet meer. Door zaken als min of meer gekantelde organisatievormen en allerlei nieuwe managementlagen is het voor een specialist, en dus ook voor een klinisch onderzoeker, veel moeilijker geworden om zijn of haar eigen plan te trekken en bijvoorbeeld snel in te spelen op veranderingen van patiënten stromen of nieuwe behandelingmethoden.

Idealiter zou een klinisch onderzoeker met een concept over een potentieel nieuwe therapie zonder wachttijd en financiële zorgen via een simpele aanmeldingsprocedure en met voldoende patiënten om de studie bij te doen direct de capaciteit moeten worden aangeboden om te starten. Nu hoor ik u denken: ‘jah, we willen allemaal wel eens wat’, en inderdaad schetste ik het ideaalbeeld..... zo was het niet, is het niet en zal het nooit worden. Wat echter wel sterk veranderd is de laatste jaren is de organisatiestructuur van ons instituut. Op allerlei fronten zijn deze wijzigingen gunstig geweest. Ik denk vooral op het gebied van het management. De veranderingen worden door menig medisch specialist echter met gemengde gevoelens bekeken. Ik zal door een absurdistische vergelijking u proberen duidelijk te maken wat vooral gevoelsmatig gebeurd is met de werkomgeving zoals die door praktiserend medisch specialisten wordt ervaren. Als ik zo vrij mag zijn wil ik dat doen door een vergelijking te trekken tussen het Erasmus MC en een andere Nederlandse top organisatie, te weten ons aller PSV, de huidige landskampioen in de voetballerij. Wat deze organisaties gemeen hebben is dat zij hun best doen om topspelers en aanstormend talent aan te trekken, zij proberen te scoren

en hebben hun verantwoordelijkheid in het opleiden van toekomstige professionals. Allemaal zaken waar beide organisaties zich sterk in willen profileren. Daarnaast hebben beide organisaties continue geldzorgen. Ik wil uw voorstellingsvermogen op de proef stellen door u te vragen u een voorstelling te maken over de consequenties die het zou hebben als PSV zou kiezen voor een structuur gelijk die van het Erasmus MC. Dus de academische voetbalvereniging PSV! Dan denk ik zouden de mensen die in PSV dicht bij de spelers staan zoals bijvoorbeeld de hypothetische juffrouw Truus en ome Sjef, die de thee zetten voor de spelers in de rust, die de shirtjes klaarleggen en de vlaggetjes op de cornerposities plaatsen zouden direct afgevoerd worden en er zou een managementteam geformeerd worden voor de voorhoede, maar ook een voor het middenveld en een voor de achterhoede. Deze managementteams beslissen of een speler tijdens de wedstrijd van vleugel kan veranderen. Ook zullen zij direct vijfjarenplannen gaan ontwikkelen als bijvoorbeeld 'de bal centraal' en 'beter overspelen'. Mocht een eventuele acuut gewenste wijziging van spelerspositie in het veld door een van de verdedigers tijdens een gevaarlijke uitval van de tegenstander potentieel budgettaire of personele consequenties hebben, dan moet eerst een commissie bezien wat de best te bewandelen weg is. Hierbij wordt de speler dan gevraagd om de wedstrijd even de wedstrijd te laten om samen met de commissie te bezien of er een voorstel gecreëerd kan worden waar dan op clusterniveau verder bezien kan worden of de wisseling van vleugel inderdaad ingevoerd kan worden. Daarnaast zouden de spelers tijdens wedstrijden zelf de score moeten gaan bijhouden, gelijk het medisch DBC systeem van verrichtingen. Mocht een der spelers op avontuur willen gaan op het voetbalveld, zoals een klinisch onderzoeker op het medische veld, dan zal hem gevraagd worden om een voorstel hiertoe in te dienen bij zijn direct leidinggevende. Die zal dit voorstel uitwerken en in de eerstvolgende managementteamvergadering bespreken met de collega vertegenwoordigers van het middenveld en de achterhoede.

Ik trek deze vergelijkingen niet geheel ten onrechte, denk ik, omdat ik het huidige professionele voetbal beschouw als een semi-overheidsinstelling. Als je namelijk de hoeveelheid overheidsgeld die gemoeid is met het ondersteunen van de amateursport als bakermat van de latere voetbalhelden en het geld dat wekelijks aan de politie inzet tijdens competitiewedstrijden gependend wordt bij elkaar op zou tellen dan kan je niet anders concluderen dan dat het Nederlandse profvoetbal een semioverheidsinstelling is geworden, gelijk bijvoorbeeld de zorgsector en de energiesector. Immers, zij zijn alle afhankelijk van het geld dat de burgers via met name belastinggeld in hun organisaties investeren. Daarom zou het academisch worden van PSV dramatische gevolgen moeten hebben voor het salaris van een aardig aantal PSV vedetten, die nu circa 1.0 Balkenende eenheid aan salaris per maand opstrijken, en die door het academisch worden als, zoals gezegd binnen een semi-overheidsstructuur, een zelfde geldbedrag, maar dan hooguit eenmaal per jaar zouden mogen ontvangen. Omdat topsport, en niet meer religie, doping van het volk is, durft helaas geen enkele politicus hierover kamervragen te stellen. U begrijpt inmiddels wel dat dergelijke veranderingen in de structuur van de

leiding van PSV voor deze club nog desastreuzer zouden zijn dan het omkoopschandaal in Italië dat voor Juventus is geweest.

Het moge duidelijk zijn dat ik hier fors overdrijf en onterechte vergelijkingen trek, maar toch vertoond in essentie de situatie op de werkvloer voor de hedendaagse academisch medisch specialist weldegelijk overeenkomsten met de voor PSV geschetste consequenties van een kanteling van de structuur van de organisatie. Het zijn de praktische consequenties en aspecten van een dergelijk omgeving die het de klinisch onderzoeker erg moeilijk maken om zelfs maar een potentieel idee voor een briljante medicamenteuze interventiestudie in overweging te nemen. Dit is zo lastig omdat bijvoorbeeld er voor elke studie begrijpelijkerwijs eerst een budget gecreëerd moet worden om de studie te kunnen voltooien. Hierbij doel ik niet alleen op de directe kosten die voortvloeien uit het doen van de studie zelf, zoals de kosten voor METC beoordeling en ondersteuning door de apotheek, het doen van laboratorium bepalingen en de kosten van het medicament zelf. Neen, wat ik ook bedoel is dat er tegenwoordig, en versta mij goed wederom allemaal zeer begrijpelijk, dat er tegenwoordig bekeken worden moet hoe en door wie het verlies aan reguliere opnames en het gebruik van personele inzet opgevangen moet worden. De onderzoeker krijgt de vraag voorgeschoteld waar hij- of zij de polikliniekruimte vandaan denkt te halen en wie hij- of zij denk te gaan aanwijzen voor logistieke ondersteuning. In de praktijk komt dit in feit neer op de kosten van een reguliere opname plus de kosten die intrinsiek aan een studie zijn verbonden en dat wil simpelweg zeggen dat je al gauw zo'n € 2000 per dag per patiënt kwijt kunt zijn als onderzoeker wil je op eigen kosten een klinische studie gaan uitvoeren; zie dat maar eens te regelen uit eigen budget wanneer je voor een kleine studie bijvoorbeeld 7 patiënten voor laten we zeggen voor 2 perioden van 3 dagen wilt opnemen voor het verrichten van de studie. U begrijpt, dit is niet op te brengen zonder een significante externe vorm van financiële ondersteuning. Daar waar zo'n 30 jaar geleden de bomen nog tot in de hemel groeiden, is de economische situatie inmiddels drastisch veranderd. Waar vroeger onder het mom van patiëntenzorg (en dat is natuurlijk vaak ook) allerlei dure studies in feite door de verzekeringsmaatschappijen werden betaald, is dit, terecht overigens, heden ten dage in feite zonder toestemming van die betrokken zorgverzekeraar(s) onmogelijk geworden. Kortom, het valt nog te bezien of het geven van insuline bij diabetes patiënten snel van de grond zou komen indien deze behandeling pas heden ten dage verzonnen zou zijn. Er is dan ook geen andere uitweg voor de klinisch onderzoeker dan te gaan samenwerken met een instantie met geld en dat is met het krimpen van overheidssubsidies eigenlijk per definitie een farmaceutisch bedrijf. Een bedrijfstuk waar ook niet altijd per definitie de bomen tot in de hemel groeien. En deze verschuiving van de afhankelijkheid wordt zowel door de maatschappij als door diezelfde overheid die de kraan dichtdraait als uiterts ongewenst beschouwd wat mij tot het volgende onderwerp brengt.

Het politieke klimaat

Al sinds mensenheugenis wordt de strijd om de macht in de gemeenschap gevoerd tussen de medicijnman en het dorpshoofd. Hoewel dit gevecht wat moeilijker te signaleren valt in onze complexe maatschappij vindt deze strijd nog steeds plaats. Zonder mij te willen mengen in de strijd wie van de twee partijen zou moeten overwinnen, heeft het dorpshoofd enkele belangrijke slagen gewonnen de afgelopen jaren ten koste van de invloed van de medicijnman. Zo is langzamerhand de medicijnman medisch specialist simpelweg verworpen tot een werknemer met een diploma die ingeroosterd wordt door managers en die te horen krijgt van managers en zorgverzekeraars wanneer hij of zij wat bij wie en voor hoeveel mag doen. Terwijl de medisch specialist met zijn aureool van vier vrouwen, twee huizen en een boot door het jaloerse dorpshoofd krachtig ontdaan wordt van deze veronderstelde verworvenheden zie je dat zowat elke ex-politicus zich spoed naar een baan in het management van de zorg, gewapend met de kennis dat de normale lichaamstemperatuur van de mens zo'n 37°C is en dat roken slecht schijnt te zijn. Zij doen dit begrijpelijkerwijs omdat deze leidinggevende banen in de zorg heden ten dage betrekkingen zijn waar status, macht en inkomen juist fors toenemen. Nu is en was een deel van de macht van de medicijnman op de magie van het vak gebaseerd. In de huidige cultuur in de zorg wordt de specialist als CAO werknemer zo krachtig als mogelijk ontdaan van die magische rol. Het verlies aan aantrekkelijkheid van het vak dat kampt met een wegwijnend aanzien en inkomen wordt natuurlijk opgepikt door de jeugd in de leeftijdscategorie waarop beroepskeuzes moeten worden gemaakt. Dit gebrek aan aantrekkingskracht zal onherroepelijk leiden tot een afname in interesse voor het vak van medisch specialist wat op de lange termijn gevolgen zal hebben op de kwaliteit van de gehele zorg in ons land. Dan is er nog iets dat van belang is en zonder te willen stellen dat er een intellectueel verschil is tussen vrouwen en mannen, want ik denk dat die er inderdaad niet is, is er wel een praktisch verschil is en dat is dat mannen nog steeds verduiveld lastig zwanger worden. Nu ken ik klinisch onderzoekers van het vrouwelijk geslacht in binnen- en buitenland die ik zeer hoog heb zitten, maar het is ook zo dat om de internationale top te bereiken je in feite dag en nacht met je wetenschappelijke interesse bezig moet zijn en het is nu eenmaal zo dat het vrouwen, niet door gebrek aan talent in dit opzicht, maar vanwege hun huidige maatschappelijke en biologische rol, vaak niet gegeven aan deze eisen te voldoen. Het is zeker zo dat er positieve kanten zitten aan een verdeling van de totale hoeveelheid werklast door man en vrouw, zoals huishouden, opvoeding van kinderen en het werken aan de persoonlijke carrière. Het is echter ook zo dat het kiezen voor sommige beroepen, wanneer men dat beroep succesvol wil beoefenen, met zich meebrengt dat men in feite dag en nacht met dat beroep bezig is. Ook wanneer men als wetenschapper internationaal wil scoren, dan kan dat niet anders dan door bloed zweet en tranen. Dat houdt vrees ik toch in dat partners in een gezinssituatie vrij principiële keuzes moeten maken wanneer een van hen de ambitie heeft een top klinisch onderzoeker te worden. In de grote meerderheid

van gevallen is het op dit moment de man, en niet de vrouw, die carrière technisch er voor gaat. Gegeven het feit de overgrote meerderheid van medisch studenten inmiddels van het vrouwelijke kunnen is, betekent dit dat het aantal mensen dat jaar in jaar uit en praktisch dag en nacht kan werken aan een wetenschappelijke internationale carrière significant afneemt. De totaalsom is dan ook dat het aantal potentiële toekomstige klinische wetenschappers zal afnemen en het is dan ook pure noodzaak dat een masteropleiding in 'clinical research' in het leven geroepen is.

Ik denk echter dat er ook oplossingen zijn. De zojuist genoemde oplossing bijvoorbeeld om ons blijvend te verzekeren van voldoende talent om klinisch onderzoek ook in de toekomst te waarborgen via de master opleidingen is er een. Een andere oplossing zal door de samenleving zelf worden aangereikt en dat is de vercommercialisering van de zorg. Een deel van de academisch specialisten zal voor een deel van hun tijd zich gaan verbinden aan commerciële ondernemingen om hun specifieke kennis en/of vaardigheid te gelde te maken en ik denk dat er niet veel juridische barrières zijn die dit zullen kunnen voorkomen. Het ligt ook in de lijn der verwachting dat academische centra hier al rekening mee zullen gaan houden als het gaat om lange termijn visie over hoe zij hun zorg gaan waarborgen in de toekomst. Deze verandering van werkomgeving, waarbij de medisch specialist een deel van zijn vroegere vrijheden meent te herwinnen, zal het hem ook mogelijk maken om te participeren in multicenteronderzoek onder voorwaarden die in een academische setting nu eenmaal onhaalbaar zijn geworden. Nog een andere oplossing die al wordt toegepast is het toestaan dat op semi-commerciële basis werknemers via een incubator model zich verder kunnen profileren en ik denk dat beide veranderingen verfrissend zullen zijn en een positieve uitwerking zullen hebben op de academische gezondheidszorg, mits de gevaren die ook kleven aan deze ontwikkeling adequaat bedwongen kunnen worden.

Daarnaast werd ik aangenaam verrast toen ik vernam dat het project Topkwaliteit Klinische Trials ingebracht is door de Raad van Bestuur. Het doel van het project is om het niveau van klinische trials die in ons instituut zullen plaats gaan vinden daar waar mogelijk verder te verbeteren. De nog aan te trekken medewerkers zullen naar ik hoop en verwacht actief adviseren en assisteren wanneer het gaat om de reeds door mij genoemde complexere wordende regelgeving.

Zo ziet u dat een groeiend probleem vaak automatisch een groeiend aantal oplossingen creëert. In een veranderende omgeving evalueert een soort (in dit geval de investigator clinicorum) in de richting die een verhoogde kans op overleving met zich meebrengt.

Het volgende punt dat ik graag onder het voetlicht breng is de relatie met de farmaceutische industrie. Een prachtig voorbeeld van een noodzakelijk verstandshuwelijk.

De farmaceutische industrie

Het beeld dat van de farmaceutische industrie bestaat is er een die gekenschetst wordt door zaken als excessieve winstmakerij en het omkopen van artsen en apothekers. Ik wil hier niet ingaan op wat hier reëel van aantoonbaar of waar is, maar ik wil vooral een andere kant van de farmaceutische industrie belichten en dat is die van de research. Ontegenzeggelijk is het zo dat als het gaat om innoverend farmaceutisch onderzoek de researchafdelingen van de grote farmaceuten zich hebben ontwikkeld tot zeer betrouwbare en kapitaalkrachtige partners van menig academicus. Het is belangrijk om dit te constateren en te benoemen omdat, denk ik, het een heel andere- en meer positieve kant van deze industrietak belicht. Let wel, de meeste farmaceutische onderzoekers hebben een academische carrière achter de rug en ook wordt toenemend gezien dat zij op een gegeven moment weer terug gaan naar een academische positie. Deze continue kruisbestuiving is essentieel voor het voortbestaan van de medische farmaceutische research en wordt van beide kanten, de academie en de farmaceutische industrie, met grote omzichtigheid gekoesterd. Natuurlijk is het zo dat een afdeling Research& Development van een firma deels een ander blikveld heeft dan een researchafdeling van een academisch centrum. Aan de andere kant zie je dat een beter begrip van het belang van patentvoering en het afdekken van ideeën door medewerkers van academische centra met zich meebrengt dat academische onderzoekers zich meer en meer gaan gedragen als hun collega's van de farmaceutische industrie.

Met name voor het uitvoeren van klinisch onderzoek is de inbreng van de farmaceutische industrie onontbeerlijk geworden. Voor ik hier verder op in ga is het goed om op te merken dat het correct volgen van een recept in een kookboek van bijvoorbeeld Cees Helder iets anders is dan het evengoed kunnen koken als deze culinaire grootmeester. Veel van de farmaceutisch klinisch research in academische centra is niet anders dan het uitvoeren van door anderen verzonnen onderzoek met door anderen ontwikkelde stoffen in patiënten die nu eenmaal qua aantal het meest frequent zijn vertegenwoordigd in de academische centra. Wanneer die patiënten niet zouden worden behandeld in deze centra zouden de studietoelators zich richten op andere locaties. Platvloers gezegd, het gaat hun vaak meer om de patiënten dan om de dokter. Veel zeldzamer is het onderzoek dat door academici zelf is verzonnen en waarbij het potentiële medicament in het brein van de onderzoekers zelf is ontstaan. Ook hierbij is voor de praktische uitvoering van een studie de financiële inbreng van de farmaceutische industrie echter onmisbaar geworden.

Het is overigens zo dat de ondersteuning van vooral dit zogenaamde investigator initiated onderzoek die door het Erasmus MC middels initiatieven als het bureau kennistransfer en incubator wordt geboden zeer positief te noemen. Dat hierbij met de farmaceutische industrie een voor beide partijen goede samenwerkingsvorm mogelijk is pleit alleen maar meer voor deze gunstige vorm van professionalisering van ons instituut. Het strekt dan ook zeker tot aanbeveling dat in feite elke (aanstaande)

onderzoeker actief geïnformeerd wordt over het belang van het zich bewust zijn van de consequenties aangaande intellectual property van zijn- of haar onderzoeksresultaten en over hoe te handelen in geval van een briljant idee. Een manier om deze bewustwording te vergoten is bijvoorbeeld invoeren van een verplichting een simpel vragenlijstje in te vullen bij elke aanvraag voor goedkeuring door de METC. Dit lijstje zou dan bijvoorbeeld een vertegenwoordiger van het bureau kennistransfer in staat stellen om te screenen of er potentieel te patenteren ideeën aanwezig zijn.

Concluderend kan gesteld worden dat een nette vorm van samenwerking tussen academische en farmaceutische onderzoekers zeker mogelijk is en zelfs zeer wenselijk in een tijd waarin de overheid zich financieel terugtrekt uit de sponsoring en tegelijkertijd de eisen m.b.t. samenwerking met de farmaceutische industrie sterk aanscherpt.

Dit brengt mij tot overigens tot een volgende punt en dat is de jungle van de regelgeving van de medisch ethische toetsing.

De steeds complexer wordende wetgeving

Het op een juiste wijze indienen van een onderzoeksprotocol is alleen nog mogelijk wanneer men een meer dan normale kennis en ervaring heeft opgebouwd in het uitvoeren van onderzoek op basis van Good Clinical Practice (GCP).

Het hebben van een goed idee is een ding, het invullen van onderstaande formulieren en het aanmelden van een tot een protocol uitgewerkt idee is iets heel anders. Op dit moment wordt gevraagd om de navolgende documenten in 16-voud aan te leveren:

- A. Brieven
 - A1: Aanbiedingsbrief aan METC Erasmus MC en bevoegde instantie
 - A2: Machtiging van de verrichter als de indiener niet de verrichter is
 - A3: Ontvangstbewijs Eudract nummer
- B. Formulieren
 - B1: ABR-formulier en samenvatting: on-line via <https://toetsingsonline.ccm.nl> en op papier (ondertekend en gedateerd)
 - B2: Addendum bij ABR-formulier
 - B3: EudraCT Aanvraagformulier: op papier (ondertekend en gedateerd) en in XML-format via <https://toetsingsonline.ccm.nl>
 - B4: EMF formulier (Extra Murale Financiering) ten behoeve van de financiële projectadministratie door de afdeling Kennistransfer
- C. Protocol en eventuele amendementen
 - C1: Onderzoeksprotocol
 - C2: Eventuele amendementen in chronologische volgorde
- D. Productinformatie
 - D1: Investigator's Brochure

- D2: IMPD (of SPC indien van toepassing), incl. lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek.
- D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands.
- D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen.
- E. Informatie voor proefpersonen (zie Richtlijn PIF Erasmus MC)
 - E1: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers
 - E2: Toestemmingsformulier(en)
 - E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal
- F. Te gebruiken vragenlijsten, patiëntendagboekje, patiëntenkaartje, etcetera
- G. Informatie over de verzekering
 - G1: Verzekeringscertificaat WMO-proefpersonenverzekering of schriftelijk verzoek tot vrijstelling verzekeringsplicht, tenzij het onderzoek wordt geïnitieerd door onderzoekers van het Erasmus MC
 - G2: Bewijs dekking aansprakelijkheid van de onderzoeker of de verrichter, bijv. aansprakelijkheidsverzekering, tenzij het onderzoek wordt geïnitieerd door onderzoekers van het Erasmus MC
- H. Curriculum vitae
 - H1: Onafhankelijke arts(en)
 - H2: Coördinerend onderzoeker (bij multicenter onderzoek)
- I. Informatie per deelnemend centrum in Nederland
 - I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker
 - I2: Uitvoerbaarheidsverklaring van de Raad van Bestuur/Directie per centrum (bij externe toetsing en/of multicenter onderzoek)
 - I3: CV van hoofdonderzoeker per centrum
- J. Aanvullende informatie over financiële vergoedingen (indien niet vermeld in ABR-formulier)
 - J1: Aan proefpersonen
 - J2: Aan onderzoekers en centra (bijvoorbeeld contract tussen verrichter en uitvoerder/instelling)
- K: Overige documenten indien beschikbaar:
 - K1: Kopie beoordeling door andere instanties, bijvoorbeeld van subsidiegever of wetenschapscommissies of advies van registratieautoriteiten)
 - K2: Overzichtslijst van de bevoegde instanties in het buitenland waar het protocol is ingediend, samen met kopie van beoordeling door de buitenlandse METC's/ EC's of bevoegde autoriteiten
 - K3: Overige documenten (bijv. brief aan huisarts/behandelend specialist, goedkeuring deskundige medische hulpmiddelen, advies stralingscommissie, verzoek om lokaal advies toetsende commissie, correspondentie toetsende commissie en verrichter onderzoek, positief oordeel toetsende commissie)

U begrijpt, zo'n hoeveelheid voorbereiding enthousiasmeert niet. Daar waar tijdsdruk heerst en dat is vaak zo bij door de farmaceutische industrie geïnitieerd onderzoek is door die zelfde industrie begrijpelijkerwijs besloten om zeer gespecialiseerde werknemers op te leiden en in dienst te nemen die deze klus uit handen nemen van de onderzoekers in de deelnemende centra. Voor de show wordt dan vervolgens aan de onderzoeker gevraagd om de aanvraag te ondertekenen en vervolgens met een karretje de circa 1 meter hoge stapel papier bij het secretariaat van de METC af te leveren; de onderzoeker dient dan zogenaamd zelf het protocol in.

Wat er in feite gebeurd is is dat een toenemende hoeveelheid eisen die ertoe gericht zijn om de proefpersonen te beschermen tegen een onethisch hoeveelheid invloed van bijvoorbeeld de farmaceutische industrie en/of potentieel risicovol onderzoek met zich meebrengt dat nu juist de farmaceutische industrie zelf in de praktijk verantwoordelijk is geworden voor de uitwerking van de aanvraag en je mag maar hopen dat de zwaarte van de eigen verantwoordelijkheid van de academisch onderzoeker zodanig door hem of haar wordt gevoeld dat de inhoud van de aanvraag voldoende wordt bestudeerd voordat hij wordt ingediend om ongelukken te voorkomen.

De successen van de moleculaire biologie en de epidemiologie

Ontegengesteld is de medische research definitief veranderd door de invloed van de voortgang in de moleculaire geneeskunde en de epidemiologie. Om met de eerste te beginnen, de voortgang in de kennis van het menselijk genoom en de snelheid waarmee details van het menselijk genoom kunnen worden gescreend zal een ware revolutie met zich meebrengen. Het op grond van kennis van iemands genoom weten wie in aanmerking komt voor welk medicament en in welke dosering zal voor de volgende generatie iets vanzelfsprekend zijn. Deze kwaliteitsslag zal gunstig werken op de zorg, de diagnostiek maar ook op de economie van de zorg omdat 'alleen' die patiënten behandeld zullen gaan worden die iets hebben aan de behandeling en ook nog eens in een dosering die geen kwaad kan en toch maximaal gunstig effect kan bewerkstelligen.

Toch wil ik wel een lans breken voor de kennis die te destilleren valt uit het waarnemen van de zogenaamde fenotypische veranderingen die optreden in één patiënt met een genetische verandering of afwijking. In een aantal gevallen kan dit meer informatie opleveren over de rol van bepaalde signaalsystemen in een bepaalde ziekte of conditie dan welke vorm van epidemiologische observatie dan ook.

Het praktische bezwaar van epidemiologische studies op dit moment is dat het antwoorden oplevert die in een spreekkamer zelden of nooit leiden tot een specifieke ingreep of behandeling. En omdat een euro slechts eenmaal kan worden uitgegeven bestaat de kans dat klinisch medicamenteus onderzoek wordt verdrukt door succesvolle onderzoekers in de epidemiologie en ook in de moleculaire geneeskunde. Nu is deze laatste tak van sport ook een ongelooflijk belangrijk verlengstuk van de clinicus

geworden en is zij niet meer weg te denken uit de hedendaagse opzet van professioneel farmaceutisch denken. De kunst is om in een academisch medisch centrum zich te blijven richten op medisch onderzoek. Ik ben dan ook een van de mensen die niet genoeg kan blijven wijzen op de essentiële relatie tussen de behandelaar van de patiënt en de onderzoeker in het laboratorium. Beiden moeten elkaar blijven inspireren, bekritisieren en ondersteunen. Alleen door een optimale samenwerking tussen deze groepen van wetenschappers is het mogelijk om een maximale hoeveelheid kennis te destilleren uit vaak slechts enkele patiënten die als een experiment van de natuur niet zelden sleutels aanreiken die door een epidemiologische benadering niet boven water zouden komen.

De regionalisering van de opleiding tot medisch specialist

Hoe vreemd het ook mag klinken, maar de verbeteringen die zijn bereikt als het gaat om een optimale opleiding van toekomstig medisch specialisten en hen een ruimere blik op het vak aan te bieden door hen regionaal en roulerend over verschillende ziekenhuizen op te leiden staan haaks op de nadelige gevolgen die dit heeft op het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Het is namelijk in de praktijk haast niet meer mogelijk om specialisten in opleiding te betrekken bij de uitvoering van klinisch onderzoek, laat staan om hen in staat te stellen op een klinisch wetenschappelijk onderwerp te promoveren. Immers, zij zijn te kort aaneengesloten werkzaam in het academisch ziekenhuis en dat voorkomt vrij effectief een optimale betrokkenheid bij lopende klinische onderzoeken. Het feit ook dat i.t.t. voorheen de totale opleidingsduur is verkort naar 6 jaar, inclusief de opleiding in een deelspecialisme in plaats van de 6 jaar plus het deelspecialisme heeft tot gevuld dat de rek er totaal uit is. Ten slotte is het zo dat een aanzienlijk aantal medisch specialisten in opleiding al gepromoveerd is omdat zij deze extra bagage nodig hadden om aangenomen te worden voor de opleiding zelf. Ik vind het echter zeer betreurenswaardig dat een medisch specialist bij het beëindigen van de opleiding niet of nauwelijks kennis heeft opgedaan over het doen van klinisch patiëntgebonden onderzoek, te meer omdat juist dit type onderzoek een van de peilers is geweest waarop menig Nederlandse klinisch toponderzoeker zijn- of haar carrière op gebouwd heeft. Ik zou er dan ook sterk voor willen pleiten om weer te komen tot de herinvoering van een quotum aan specialisten in opleiding die voor het gehele traject toegewezen worden aan een academische werkgroep en die daar werkzaam blijven gedurende de gehele zes jaar in hetzelfde academische centrum. Alleen zo kan gewaarborgd worden dat ook in de toekomst er voldoende bemensing is voor het doen van hoog kwalitatief medisch klinisch onderzoek.

Samenvatting

Samenvattend zou ik willen stellen dat de aard en de inhoud van het vak klinisch onderzoeker sterk aan het veranderen is. Als er niet tijdig wordt ingespeeld op de veranderingen binnen dit gebied van medisch klinisch onderzoek dat altijd een van de sterke kanten van het Erasmus MC is geweest, dan dreigt de klinisch onderzoeker, gelijk de korenwolf en de witte neushoorn te verdwijnen.

Eén van de bedreigende factoren voor de klinisch onderzoeker is het veranderend academisch klimaat waar economische en bestuurskunde argumenten zwaarder dreigen te gaan wegen dan wetenschappelijke. Daarnaast is de steeds complexer wordende regelgeving betreffende patiëntgebonden onderzoek een factor die de uitvoering van door onderzoekers geïnitieerde onderzoek bemoeilijkt. Ten slotte zijn maatschappelijke veranderingen die leiden tot een andere appreciatie van het charisma van medisch specialisten er de oorzaak van dat er een afname in het aantal jonge mensen dat wil kiezen voor een carrière in een volgens mij nog steeds prachtige tak van medische sport spoedig te verwachten valt.

Potentiële oplossingen die ik heb willen aandragen zijn o.a. het beter bewust maken van wetenschappers van het eigendomsrecht over hun vindingen. Het screenen van elke aanvraag op de aanwezigheid van patenteerbaar intellectueel eigendom, gekoppeld aan de goedkeuringsprocedure van een protocol door de METC, zou daar een onderdeel van kunnen uitmaken.

Daarnaast is het optimaliseren van een vruchtbare samenwerking met de farmaceutische industrie iets dat de economische dreiging die de afname van de overheidssteun met zich meebrengt kan opvangen. Tevens is het initiatief van de Raad van Bestuur om het 'Project Klinische Trials' te starten zeer lovenswaardig. Ten slotte wil ik pleiten voor het herinstellen van de mogelijkheid om getalenteerde toekomstig medisch specialisten hun gehele opleidingstraject in het academische centrum aan te bieden. Zij kunnen dan de zo essentiële ervaring opdoen in het initiëren en uitvoeren van patiëntgebonden onderzoek. Ik heb u wellicht hier en daar somber en vilein verteld dat er grote veranderingen zijn opgetreden in de omgevingsfactoren van de klinisch onderzoeker die hem of haar dwingen zich snel en doeltreffend te gaan oriënteren op een meer effectieve en professionele gedragswijze. Alleen met een maximale inzet, enthousiasme en energie kan de klinisch onderzoeker van nu en de toekomst slagen het niveau van het klinisch onderzoek in het Erasmus MC op een internationaal topniveau te houden en waar mogelijk te versterken. Het is dan ook zondermeer toe te juichen dat het bestuur van het Erasmus MC hen hierin actief gaat steunen door een serie innoverende initiatieven. Immers, samenwerking hierin is essentieel willen we de toenemende concurrentie het hoofd blijven bieden.

Ik denk ook dat de vergelijking die ik heb gemaakt tussen de klinisch onderzoeker en de korenwolf en witte neushoorn terecht is geweest. Immers, met het praktisch uitsterven van de laatste twee soorten ontstond een planmatige aanpak om deze soorten van een zekere ondergang te redden. En het lijkt voor beide diersoorten inderdaad goed uit te pakken. Vooral de fokprogramma's zijn geschikte middelen

gebleken om het aantal korenwolven en witte neushoorns op te schroeven. Het gaat wat ver denk ik om fokprogramma's voor klinisch onderzoekers te gaan opstellen, maar dat er allerlei initiatieven ondernomen moeten worden om het aantal actieve klinisch onderzoekers tot boven een kritische ondergrens te tillen lijkt mij duidelijk.

Dankwoord

Natuurlijk wil de leden van de Raad van Bestuur en van het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam bedanken voor het door hun gestelde vertrouwen in mij dat ik af denk te mogen lezen door mijn benoeming als bijzonder hoogleraar in de endocrinologie. Daarnaast wil ik natuurlijk al die mensen bedanken op de verpleegafdelingen en in het laboratorium, alsook in de staf voor de zeer prettig samenwerken in al die jaren die ik in het Erasmus MC inmiddels heb doorgebracht en ik hoop met hen nog veel klinisch onderzoek te kunnen doen in de toekomst. Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken voor hun onophoudelijke en onvoorwaardelijke steun en natuurlijk wil ik ook mijn vrouw Haske hier noemen en onze kinderen Bas, Nora en Nico met wie ik met zo ontzettend veel lol heb toegewerkt naar deze dag,

Ik heb gezegd,