



GELOOF IN KLOPPEND BEWIJS

HENDRIK BOERSMA

GELOOF IN KLOPPEND BEWIJS

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0660-6

© Hendrik Boersma, oratiereeks Erasmus MC
20 maart 2009

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).

GELOOF IN KLOPPEND BEWIJS

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
Klinische epidemiologie van hart- en vaatziekten
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 20 maart 2009

door

HENDRIK BOERSMA

*Mijnheer de Rector Magnificus,
College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Decaan van de faculteit voor geneeskunde en gezondheidswetenschappen,
Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit,
Dames en heren,*

Inleiding

De leidende gedachte binnen het vakgebied Klinische epidemiologie is dat medisch handelen gebaseerd dient te zijn op het best beschikbare bewijs van zijn werkzaamheid en doeltreffendheid. Dat bewijs is niet gegrond op de persoonlijke ervaring van patiënten, noch op de klinische expertise van individuele artsen, hoe waardevol deze elementen ook zijn. Maar het bewijs voor de effectiviteit van het klinisch handelen is bij voorkeur afkomstig van wetenschappelijk onderzoek onder groepen patiënten, waarin theoretische concepten worden getoetst, en waarbij gezocht wordt naar relaties tussen het optreden en het beloop van ziekten enerzijds, en verklarende factoren of *determinanten* daarvan anderzijds.¹ Deze determinanten kunnen zowel oorzakelijke als niet-oorzakelijke factoren zijn. Vanzelfsprekend dient onderzoek naar determinant-uitkomst relaties te worden opgezet en uitgevoerd in overeenstemming met kwalitatief hoogstaande standaarden.

Genoemde filosofie ten aanzien van het bedrijven van geneeskunde, die in de Engelstalige literatuur wel wordt aangeduid als *evidence-based medicine*, kan worden toegepast bij het stellen van de diagnose, waarbij een ziekte wordt geïdentificeerd vanuit optredende symptomen, en bij het bepalen van de prognose, waarbij, nadat de ziekte is vastgesteld, het waarschijnlijke beloop ervan in kaart wordt gebracht. Ook kan *evidence-based medicine* worden toegepast bij het selecteren van de meest geschikte behandeling om de prognose in gunstige zin te beïnvloeden.

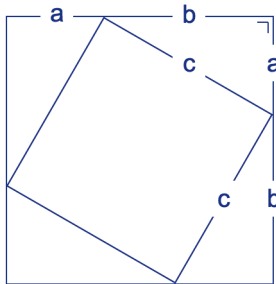
Klinisch epidemiologen zijn ten zeerste overtuigd van de noodzaak en de kracht van medisch-wetenschappelijke bewijsvoering. Zij geloven daarin. Zij geloven bovendien in sluitende bewijsvoering: het bewijs moet kloppen. Deze opvatting leeft in meerdere opzichten onder epidemiologen die zich bezig houden met ziekten van het hart en de bloedvaten. Ondertussen dringt zich als vanzelf de vraag op wat in epidemiologische zin onder 'bewijs' moet worden verstaan? Wanneer 'klopt' het bewijs en hoe komt het tot stand? En als het gaat over een individuele patiënt met een hart- of vaatziekte, is het dan überhaupt wel mogelijk om kennis te verkrijgen die objectief bewijsbaar is? Trouwens, leidt *evidence-based medicine* niet tot kille, onpersoonlijke geneeskunde waarbij het getal, eerder dan de patiënt centraal staat?

Vanmiddag wil ik nader bij deze vragen stilstaan, u meevoerend in de gedachtewereld van de klinische epidemiologie. Daarbij zullen enkele onderzoeksvragen passeren, aan de oplossing waarvan ik in de komende jaren in het kader van mijn bijzondere leerstoel een bijdrage hoop te leveren.

Wat is bewijs?

Bewijzen binnen de Wiskunde

In de strikte zin van het woord is het bewijs van een bewering of stelling geleverd, wanneer onomstotelijk, onweerlegbaar is aangetoond dat deze objectief 'waar' is. Bewijsvoering in deze betekenis komt eigenlijk alleen voor binnen de Wiskunde. In de loop der eeuwen zijn er prachtige wiskundige stellingen geformuleerd en dito bewijzen geleverd. Wie kent niet de stelling van Pythagoras (ca. 582-507 v.Chr.) over de relatie tussen de rechthoekszijden en de schuine zijde van rechthoekige driehoeken? Pythagoras stelt: in een rechthoekige driehoek is de som van de kwadraten van de lengtes van de rechthoekszijden gelijk aan het kwadraat van de lengte van de schuine zijde.



Figuur 1. Afbeelding ter ondersteuning van een meetkundig bewijs van de stelling van Pythagoras.

In figuur 1 wordt een rechthoekige driehoek geschetst, met rechthoekszijden a en b , en schuine zijde c . Voor deze driehoek luidt de stelling in formulevorm: $a^2 + b^2 = c^2$. Volgens Wikipedia kan de stelling van Pythagoras op wel 300 verschillende manieren bewezen worden.^[2] Met behulp van de figuur kan een eenvoudig meetkundig bewijs geleverd worden. De oppervlakte van het grote vierkant is gelijk aan $(a + b)^2 = a^2 + 2ab + b^2$. De oppervlakte van het grote vierkant is tevens gelijk aan de som van de oppervlakten van het kleine, gekantelde vierkant en die van de vier rechthoekige driehoeken: $c^2 + 4 * \frac{1}{2} ab = c^2 + 2ab$. Hieruit volgt dat $a^2 + 2ab + b^2 = c^2 + 2ab$, ofwel $a^2 + b^2 = c^2$, waarmee de stelling bewezen is.

Bewijzen binnen andere terreinen van de wetenschap

In deze manier van objectieve bewijsvoering is de Wiskunde uniek. Binnen andere terreinen van de wetenschap, de medische wetenschap inbegrepen, komen bewijzen geheel anders tot stand. In zijn boek *De dingen hebben hun geheim* gebruikt Van den Beukel in dit verband het voorbeeld van de rechtspraak.^[3] De rechter staat voor

de verantwoordelijke taak een oordeel te vellen over de schuld van een voorgeleide verdachte. Hij - of zij, maar dat zal ik in het vervolg niet steeds herhalen - baseert zijn oordeel op getuigen, die een belastende, maar ook een ontlastende verklaring kunnen afleggen. Sommige getuigen hebben een helder, ondubbelzinnig verhaal. Anderen daarentegen komen onzeker over en hebben moeite hun getuigenis op een ordentelijke wijze te presenteren. Sommige getuigen zijn in de ogen van de rechter betrouwbaar; aan hun mening zal hij veel gelegen laten liggen. Andere getuigen zijn in zijn beleving apert onbetrouwbaar; hun opvattingen zullen beduidend minder gewicht in de schaal leggen. En dan zijn er nog de stille getuigen, zoals vingerafdrukken, voetsporen, DNA-materiaal. Alles overziend, maakt de rechter de balans op: hij weegt de klaarheid en betrouwbaarheid van het bewijsmateriaal, de *evidence*. Hij velst, om het eens zo te zeggen, een *evidence-based* oordeel. Dat is een proces waarin subjectieve overwegingen een rol spelen. De rechter zal de verdachte schuldig verklaren wanneer het voor hém buiten alle redelijke twijfel vaststaat dat de verdachte de daad begaan heeft. Anderen kunnen bij hun weging van dezelfde *evidence* tot een ander oordeel komen. Inderdaad, het gebeurt niet zelden dat een eerdere rechterlijke uitspraak in hoger beroep wordt herzien. Hoe integer de rechter ook handelt, in rechtsgedingen is volstrekte zekerheid meestal te veel gevraagd, zeker in zaken waarin de verdachte blijft ontkennen.

Ik wil u vragen dit beeld vast te houden: bewijsvoering op basis van gegevens - ik aarzel om te zeggen: feiten - die aangedragen worden door getuigen, en die vervolgens gewogen en geïnterpreteerd worden door een bevoegd en bekwaam persoon. Want dit is de manier waarop het bewijs geleverd wordt van de werkzaamheid van medische handelingen bij patiënten met hart- en vaatziekten. Echter, om dat goed te kunnen begrijpen, moet u eerst op de hoogte zijn van de functie en werking van het gezonde hart, evenals over mogelijke aandoeningen van het hart en de bloedvaten.

Hart- en vaatziekten

Het gezonde hart

Het hart bestaat voornamelijk uit spierweefsel dat vier holle ruimtes omsluit: een linker- en rechter hartkamer en een linker- en rechter boezem. Door regelmatig samen te trekken en te ontspannen, fungeert het als pomp die ervoor zorgt dat het bloed zich verplaatst door de bloedvaten. Daarbij wordt zuurstof- en voedingsrijk bloed vanuit de linkerkamer naar alle vitale organen getransporteerd, terwijl zuurstofarm bloed vanuit de rechterkamer naar de longen getransporteerd wordt, om daar opnieuw van zuurstof te worden voorzien. In een toestand van rust klopt het hart van een gezonde volwassene 60 à 70 keer per minuut, terwijl bij elke hartslag 70 à 80 ml bloed in de grote lichaamsslagader wordt geperst. Per minuut wordt er dus ongeveer 5 liter bloed door het hart verwerkt, per dag ruim 7.000 liter en in een mensenleven ongeveer 200 miljoen liter.⁴ Voorwaar het menselijke hart levert een formidabele prestatie.

Coronaire hartziekte

Alle organen hebben zuurstof en voedingsmiddelen nodig om adequaat te kunnen functioneren. Dat geldt ook voor het hart zelf. Een goede doorbloeding van de hartspier is dan ook van levensbelang. Wanneer nu de leeftijd van de mens vordert, kan die in het gedrang komen. Ten gevolge van allerlei factoren, waaronder roken, suikerziekte, hoge bloeddruk en een hoog cholesterol gehalte de belangrijkste zijn,⁵ kan zich vet en kalk ophopen onder de binnenbekleding van de slagaders die het hart van bloed voorzien: de *kransslagvaten* of *coronair arteriën* - we spreken daarom wel van *kransvatlijden* of *coronaire hartziekte*. De *atherosclerotische plaques* kunnen aangroeien en de kransvaten op diverse plaatsen steeds nauwer maken. Het bloed kan er moeilijker doorheen. Aanvankelijk zal de patiënt daar weinig van merken, maar op den duur zijn de kransvaten zover dichtgeslibd dat de hartspier zuurstof tekort komt. Deze zuurstofnood, die zich in eerste instantie vooral manifesteert bij verhoogde inspanning, veroorzaakt een beklemmende, drukkende pijn op de borst. Wanneer dergelijke symptomen optreden, doet de patiënt er goed aan een huisarts te consulteren. Op basis van zijn bevindingen kan hij besluiten de patiënt door te verwijzen naar de cardioloog voor nader onderzoek en behandeling.

Het acute coronair syndroom

Niet altijd, echter, verloopt het proces van kransvatlijden rustig en ongecompliceerd. Daartoe geprikkeld door ontstekingsprocessen kunnen atherosclerotische plaques openbarsten, waarbij hun inhoud in de bloedbaan terecht komt. Er is dan sprake van een acute aandoening aan het kransvat, ofwel een *acuut coronair syndroom*. Op de plaats van de scheur ontstaat een bloedstolsel, dat in het ergste geval het gehele bloedvat afsluit. Vervolgens wordt de bloedtoevoer en daarmee de zuurstofvoorziening naar een gedeelte van de hartspier geblokkeerd. Als deze toestand langer dan een

half uur voortduurt, beginnen er hartspiercellen af te sterven en een hartinfarct ontstaat. Ongeveer 6 uur na het begin van de afsluiting - en wanneer deze niet wordt opgeheven - zijn er in het bedreigde gebied geen vitale hartspiercellen meer aanwezig: het infarct heeft dan zijn volle omvang bereikt. Het hart is daarmee blijvend beschadigd en zal zijn pompfunctie voortaan moeten uitvoeren met een verminderde hoeveelheid spierweefsel. De hartspier raakt daardoor gemakkelijk overbelast, met alle consequenties van dien. Het hartinfarct veroorzaakt doorgaans een acute en hevige pijn op de borst, uitstralend naar de linker schouder en -arm. Wanneer deze symptomen zich voordoen, is het raadzaam om met de grootste spoed medische hulp te zoeken. In het ziekenhuis kan de afsluiting worden opgeheven door het geven van de juiste medicatie, of door het uitvoeren van een dotterprocedure. Een geslaagde behandeling zal de schade aan de hartspier beperken.

Wanneer het bloedstolsel niet het gehele kransvat afsluit, maar nog enige doorstroming toestaat, zal het acute coronair syndroom milder verlopen. Patiënten die dit overkomt, zullen weliswaar dezelfde pijnklachten ervaren als hartinfarctpatiënten, maar bij hen zal de hartspier grotendeels of zelfs geheel ongeschonden blijven.

Overige hartziekten

Het hart kan ook door andere ziekten getroffen worden. Zo kan het reeds voor de geboorte verkeerd zijn aangelegd, de hartspier kan een ontsteking oplopen, er kunnen stoornissen aan het hartritme ontstaan, en hartkleppen kunnen versleten raken. In het kader van mijn leerstoel, zal ik mij voornamelijk beperken tot epidemiologisch onderzoek op het terrein van de coronaire hartziekten en aandoeningen die daarvan het directe gevolg zijn.

Evidence-based medicine

Casus

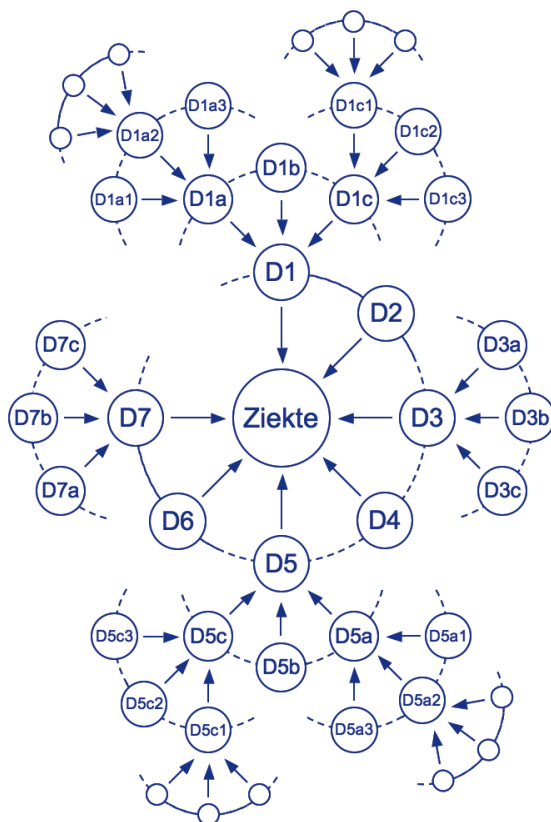
Met deze kennis over hart- en vaatziekten gewapend, verplaatsen we ons in gedachten naar de afdeling Hartbewaking van een Nederlands ziekenhuis. Zojuist is er een man opgenomen met hevige pijn op de borst, uitstralend naar de linkerarm. Hij heeft een snelle hartslag van 120 slagen per minuut en een lage bloeddruk van 90/60 mmHg. Mijnheer is 58 jaar, hij is een roker en overduidelijk te zwaar. Hij heeft nooit eerder hartklachten gehad. De dienstdoende cardioloog heeft een hartfilmpje laten maken. Dat vertoont een typische daling van het ST-segment, hetgeen een aanwijzing is dat de hartspier in zuurstofnood verkeert. Uitgaande van het hartfilmpje is het niet waarschijnlijk dat het kransvat volledig is afgesloten. Wel zijn er bij laboratoriumonderzoek sporen van het eiwit Troponine in het bloed van onze patiënt gevonden, hetgeen suggestief is voor beginnende afbraak van hartspiercellen.

De methode van *evidence-based medicine* systematisch volgend, staat onze cardioloog bij deze patiënt achtereenvolgens voor de vraag naar de meest waarschijnlijke diagnose, de vraag naar het vermoedelijke verloop van de ziekte, de prognose, en die naar de meest doeltreffende behandeling om, indien mogelijk, de prognose in gunstige zin bij te stellen. Zoals we zullen zien, kunnen resultaten van klinisch-epidemiologisch onderzoek hem hierbij houvast bieden. Aangezien het klinische beeld en daarmee de diagnose overduidelijk is - hier is sprake van een acuut coronair syndroom -, zullen we ons concentreren op de vraag naar de prognose en de effecten van behandeling.

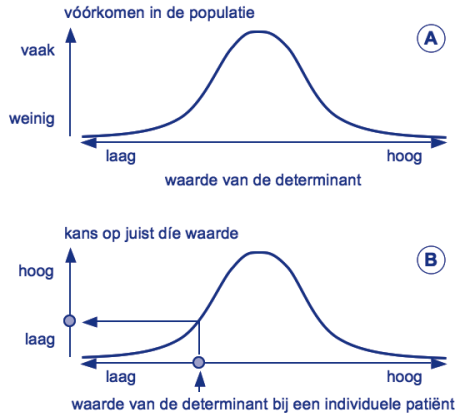
Van determinant-uitkomst relatie naar kans

Op dit punt in mijn rede aangekomen, is het nuttig te herhalen dat klinisch epidemiologen het beloop van ziekten en de uitkomsten van behandeling zien als een functie van determinanten, verklarende factoren. Het idee van de determinant-uitkomst relatie kan ook worden toegepast op de determinanten zelf: die kunnen op hun beurt ook gezien worden als een functie van hun determinanten, enzovoorts (figuur 2). De consequentie van deze beschouwing is dat het eindresultaat gedacht wordt veroorzaakt te zijn door duizenden stimuli, aangestuurd door evenzoveel fysiologische processen, die elk hun eigen kleine bijdrage leveren. Aangezien die processen zich niet bij elke patiënt op precies dezelfde wijze ontwikkelen, zullen de waardes van de hogere-orde determinanten van patiënt tot patiënt verschillend zijn en daarmee ook het klinische beloop. En zolang ons zicht op de totale fysiologie onvolledig is, kunnen hogere-orde determinanten zodoende opgevat worden als variabelen met een bepaalde kansverdeling (figuur 3A), terwijl de waargenomen waarde bij een individuele patiënt opgevat kan worden als de realisatie van een trekking uit die kansverdeling (figuur 3B). Bovendien kunnen de determinant-uitkomst relaties op het niveau van de individuele patiënt beschreven worden m.b.v. kansverdelingen (figuren 4), waarbij de parameters van die verdelingen kunnen worden afgeleid uit de bestudering van grote groepen vergelijkbare patiënten.

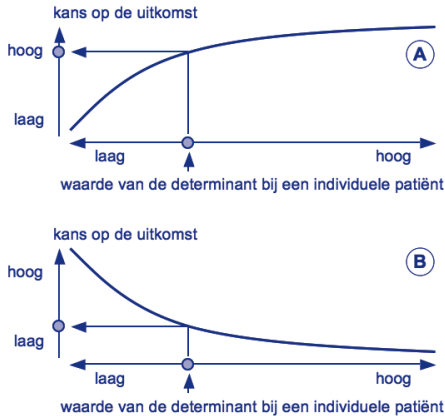
En zo leidt de gedachte dat het beloop van een ziekteproces bij een individuele patiënt, zowel als de uitkomst van zijn behandeling verklaard kan worden door vastliggende determinanten, tot de enigszins paradoxale conclusie dat bij de beschrijving van de onderliggende relaties gebruik gemaakt kan worden van modellen waarin het kansbegrip een dominante rol speelt.



Figuur 2. Schematische weergave van de dominante filosofie binnen de klinische epidemiologie: ziekte(processen) worden beschouwd als functie van determinanten, die op hun beurt ook gezien worden als een functie van hun determinanten.

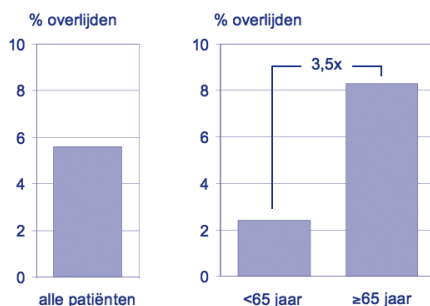


Figuur 3. Het voorkomen van determinanten van ziekte in de populatie kan worden opgevat als een kansverdeling (A), terwijl de waargenomen waarde bij een individuele patiënt opgevat kan worden als de realisatie van een trekking uit die kansverdeling (B).



Figuur 4. Determinant-uitkomst relaties op het niveau van de individuele patiënt kunnen beschreven worden m.b.v. kansverdelingen. In panel A is een lage waarde van de determinant geassocieerd met een hoge kans op de uitkomst, terwijl in panel B een lage waarde van de determinant juist geassocieerd is met een lage kans op de uitkomst.

Bovenstaande gedachtegang is tamelijk essentieel, maar wel wat abstract. Daarom zal ik die voor alle duidelijkheid nogmaals op een andere manier formuleren. De kerngedachte binnen de klinische epidemiologie is dat een individuele patiënt weliswaar een unieke casus vormt, maar tegelijkertijd niet op zichzelf staat. Hij maakt onderdeel uit van een groter geheel, namelijk van de groep patiënten met min of meer dezelfde karakteristieken en min of meer dezelfde ziekteverschijnselen. Waarnemingen die gedaan worden aan de groep kunnen daarom van toepassing worden verklaard op elk individueel lid, en wel in de vorm van kansen.



Figuur 5. Ziekenhuissterfte zoals waargenomen binnen het GRACE onderzoek.

Het wordt tijd voor een getallenvoorbeeld. De *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) is een nog steeds doorlopend observationeel onderzoek naar patiënten met een acuut coronair syndroom, waaraan 247 ziekenhuizen uit 30 landen meedoen.⁶ Uit een rapport dat in 2005 van dit onderzoek verscheen, bleken van de op dat moment 24.165 deelnemende patiënten er 1.342 tijdens hun opname in het ziekenhuis te zijn overleden.⁷ Van elk individu uit dat cohort mag nu gezegd worden dat zijn kans om tijdens de opname te overlijden gelijk was aan $1.342 / 24.165 = 5,6\%$ (figuur 5). Verder werd duidelijk dat 1.072 overlijdens optraden onder de 12.971 patiënten die ouder waren dan 65 jaar. De overlijdenskans van een 65-plusser was daarmee 8,3%, beduidend hoger dan gemiddeld. De overlijdenskans van een patiënt die jonger was dan 65 jaar was 2,4%, beduidend lager dan gemiddeld. Op deze manier is leeftijd ontdekt als een voorspellende factor van de uitkomst 'overlijden'.

Voordat we naar onze patiënt op de Hartbewaking terugkeren, wil ik nog een viertal opmerkingen maken. In de eerste plaats moet u weten dat epidemiologen bij het blootleggen van determinant-uitkomst relaties rekening houden met de mogelijkheid

dat een waargenomen relatie volledig verklaard kan worden door de natuurlijke variatie binnen het onderzochte cohort. Men spreekt dan - ongelukkigerwijs - wel van een 'toevalsbevinding', en de afspraak is dat een bevinding eerst dan als 'significant' wordt aangemerkt wanneer de kans dat deze op 'toeval' berust kleiner is dan 5%. Uit statistisch oogpunt is het bewijs van het bestaan van de relatie dan geleverd. Wanneer de determinant-uitkomst relatie zwak is, of wanneer er sprake is van een grote natuurlijke variatie in de waarnemingen, is het lastig om aan deze tamelijk strenge eis te voldoen. Het is dan ook goed om te bedenken dat een statistisch niet-significante bevinding wel degelijk (klinisch) relevant kan zijn!

In de tweede plaats moeten we er bij onze zoektocht naar determinanten van uitkomsten op bedacht zijn dat deze zich geheel of gedeeltelijk schuil kunnen houden achter andere factoren die determinanten lijken, maar dat in werkelijkheid niet zijn. Zo kan in het voorbeeld van zo-even leeftijd een determinant van sterfte lijken, terwijl in werkelijkheid aandoeningen als een verstoorde bloedsuikerspiegel, of een slechte nierfunctie, die bij ouderen vaker voorkomen dan bij jongeren, de correcte verklaring voor het overlijden vormen. Zowel bij de opzet van onderzoek, als bij het analyseren van de onderzoeksgegevens dient met een dergelijk fenomeen rekening te worden gehouden.

In de derde plaats moet opgemerkt worden dat het blootleggen van determinant-uitkomst relaties niet een doel op zich is. Het is een eerste stap naar het beïnvloeden van die relaties, met als uiteindelijke doel de uitkomst, het klinische beloop te verbeteren. Daarom zal een epidemioloog niet tevreden zijn met de constatering dat leeftijd een determinant is van overlijden. Immers, de leeftijd van een patiënt is een gegeven waaraan niets veranderd kan worden. Leeftijd kan niet worden behandeld. De epidemioloog zal daarom blijven boren naar dieper liggende oorzakelijke factoren waarop wel een interventie mogelijk is.

Daarbij dienen we te beseffen - en dat is mijn afsluitende opmerking op dit punt - dat het, gezien de welhaast ontelbare fysiologische processen die zich in het menselijke lichaam afspelen, als praktisch onmogelijk moet worden gehouden dat uitkomsten voor de volle 100% op een deterministische wijze verklaard kunnen worden. En misschien moet het zelfs wel fundamenteel voor onmogelijk worden gehouden. Hoe dan ook, het aandragen van bewijsvoering in epidemiologische zin betekent dat op groepsniveau relaties zijn blootgelegd. Per definitie op basis van gegevens uit het verleden. Of deze gegevens ook van toepassing verklaard kunnen worden op de patiënt van hier en nu, hangt af van het oordeel van de behandelaar over de bruikbaarheid en relevantie van die gegevens. Ik wil het vandaag zo formuleren: de bevoegde en bekwame behandelaar weegt de betrouwbaarheid van deze getuigen.

Voorspellen van de prognose

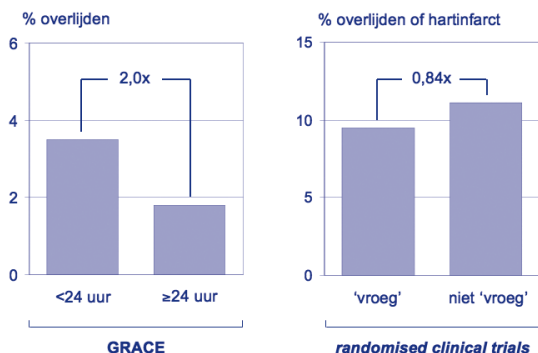
Terug nu naar onze patiënt, die met een acuut coronair syndroom op de Hartbewaking is opgenomen en de vraag naar zijn prognose. Wat is de kans dat zijn gezondheidstoestand zodanig verslechterd dat hij zal overlijden en wat is de kans op doorontwikkeling van het acute coronair syndroom tot een volledig hartinfarct? Om deze kansen goed in te schatten, moet de behandelaar kunnen beschikken over gegevensbestanden van overeenkomstige patiënten. Ideaal gesproken, zijn de gegevens beschikbaar van vergelijkbare patiënten die in het recente verleden op de Hartbewaking zijn opgenomen, want die zijn per definitie het best bruikbaar voor de patiënt van vandaag. Helaas, worden dergelijke gegevensbestanden veelal niet systematisch aangelegd. En bestanden die aangelegd zijn, zijn vaak slecht toegankelijk voor het doen van statistische analyses. Verder doet het probleem zich voor, dat gegevensbestanden van afzonderlijke ziekenhuizen vaak te weinig patiëntenhistorie bevatten om kansen voldoende nauwkeurig te kunnen schatten. De beschikbare krachten moeten daarom worden gebundeld, en gelukkig gebeurt dat ook op grote schaal. De GRACE studie is daar een typisch voorbeeld van.

Uit het gegevensbestand van de GRACE studie is gebleken dat leeftijd, hartfrequentie, bloeddruk, nierfunctie, de mate van kortademigheid, een al dan niet afwijkend hartfilmpje en de mate van hartspierschade factoren zijn die de prognose van een patiënt met een acuut coronair syndroom bepalen.⁸ Het samenstel van deze factoren vormt een 'model', op basis waarvan kansen kunnen worden geschat. Uitgaande nu van het GRACE model heeft onze patiënt een kans van 21% om tijdens de ziekenhuisopname te overlijden (5%) of een (niet-fataal) hartinfarct door te maken (16%). Zijn kans om binnen 6 maanden te overlijden of een hartinfarct door te maken, wordt op 28% geschat. De filosofie van *evidence-based medicine* volgend, vormen deze schattingen de basis voor verdere besluitvorming. De vraag naar hun betrouwbaarheid en nauwkeurigheid is dan ook legitiem. Voor het GRACE model geldt dat het de overlijdenskans van patiënten in 81% van de gevallen voldoende nauwkeurig voorspelt en de kans op overlijden of het doormaken van een hartinfarct in 73% van de gevallen.⁸ Bij ongeveer 20% tot 30% van de patiënten wordt de kans op deze complicaties dus te hoog of te laag geschat. Dat is een onbevredigende situatie. Overigens gelden vergelijkbare percentages voor andere prognostische modellen die betrekking hebben op het acute coronair syndroom.^{9,10}

Schattingen van behandel-effecten

Bij een kans van 21% op overlijden of hartinfarct past geen afwachtend beleid. De behandelende cardioloog overweegt dan ook zo spoedig mogelijk een hartcatheterisatie uit te voeren om het aangedane kransvat van binnen te inspecteren. Afhankelijk van de hierbij opgedane bevindingen kan eventueel een dotterprocedure

of bypassoperatie uitgevoerd worden. Uitgaande van GRACE lijkt dit echter geen verstandige keuze. Immers, uit rapporten van deze studie blijkt een twee keer zo hoge sterftekans onder patiënten die binnen 24 uur na opname een hartcatheterisatie ondergingen, vergeleken met patiënten bij wie die ingreep in een later stadium werd uitgevoerd (figuur 6).¹¹ Afwachten lijkt de boodschap! Toch is het de vraag of deze conclusie gerechtvaardigd is. Er is immers een reden geweest waarom de ene patiënt wel en de andere niet binnen 24 uur die ingreep onderging. En het is waarschijnlijk dat die reden - bijv. een ernstige afwijking op het hartfilmpje - ten grondslag heeft gelegen aan het klinische beloop. Hoewel het snel uitvoeren van een hartcatheterisatie de sterftekans negatief lijkt te beïnvloeden, wordt ons zicht op de juiste determinant-uitkomst relatie ontnomen door factoren die zowel samenhangen met de determinant als met de uitkomst. Observationale studies, zoals GRACE, moeten daarom gewantrouwd worden als het gaat over de vraag naar effecten van behandeling. Observationale studies zijn in dit opzicht geen betrouwbare getuigen.



Figuur 6. Effecten van het uitvoeren van een 'vroeg' hartcatheterisatie (en de daaraan verbonden vervolgstappen) zoals waargenomen binnen het GRACE onderzoek en *randomised clinical trials*.

Een betrouwbaarder schatting van de doeltreffendheid van een medische behandeling kan worden verkregen door het uitvoeren van een zgn. *gerandomiseerd klinisch experiment of randomised clinical trial*. Bij elke patiënt die aan een dergelijk experiment deelneemt, wordt d.m.v. een willekeurige loting bepaald of hij de behandeling al dan niet ontvangt. Zodoende kunnen twee groepen patiënten worden gevormd met identieke kenmerken, terwijl hun klinische beloop direct kan worden gerelateerd aan de willekeurig toegewezen behandeling. Er zijn zes *clinical trials* uitgevoerd om de vraag te beantwoorden naar de doeltreffendheid van een vroege hartcatheterisatie bij patiënten met een acuut coronair syndroom.^{12,13} De resultaten van deze *trials* samengenomen, blijkt een vroege hartcatheterisatie - en de daaraan verbonden vervolgstappen - de kans op overlijden of hartinfarct juist te verkleinen, en wel met een factor 0,84 (figuur 6). Het uitvoeren van een dergelijke ingreep bij onze patiënt zal zijn kans op complicaties dus doen afnemen van 21% tot ongeveer 18%, een winst dus van 3%. Dat lijkt een smalle marge. Toch moet worden opgemerkt, dat op macroniveau wel degelijk een aanzienlijke gezondheidswinst kan worden geboekt. Immers van elke 100 patiënten als de onze zullen er door deze interventie 3 extra in leven worden gehouden en geen hartinfarct doormaken. Het is aan klinisch epidemiologen om effecten te kwantificeren. Het is aan de samenleving om kosten/baten afwegingen te maken.

Onderzoek

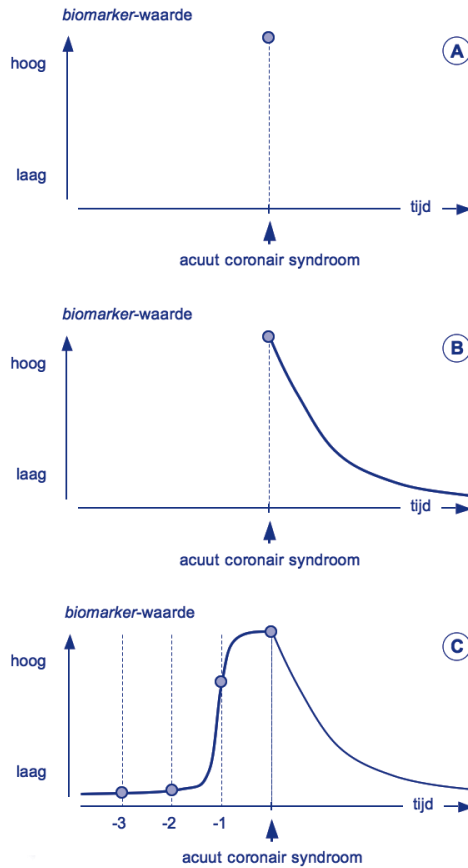
Het zal u ondertussen duidelijk zijn dat bij medisch handelen predictie - het denken in termen van kansen - een belangrijke rol speelt. Het onderzoek dat ik in de komende jaren in het kader van mijn leerstoel wil uitvoeren, zal gericht zijn op het ontwikkelen van modellen en methoden die behulpzaam zijn dit predictieve denken verder te objectiveren en te kwantificeren.

Verbetering van prognostische modellen voor patiënten met coronaire hartziekten

In een eerste onderzoekslijn wil ik mij richten op het verbeteren van prognostische modellen voor patiënten met coronaire hartziekten. Bestaande modellen zijn niet in staat om periodes in het leven van de patiënt te identificeren waarin de kans op het optreden van een acuut coronair syndroom verhoogd is. Dat heeft als consequentie dat patiënten veelal het advies krijgen levenslang medicijnen te gebruiken, waarbij een groot beroep wordt gedaan op hun therapietrouw. In feite houden prognostische modellen die momenteel beschikbaar zijn onvoldoende rekening met de pathofysiologie van het acute coronair syndroom, waarin dynamische ontstekingsprocessen een belangrijke rol spelen. De progressie van atherosclerotische plaques wordt sterk gestimuleerd wanneer deze ontstoken raken. Bovendien kunnen ontstoken plaques gemakkelijk openbarsten. Inderdaad, op het moment dat een patiënt een acuut coronair syndroom doormaakt, zijn er hoge concentraties eiwitten en andere biochemische stoffen in het bloed aanwezig die wijzen op een ontsteking aan de kransvaten (figuur 7A).

In de dagen en weken daarna, neemt de concentratie van deze zgn. *biomarkers* af (figuur 7B), hoewel de vraag naar de exacte vorm van het uitwaspatroon nog niet is beantwoord. Een interessanter vraag, echter, is die naar de concentratie van *biomarkers* in de periode voorafgaand aan het syndroom. Mijn hypothese is dat coronaire plaques reeds geruime tijd ontstoken zijn voordat het acute coronair syndroom plaatsvindt. Mijn hypothese luidt verder dat dit ontstekingsproces op de voet gevolgd kan worden door op gezette tijden de concentratie van *biomarkers* te meten (figuur 7C).

Om deze hypothese te toetsen, zal ik, in samenwerking met onderzoekers uit een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen, de komende jaren vanuit het Erasmus MC de BIOMArCS studie (*BIOMarker study to identify the Acute risk of a Coronary Syndrome*) coördineren en uitvoeren. Ongeveer 1.000 acuut coronair syndroom patiënten zullen gedurende 1 jaar na hun opname worden vervolgd. Op regelmatige tijdstippen worden bloedmonsters bij hen afgenomen: in het eerste halfjaar tweewekelijks, in het tweede halfjaar maandelijks. Vervolgens zullen *biomarker* patronen van patiënten die opnieuw een acuut coronair syndroom doormaken vergeleken worden met de patronen van patiënten die het gehele jaar complicatievrij blijven, waarbij, naar verwachting, aanzienlijke verschillen zullen worden waargenomen. Indien de hypothese bewaarheid wordt, kan informatie over het *biomarker* beloop bijdragen tot een belangrijke kwaliteitsverbetering van prognostische modellen.



Figuur 7. Schematische weergave van (het beloop van) *biomarker* waarden tijdens (A), na (B) en voorafgaand aan (C) het optreden van een acuut coronair syndroom. De situatie als geschetst in C vormt de hypothese die wordt getoetst in de BIOMARCS studie.

Bovendien biedt een abnormaal *biomarker* patroon bij toekomstige patiënten dan een aangrijpingspunt voor onderzoek naar mogelijkheden om een acuut coronair syndroom te voorkomen. BIOMARCS is gehonoreerd met subsidies van de Nederlandse Hartstichting, het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, de Werkgroep Cardiologische Centra Nederland, en Eli Lilly Nederland B.V., waarvoor ik mijn erkentelijkheid betuig.

Het concept van het doen van (seriële) *biomarker* metingen voor individuele risicopredictie zal worden uitgebreid naar andere aandachtsgebieden zoals hartfalen. In het kader van deze onderzoekslijn zie ik uit naar doorgaande samenwerking met mijn medeonderzoekers Dr. Akkerhuis, Dr. Umans, Professor Hillige en Professor Pinto, en mijn promovendi De Boer, De Mulder, Oemrawsingh en Van Vark.

Implementatie

Modellen voor het bepalen van de meest geschikte behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten worden veelal niet systematisch in de kliniek of op de polikliniek toegepast. Onderzoekers zijn in het algemeen tevreden met het publiceren van een valide model en bekommeren zich te weinig om de implementatie daarvan in de praktijk. Hierdoor worden kansen op het verbeteren van de patiëntenzorg gemist. Het is bekend dat toepassing van geautomatiseerde simulatiemodellen *evidence-based medicine* bevordert. In een tweede onderzoekslijn wil ik dergelijke modellen ontwikkelen voor patiënten met coronaire hartziekten en voor patiënten met hartfalen, om die vervolgens daadwerkelijk te implementeren in het computersysteem van het Thoraxcentrum. Daarbij zal ik samenwerken met mijn medeonderzoekers Dr. Van der Putten en Dr. Takkenberg en met promovendus Barendse, zowel als met onderzoekers van de afdeling Medische Informatica.

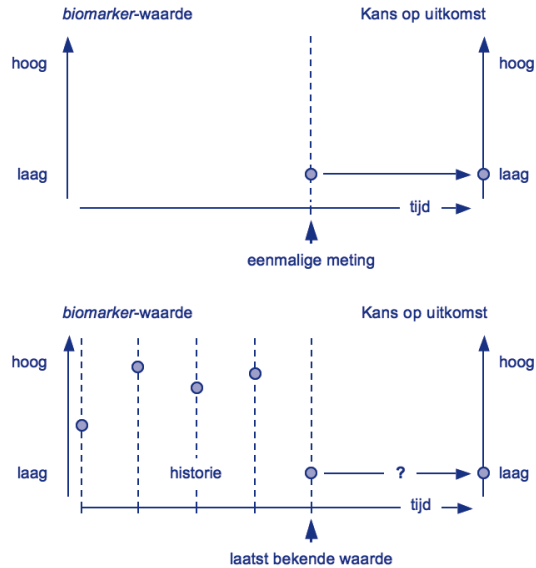
Ontwikkeling van methoden en technieken

De relatie tussen een enkele *biomarker* bepaling en cardiovasculaire uitkomst wordt gewoonlijk bestudeerd d.m.v. zogenaamde ROC-curve analyses en multivariabele regressie. Deze methodologie kan echter niet zonder meer worden toegepast in een setting waarin metingen regelmatig herhaald zijn. Gebruik makend van de gegevens die gegenereerd worden in BIOMARCS en aanverwante studies zal ik nieuwe methodologie op dit terrein (helpen) ontwikkelen. De kernvraag is hoe er optimaal gebruik kan worden gemaakt van prognostische informatie die beschikbaar is bij het doen van herhaalde metingen (figuur 8).

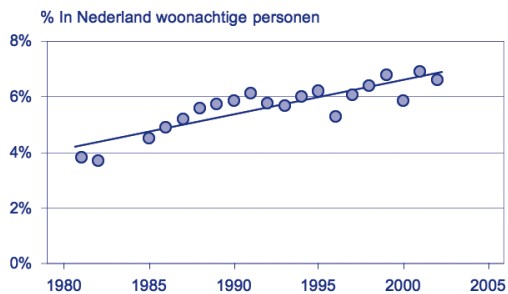
Een andere interessante methodologische vraagstelling is die naar de verbinding tussen observationeel onderzoek en *randomised clinical trials*. Mogelijk dat concepten uit de pharmacogenetica kunnen helpen de validiteit van observationeel onderzoek te vergroten. Mijn promovendus Brugts zal in dit kader op het eerstkomende congres van de *American College of Cardiology* interessante onderzoeksresultaten presenteren.¹⁴

De Raad van Bestuur heeft de wens uitgesproken om te komen tot een Centrum voor Kwantitatieve Methoden. Graag wil ik meewerken dit doel te realiseren door bij de

ontwikkeling van nieuwe methoden nauw samen te werken met andere leerstoelen, zoals die van Biostatistiek (Professor Lesaffre) en Medische besliskunde (Professor Steyerberg).



Figuur 8. Schematische weergave van de onderzoeksvraag naar de prognostische relevantie van informatie die beschikbaar komt bij het doen van herhaalde metingen.



Figuur 9. Weergave van de langjarige trend in het percentage in Nederland woonachtige personen dat een alternatieve behandelaar raadpleegt.

Verantwoording

Geloof in de kracht van kloppend bewijs

Vandaag aanvaard ik mijn benoeming tot hoogleraar in de Klinische epidemiologie van hart- en vaatziekten. Die benoeming zou niet tot stand zijn gekomen, wanneer de decaan zou hebben getwijfeld aan mijn geloof in de kracht van kloppend bewijs. Inderdaad pleit ik voor een rationele benadering van de geneeskunde. Wanneer het gaat om vragen over ziekte en gezondheid zijn wij anno 2009 gelukkig goeddeels verlost van waarzeggers, pendelaars en piskijkers. Goeddeels, maar nog niet geheel. Helaas wenden teveel mensen in ons land zich tot antroposofen, iriscopisten en orthomoleculaire artsen voor adviezen met betrekking tot hun gezondheid. Het percentage personen dat een alternatieve behandelaar raadpleegt, nam tussen 1981 en 2002 toe van 3,5% naar 7% van de totale bevolking (figuur 9).¹⁵ Dat zijn iets meer dan 1 miljoen mensen per jaar. Het is daarbij opmerkelijk dat mensen die vinden dat zij een slechte gezondheid hebben aanzienlijk vaker een alternatieve behandelaar raadplegen (12%). Sommigen zien dat als een bewijs van het tekort van de reguliere geneeskunde. Onder aanvoering van de *evidence-based medicine* gedachte, zo redeneert men, gaat het daarin te veel om getallen in plaats van mensen, om groepen in plaats van het individu, om ziektes in plaats van patiënten. Ik zal niet ontkennen dat er veel gezondheidsvragen zijn waarop de reguliere geneeskunde het antwoord (vooralsnog) schuldig blijft, en het is invoelbaar dat patiënten daarover teleurgesteld kunnen zijn. Ook zal ik niet ontkennen dat er artsen zijn die te weinig oog hebben voor de hele mens. Toch moet bedacht worden dat een arts zijn behandelkeuze of -advies altijd ergens op baseert. En wanneer hij de *evidence-based medicine* gedachte niet volgt, dan worden zijn keuzes op zijn slechtst ingegeven door traditie of gezag, en op zijn best door individuele expertise en ervaring. Expertise en ervaring zijn echter pas echt waardevol, wanneer deze ook voor het nageslacht behouden blijven en onderdeel gaan vormen van de *evidence*. Het belang van (wetenschappelijke) publicaties kan dan ook niet genoeg worden benadrukt. In dit licht bezien, beschouw ik de vermeende tegenstelling tussen wetenschappelijk onderzoek en de klinische praktijk als een valse. Beiden hebben elkaar nodig en completeren elkaar.

Geloof en wetenschap

Degenen die mij beter kennen, weten dat ik niet alleen geloof in de kracht van wetenschappelijk bewijs, maar bovenal in God de Schepper van hemel en aarde en in Jezus Christus, Zijn Zoon. Het gaat daarbij om 'geloof' in de diepere betekenis van het woord. Voor velen staan die twee aspecten van het menselijk leven op gespannen voet. 'Geloof en wetenschap moeten niet over elkaar heen schuiven', vindt minister Plasterk van Onderwijs.¹⁶ En natuurkundige en Nobelprijswinnaar Simon van der Meer stelt: 'Je moet als fysicus een gespleten persoonlijkheid hebben om nog in een god te kunnen geloven'.¹⁷ Als wetenschapper enerzijds en gelovige anderzijds ervaar ik die gespletenheid niet. Wanneer ik 's zondags de kerk betreed, behoeft ik naast mijn jas

niet mijn verstand aan de kapstok te hangen.¹⁸ Het is daarbij goed om te beseffen dat het geloof in Jezus Christus de Zoon van God niet een kwestie is van 'blind' geloven. Het Christelijk geloof is mijns inziens bij uitstek gebaseerd op kloppend bewijs. Het is een *evidence-based* geloof. Waar zijn dan de getuigen? Ik zal u er een laten horen. In zijn algemene zendbrief schrijft de apostel Johannes (1 Johannes 1:1 en 3) 'Hetgeen van den beginne was, hetgeen wij gehoord hebben, hetgeen wij gezien hebben met onze ogen, hetgeen wij aanschouwd hebben, en onze handen getast hebben, van het Woord des levens; ... Hetgeen wij dan gezien en gehoord hebben, dat verkondigen wij u,...' Geloven is dus gebaseerd op horen, zien en tasten. Dat heeft Johannes gedaan en daar getuigt hij van. Vervolgens gaat het, evenals in de wetenschap, om de weging van de relevantie en betrouwbaarheid van deze getuige. De grote wiskundige en filosoof Blaise Pascal (1623-1662) zei in dit verband: 'Het is niet zo eenvoudig. Als er niets op het bestaan van een God wees, zou ik ongelovig worden. Als ik overal bewijzen vond voor het bestaan van God zou ik veilig en rustig geloven. Maar ik zie te veel bewijzen om te ontkennen dat God bestaat en te weinig bewijzen om helemaal zeker te zijn.'¹⁹ Het mooie van het Christelijk geloof is dat elk mens bevoegd is getuigen te beoordelen, terwijl bovendien iedereen bekwaam gemaakt kan worden zelf getuige te zijn.

God dobbelt niet, maar speelt wel!

Waarde toehoorders, in mijn eerste openbare les heb ik u een doorkijkje willen geven in de gedachtewereld van de klinische epidemiologie. Daarin staan de determinant-uitkomst relatie zowel als het kansbegrip centraal. Klinisch epidemiologen proberen kansen op ziekte en herstel bij individuen zo goed mogelijk te schatten, gebruik makend van kennis over determinant-uitkomst relaties die opgedaan wordt bij grote groepen. Het epidemiologische kansbegrip kan ook worden gezien als een verlegenheidsoplossing voor het probleem dat uitkomsten niet voor 100% in termen van oorzaak en gevolg verklaard kunnen worden. Het determinant-uitkomst model schiet te kort en de 'kans' biedt uitkomst. Ons kennen is klaarblijkelijk ten dele en om twee redenen is dat een gelukkige situatie. In de eerste plaats blijft er zodoende werk aan de winkel. Epidemiologische modellen zijn altijd voor verbetering vatbaar en wetenschappelijk onderzoek daarnaar blijft mogelijk. De tweede reden hangt samen met een uitspraak van de grote natuur- en wiskundige Albert Einstein (1879-1955) over de kwantummechanica. Toen Einstein werd geconfronteerd met het gegeven dat het gedrag van materie en energie niet door determinanten wordt bepaald, maar alleen in termen van waarschijnlijkheid kan worden beschreven, zei hij 'God dobbelt niet'.²⁰ Hij wilde zijn deterministische visie op de werkelijkheid niet opgeven. Wellicht onbewust sloot hij zich met deze uitspraak aan bij Salomo, die in zijn Spreukenboek liet noteren (Spreuken 16:33): 'Het lot wordt in den schoot geworpen; maar het gehele beleid daarvan is van den HEERE'. Daar is echter niet alles mee gezegd, want Salomo laat tevens noteren (Spreuken 8:31) dat God speelt in de 'wereld Zijns aardrijks', en dat

‘Zijn vermaken zijn met der mensenkinderen’. Ik prijs mij gelukkig dat Hij mij als wetenschapper blijvend de gelegenheid geeft om aan Zijn spel mee te doen.

Dankwoord

Calvinisten staan spreekwoordelijk bekend om hun zuinigheid, eenvoud en bescheidenheid. Bij het volgen van een academische loopbaan worden deze deugden echter wel zwaar op de proef gesteld. Natuurlijk ben ik er trots op dat ik achter deze kathedraal mag staan. Maar het is geen blinde trots. Mijn gemoedsgesteldheid is voortreffelijk getekend in die van een jongetje dat in een menselijke piramide het hoogst mag reiken. Hij is de handigste en slimste van allemaal - dat wel -, maar tegelijk ook de kleinste - wat dat betreft is er met mij sinds 1966 niet veel veranderd. Bovendien is hij zich bewust van het feit dat hij de top alleen kon bereiken door gebruik te maken van de brede en sterke schouders van vele anderen. Aan het einde van mijn rede gekomen, wil ik daarom graag een aantal woorden van dank uitspreken aan degenen die aan mijn scholing, persoonlijke vorming en loopbaan een bijdrage hebben geleverd. U zult begrijpen dat ik slechts enkelen bij name kan noemen, op het gevaar af dat anderen teleurgesteld zullen zijn. Overigens doe ik dat in de erkenning dat het God was die mij het verstand, de kracht en de gelegenheid schonk mijzelf te ontwikkelen.

Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, de decaan Professor Pols, en het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit voor het oprichten van de bijzondere leerstoel Klinische epidemiologie van hart- en vaatziekten en voor het in mij gestelde vertrouwen deze te mogen bezetten.

Zeergeleerde Deckers en Van Domburg. Beste Jaap en Ron, dankzij jullie kreeg ik in 1991 de kans om in het Thoraxcentrum aan de slag te gaan. Jaap, jij leerde mij de eerste beginselen van de klinische epidemiologie, en stimuleerde mij tot het doen van wetenschappelijk onderzoek. Ron, jij bent alweer jaren het trouwe 'werkpaard' van de KLEP-groep, waaraan ik leiding mag geven. Ik dank jullie beiden voor jullie collegialiteit en samenwerking.

Zeergeleerde Lenzen en mevrouw Sweers, beste Mattie en Cecile, in jullie persoon wil ik de collega's van de KLEP-groep en het Trialbureau bedanken. Mattie, door dik en dun kan ik op jou rekenen. Cecile, jij bent de toegewijde moeder van de groep. Dank voor jullie onmisbare steun.

Zeergeleerde Balk, beste Aggie, in jou wil ik alle collega's binnen het Thoraxcentrum bedanken voor de support die ik in de achterliggende jaren heb ervaren. Zeer terecht ben je gekozen tot toparts 2008. Je staat altijd klaar voor je patiënten. Niet met compassie, maar wel met empathie. Zo formuleer ik het toch correct?

Hooggeleerde Simoons, beste Maarten, jij bent mijn mentor en vader in de wetenschap. Dank voor het vertrouwen dat je mij schonk om als niet-arts binnen het Thoraxcentrum deze klinisch georiënteerde leerstoel te bezetten. Ik zie het mentoraat

als mijn grootste uitdaging: talentvolle mensen te helpen zichzelf te ontwikkelen tot degelijke wetenschappers. Jij bent en blijft daarbij mijn grote voorbeeld.

Hooggeleerde Bax en Poldermans, beste Jeroen en Don, gedrieën zijn wij exponenten van een bijzonder plezierige en vruchtbare interuniversitaire samenwerking. Ik spreek de wens uit dat wij die continueren.

Mijn ouders hebben mij binnen hun grote gezin een veilige omgeving geboden. Zij stimuleerden mij om 'door te leren' en hebben daar offers voor gebracht. Het doet mij daarom bijzonder goed dat zij deze plechtigheid kunnen bijwonen. Ook mijn schoonmoeder heeft een bijzondere plaats in mijn hart, alleen al om het feit dat zij haar dochter aan mij afstond. Helaas is mijn schoonvader ons reeds ontvallen. Wat zou hij hier hebben zitten glunderen. Ik gedenk hem met veel respect.

Margit, lieve echtgenote, allerliefste moeder van Ardjan, Marianne, Arno en Bart, de traditie wil dat deze rede afgesloten wordt met drie woorden die suggereren dat de orator niets meer te zeggen heeft. Niets is echter minder waar. In elk geval raak ik met jou nooit uitgesproken. Zoals elke - nu ja bijna elke dag - waren vandaag mijn eerste woorden en zullen ook mijn laatste woorden voor jou zijn. Maar de dag is nog lang ...

Dames en heren, ik dank u voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Miettinen OS. Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine. Uitgeverij Wiley, New York, 1985
 - ² http://nl.wikipedia.org/wiki/Stelling_van_Pythagoras
Ik wil hier overigens wel bij aantekenen dat men behoedzaam moet zijn t.a.v. beweringen die op Wikipedia gedaan worden.
 - ³ Van den Beukel, A. De dingen hebben hun geheim. Gedachten over natuurkunde, mens en God. Uitgeverij Ten Have, Baarn, 1990
 - ⁴ De (grove) berekening achter deze cijfers is als volgt: 5 liter per minuut * 1440 minuten (aantal minuten in een dag) * 365 dagen (aantal dagen in een jaar) * 75 jaar (levensverwachting van een Nederlandse man)
 - ⁵ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52
 - ⁶ <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/index.cfm>
 - ⁷ Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149:67-73
 - ⁸ Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091-4
 - ⁹ Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67
 - ¹⁰ Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:939-47
 - ¹¹ Montalescot G, Dabbous OH, Lim MJ, et al. Relation of timing of cardiac catheterization to outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris enrolled in the multinational global registry of acute coronary events. *Am J Cardiol* 2005;95:1397-403
 - ¹² Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17
 - ¹³ Bassand JP, Hamm CW, Ardissino, D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660
 - ¹⁴ Op dit congres heeft Brugts resultaten gepresenteerd van genetisch onderzoek bij patiënten die deelnamen aan de EUROPA studie naar de werking van ACE-remmers bij (stabiel) kransvatlijden. Brugts toonde aan dat de erfelijke eigenschappen van een patiënt bepalen of deze medicijnen al dan niet effect hebben. ACE-remmers werken niet bij een kwart van de patiënten. Bij driekwart van de patiënten is de werking (verlaging van de kans op overlijden of een hartinfarct) van deze medicijnen juist extra goed.
 - ¹⁵ Van Dijk P. Geneeswijzen in Nederland. Uitgeverij Ankh-Hermes, Deventer, 2003
 - ¹⁶ Minister Plasterk deed deze uitspraak tijdens de presentatie van het boek 'Omhoog kijken in Platland', dat onder de redactie staat van Van den Brink, Dekker en Van Woudenberg, en waarin wetenschappers uit verschillende disciplines willen aantonen dat (het christelijk) geloof en wetenschap met elkaar kunnen samengaan. Van deze presentatie werd verslag gedaan in het Reformatorisch Dagblad van 4 oktober 2007.
 - ¹⁷ Van der Meer deed deze uitspraak in een interview dat gepubliceerd is in het NRC Handelsblad van 18 april 1987.
 - ¹⁸ Provine W. Scientists, face it! Science and religion are incompatible. *The Scientist* 1988;9:10
 - ¹⁹ Blaise Pascal. Gedachten. Vertaald uit het Frans door Frank de Graaff. Uitgeverij Boom, Amsterdam, 2004
 - ²⁰ Walter Isaacson. Einstein: His Life and Universe. Uitgeverij Simon & Schuster, New York, 2007.
- Overigens moet bij deze uitspraak de aantekening worden gemaakt dat Einstein niet in een persoonlijke God geloofde. Met het woord 'god' bedoelde hij 'de natuur'.

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

ISBN 978-90-779-0660-6

