

Twee Emmertjes Water

Prof. Dr. A. H. Jan Danser



Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0385

Twee emmertjes water halen

The musical score is written on six staves in 8/8 time. The melody is simple and folk-like, with lyrics in Dutch. The lyrics are: 'Twee em-mer-tjes wa-ter ha-len, twee em-mer-tjes pom-pen, meis-jes op de klom-pen, meis-jes op d'r hou-ten been, rij maar door het poor-tje heen! Van je ras ras ras rijdt de ko-ning door de plas, van je voort voort voort rijdt de ko-ning door de poort, van je erk erk erk rijdt de ko-ning naar de kerk, van je één, twee, drie.'

Twee em-mer-tjes wa-ter ha-len, twee em-mer-tjes pom-pen,
meis-jes op de klom-pen, meis-jes op d'r hou-ten been,
rij maar door het poor-tje heen! Van je ras ras ras rijdt de
ko-ning door de plas, van je voort voort voort rijdt de
ko-ning door de poort, van je erk erk erk rijdt de
ko-ning naar de kerk, van je één, twee, drie.

Twee Emmertjes Water

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
Bijzonder Hoogleraar in de Cardiovasculaire Farmacologie
aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit Rotterdam
vanwege de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam

op vrijdag 19 december 2003

door

Prof. Dr. A. H. Jan Danser

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

'Cardiovasculaire farmacologie' heeft natuurlijk toelichting. In het huidige onderwijssysteem, meer dan vroeger, zou ik nu wellicht de zaal zijn in gelopen om, gewapend met een losse microfoon, de studenten zelf het antwoord te laten formuleren. De dit jaar aangetreden eerstejaars studenten reageren uitermate goed op dergelijke vragen; niet alleen de eerste twee rijen studenten doen actief mee. De studenten die niet mee kunnen (of willen) doen zitten tegenwoordig in een aparte collegezaal, waarheen de met een filmcamera opgenomen beelden uit de andere zaal gezonden worden. Dit is noodzakelijk omdat de meer dan 400 eerstejaars geneeskunde studenten in Rotterdam niet meer in één zaal passen, althans niet in het Erasmus MC waar de collegezalen niet zo groot zijn als hier.

'Farmacologie' wordt door de studenten altijd moeilijk gevonden. Het staat voor geneesmiddelenleer in de breedste zin des woords. Welk geneesmiddel geven we bij welke ziekte, en in welke dosis? Hoe werkt het geneesmiddel precies? Waarom kiezen we nu voor dat ene geneesmiddel terwijl er zoveel andere zijn? Wegen de kosten tegen de baten op? Wat gebeurt er eigenlijk met het geneesmiddel als het in het lichaam komt? Het moge duidelijk zijn dat het hier om een zeer veelomvattend terrein gaat, dat in mijn geval beperkt is tot de cardiovasculaire geneesmiddelen, dus de geneesmiddelen die direct of indirect hart en bloedvaten beïnvloeden. Ook dat is echter geen geringe groep.

Ruim een derde van de Nederlandse bevolking overlijdt aan hart- en vaatziekten. Het gaat hier om aandoeningen als angina pectoris ('pijn op de borst'), hartaanval, hartfalen, hoge bloeddruk, aderverkalking en beroerte. Ik zal mij in dit college richten op slechts één van deze aandoeningen, namelijk hoge bloeddruk ofwel hypertensie. Hoge bloeddruk vormt, al dan niet tesamen met roken, een hoog cholesterolgehalte en overgewicht, een belangrijke risicofactor voor het krijgen van een beroerte of een ernstige hartaandoening die uiteindelijk

tot de dood leidt. De Wereldgezondheidsorganisatie verwoordt het als volgt: "blood pressure is the single most important factor predisposing to cardiovascular disease in the 21st century". Zo'n 1.5 miljoen Nederlanders en bijna 60 miljoen Amerikanen hebben een te hoge bloeddruk, en in de Verenigde Staten worden de kosten van de behandeling van hypertensie geschat op zo'n 37 miljard dollar. Bijna de helft daarvan wordt besteed aan geneesmiddelen, de antihypertensiva.

Deze hebben in de afgelopen 50 jaar een belangrijke ontwikkeling doorgemaakt. Het begon met de ganglionblokkers in de vijftiger jaren van de vorige eeuw, via reserpine naar de diuretica (de 'plaspillen'), de β blokkers, en de α_1 receptor antagonisten in de jaren zestig/zeventig, en uitmondend in de calcium antagonisten, de ACE remmers en de angiotensine II receptor antagonisten in de jaren tachtig en negentig. Mijn eigen vader kan hierbij als voorbeeld dienen, want zijn hypertensie werd in de jaren zestig behandeld met reserpine, hetgeen in de jaren zeventig vervangen werd door een β blokker, die op zijn beurt in de late jaren tachtig het veld moest ruimen voor een ACE remmer.

In het algemeen zou je kunnen zeggen dat elk nieuw geïntroduceerd middel uiteraard de bloeddruk op zijn minst even goed verlaagde als zijn voorganger, terwijl er sprake was van een hogere kostprijs, mogelijke gunstige effecten naast de bloeddrukverlaging, en minder bijwerkingen. Van de laatste groep middelen op deze lijst wordt zelfs geclaimd dat ze wat bijwerkingen betreft vergelijkbaar zijn met een placebo, een fopmiddel. Dit is van belang, want van een hoge bloeddruk heb je op zich niet direct last, en dus zal een patiënt minder geneigd zijn om daarvoor een geneesmiddel te slikken, laat staan als dit bijwerkingen veroorzaakt.

Voor zo'n nieuw middel op grote schaal kan worden voorgeschreven dient eerst door middel van 'clinical trials' aangetoond te worden dat het daadwerkelijk voordelen biedt. In dergelijke door de farmaceutische industrie gesponsorde studies wordt het nieuwe middel tegenover een placebo of één van de bestaande middelen gedurende kortere of langere

tijd getest. Bedacht moet hierbij worden dat uiteraard bloeddrukdaling het gewenste effect is, maar dat het uiteindelijk gaat om een reductie van de lange-termijn gevolgen van hoge bloeddruk, dus bijvoorbeeld om minder beroertes en hartaanvallen. Op de dia ziet u wat de gevolgen zijn van een langdurig bestaande hoge bloeddruk en een hoog cholesterolgehalte op de vaatwand.

Uit zulke studies kunnen tegengestelde bevindingen naar voren komen. Wanneer bijvoorbeeld de drie middelen A, B en C in 3 verschillende studies met elkaar vergeleken worden, kan de uitkomst van studie 1 zijn dat A beter is dan B, van studie 2 dat B gelijk is aan C, en van studie 3 dat C beter is dan A. Deze uitkomsten spreken elkaar tegen, en het was wat betreft de antihypertensiva dan ook goed nieuws toen halverwege de jaren negentig in de Verenigde Staten het plan werd omgevat om nu eens alle op dat moment gebruikte middelen in één grote studie met elkaar te vergelijken. Dit resulteerde in de ALLHAT, de grootste studie ooit waarin de effecten van bloeddrukverlagende middelen vergeleken zijn, alsmede die van cholesterolverlagers. Er namen meer dan 30.000 patiënten aan deel, en de studie werd door de overheid gesponsord, daarmee dus onafhankelijkheid van de farmaceutische industrie garanderend. De resultaten zijn eind vorig jaar gepubliceerd in *JAMA*, en waren aanleiding tot een golf van commentaren in alle bekende tijdschriften, zodat het artikel nu al meer dan 200 keer geciteerd is.

Welke middelen werden met elkaar vergeleken? Uiteraard niet de inmiddels vanwege hun bijwerkingen in onbruik geraakte ganglionblokkers en reserpine. Ook niet de rond 1995 nog net niet doorgebroken angiotensine II receptor antagonisten. En helaas ook niet de veel gebruikte β blokkers. Maar wel de diuretica, de α_1 receptor antagonisten, de calcium antagonisten en de ACE remmers. Van elk van deze 4 groepen werd één representatief middel gekozen. Na het starten van de studie viel al snel op dat de gebruikers van de α_1 receptor antagonist vaker hartfalen ontwikkelden, en om deze reden werd het gebruik van dit middel stopgezet. Over bleven zodoende uiteindelijk 3

groepen, die respectievelijk een diureticum, een calcium antagonist, of een ACE remmer kregen. De verwachting was dat alle middelen een even sterke bloeddruk daling zouden bewerkstelligen, maar dat de cardiale complicaties beduidend minder zouden zijn bij gebruik van de nieuwere middelen, hetzij omdat deze minder bijwerkingen veroorzaken, hetzij omdat deze naast hun bloeddrukverlagende effect nog andere gunstige effecten hebben. De primaire onderzoeksuitkomst van de trial was een combinatie van fataal coronairlijden (resultierend in een hartinfarct) en een niet-fataal hartinfarct.

Wat bleek nu: tussen de drie groepen bestond GEEN verschil wat betreft de primaire onderzoeksuitkomst. Ook overleden in alle drie de groepen evenveel mensen. Wel kwamen er meer beroertes voor in de ACE remmer groep, en verhoogde de calcium antagonist de kans op hartfalen. Alles in ogenschouw nemend, inclusief de prijs van de drie middelen, komen dan de diuretica als beste middel naar voren. Met andere woorden, geïnspireerd door de kinderliedjes van mijn thuisfront: **twee emmertjes water**, en de zaak is opgelost. Betekent dit het einde voor de 'nieuwe' middelen, en een definitieve keuze voor de veel goedkopere diuretica?

Hoewel het hier om de grootste hypertensie studie ooit gaat, luidt het antwoord toch nee. Helaas is er wel het een en ander aan te merken op deze studie. Zo is 35% van de geteste populatie van Afro-Amerikaanse origine. Van deze bevolkingsgroep is reeds lang bekend dat zij niet goed reageert op ACE remmers, en zodoende kunnen de conclusies niet zonder meer worden doorgetrokken naar de Nederlandse populatie. Een belangrijker punt is dat de bereikte bloeddruk daling niet in alle groepen gelijk was: deze was namelijk het grootst in de groep die het diureticum gebruikte. Daarmee valt een fundament onder de studie weg: een goede vergelijking wat betreft de lange-termijn effecten van bloeddrukverlaging valt natuurlijk alleen te maken indien de mate van bloeddruk daling even groot is in alle groepen. Tenslotte zijn de bijwerkingen van de diuretica van belang. Het blijkt dat diabetes (suikerziekte) significant meer voorkwam in de patiënten die een diureticum gebruikten, en tevens dat de

daling van de cholesterolconcentratie in het bloed minder was in de diuretica gebruikers. Meer suikerziekte en een hogere cholesterolconcentratie in het bloed zijn uiteraard ongunstig, en de lichamelijke (en dus financiële) gevolgen hiervan op de langere termijn zouden uiteraard ook in de eindanalyse moeten worden meegenomen.

Samenvattend kan dus gesteld worden dat diuretica uitstekende middelen zijn om de bloeddruk te verlagen en daarmee de lange termijn schade aan organen te voorkomen, maar dat niet met zekerheid gezegd kan worden dat ACE remmers of calcium antagonisten nu definitief voor alle patiënten tweede keusmiddelen zijn geworden. Sterker nog, inmiddels is er een Australische, weliswaar kleinere, overheidsstudie verschenen, waarin de ACE remmer het wel beter doet dan het diureticum. In deze studie was de mate van bloeddruk daling gelijk in beide groepen. De studies zijn dus niet per se met elkaar in contrast: in de ALLHAT deed het diureticum het mogelijk beter vanwege een sterker effect op de bloeddruk, in de Australische studie deed de ACE remmer het beter vanwege gunstige eigenschappen naast het bloeddrukverlagende effect. Vreemd was overigens wel dat in de Australische studie het betere effect van de ACE remmer alleen gezien werd bij mannen.

Het lijkt er zodoende op dat de blanke Australische man met hoge bloeddruk vooral een ACE remmer zou moeten krijgen, terwijl de zwarte Amerikaanse vrouw juist het best behandeld wordt met een diureticum. De vraag rijst dan of het niet mogelijk is om op grond van bepaalde criteria simpelweg te bepalen wie welk geneesmiddel (en in welke dosis) voor de behandeling van zijn of haar hoge bloeddruk moet krijgen. We noemen dit wel farmacotherapie op maat, of in het Engels 'tailor-made pharmacotherapy'. Het idee er achter is dat kennis betreffende het genetische profiel van de patiënt de keuze voor een geneesmiddel vergemakkelijkt. In de grote klinische studies wordt aan dit aspect geen aandacht besteed: de populatie wordt willekeurig verdeeld in twee of meer groepen, en iedereen binnen die groep krijgt een bepaald geneesmiddel, ook diegenen die er misschien niet (goed) op reageren of

die er ernstige bijwerkingen van krijgen. Volgens een recente schatting heeft hierdoor minder dan de helft van de patiënten echt baat bij de medicijnen die ze krijgen voorgeschreven.

Farmacotherapie op maat is voorlopig nog geen werkelijkheid, zeker niet bij cardiovasculaire aandoeningen. Een complicerende factor is bijvoorbeeld dat een patiënt vaak meer dan één middel krijgt. Recent werd hier handig op ingesprongen door de Britten Wald en Law in het *British Medical Journal*. Zij stellen simpelweg een zogenaamde 'polypil' voor tegen cardiovasculaire aandoeningen, die van alles wat bevat. Zo zou de pil naast een cholesterolverlager en aspirine ook 3 bloeddrukverlagende middelen moeten bevatten: een diureticum, een ACE remmer en een β blokker. De pil hoeft niet duur te zijn als je alleen gebruikt maakt van middelen waarvan het patent reeds verlopen is, en zou zelfs preventief geslikt moeten worden door iedereen boven de 55. Of een dergelijke pil er ooit komt blijft de vraag; eerst zou bovendien het eventuele succes ervan uiteraard bewezen moeten worden.

Is farmacotherapie op maat een realistische optie voor de toekomst? Ik zal dit proberen te illustreren aan de hand van een voorbeeld. Wanneer we aan een groep patiënten aspirine geven, en we bepalen op een bepaald tijdstip de aspirine concentratie in het bloed, dan zal deze natuurlijk niet bij iedereen gelijk zijn. Deze hangt af van de snelheid waarmee aspirine uit het lichaam verdwijnt, bijvoorbeeld doordat het door enzymen in de lever wordt afgebroken, of omdat het via de nieren wordt uitgeplast. Er wordt een bepaald gemiddelde gevonden, waaromheen de overige concentraties liggen, en bij sommige patiënten is de concentratie wat hoger dan bij andere. Geven we nu aan diezelfde groep patiënten een tweede geneesmiddel, isoniazide, en bepalen we ook daarvan de concentratie in bloed, dan zien we een heel ander beeld. De concentraties lijken nu rond twee gemiddelden te liggen, één hoog en één laag gemiddelde. Dit is van belang, want isoniazide wordt gegeven aan patiënten met tuberculose, en de concentraties in bloed moeten wel hoog genoeg liggen om de tuberkelbacterie te doden.

Waarom zijn er twee gemiddelden? Het gaat hier om genetische variatie, leidend tot een afwijking in het leverenzym (acetyl transferase) dat isoniazide afbreekt. Het gevolg is dat bij de ene helft van de Westerse bevolking isoniazide snel uit het bloed verdwijnt, terwijl het bij de andere helft maar langzaam wordt afgebroken. Voor je dus een patiënt gaat behandelen met dit middel is het belangrijk om te weten met welke variant (het 'genotype') je te maken hebt, zodat je een dosisadvies kan uitbrengen. Er zijn inmiddels talloze van dit soort voorbeelden te geven. Maar de volgende vraag is of dergelijke kennis ook de keuze van het geneesmiddel kan bepalen, bijvoorbeeld bij de behandeling van hoge bloeddruk.

Als we kijken naar de verdeling van de bloeddruk over de bevolking zien we dat deze net als de aspirine concentratie in bloed rondom een bepaald gemiddelde ligt. Er zijn dus geen subgroepen aanwijsbaar met een hogere of lagere bloeddruk, en dat maakt het onwaarschijnlijk dat er één aanwijsbare oorzaak is. Waarschijnlijk gaat het om een samenspel van een hele reeks factoren. De omgeving (dieet, roken, beweging) speelt een rol, maar ook bijvoorbeeld geslacht en leeftijd. Er is zeker een erfelijke component. Slechts in enkele gevallen betreft die erfelijke component een afwijking in één gen, zo heeft het werk van de Amerikaan Richard Lifton laten zien. Maar deze monogenetische afwijkingen zijn zo zeldzaam dat ze nooit de variabiliteit van de bloeddruk in de totale bevolking kunnen verklaren. Het gaat in bijna alle gevallen om afwijkingen in de **pompssystemen** die verantwoordelijk zijn voor de uitscheiding van zout (natrium) door de nieren.

Hoe moeten we dan te werk gaan om al die potentieel gevaarlijke genen te weten te komen, die elk apart een klein, nauwelijks te detecteren effect hebben, maar in combinatie de bloeddruk daadwerkelijk verhogen? De mogelijkheden daartoe zijn vandaag de dag aanwezig. Gekeken wordt naar zogenaamde polymorfismes, dat wil zeggen afwijkende genvarianten. Je hoopt dan dat zo'n afwijkend gen (of liever gezegd een

combinatie van afwijkende genen) bijvoorbeeld met name voorkomt bij iemand die hoge bloeddruk heeft of bij iemand die niet reageert op een bepaald bloeddrukverlagend middel. Een dergelijke bevinding zou namelijk kunnen wijzen op een oorzakelijk verband. Een gen codeert immers voor een bepaald eiwit, en als er iets mis is met het gen, kan ook het eiwit uiteindelijk anders zijn dan 'normaal'.

In het afgelopen decennium is een aanvang gemaakt met dit soort analyses. De meest zorgvuldige aanpak lijkt misschien om het hele genoom (dat wil zeggen: alle genen tegelijk) mee te nemen: er is geen reden om van te voren bepaalde genen uit te sluiten. Nu het humane genoom project is afgerond weten we echter dat er zo'n 30-40.000 genen zijn. Het aantal polymorfismes is zeker niet beperkt tot 1 per gen. Als je dat allemaal in kaart wilt gaan brengen ligt er dus een kolossale hoeveelheid werk, wat overigens niet wil zeggen dat het niet kan.

Tot nu toe is de aanpak in bijna alle gevallen heel kleinschalig geweest. Gekeken werd naar één of misschien enkele polymorfisme(s), en verbazingwekkend genoeg kwamen daar soms al significante bevindingen uit. Verbazingwekkend omdat het, zoals eerder al aangegeven, onwaarschijnlijk lijkt dat een afwijking in één enkel gen meetbare effecten heeft op de bloeddruk in de algemene bevolking. Dergelijke positieve associaties werden, zeker in de beginjaren, moeiteloos in toonaangevende tijdschriften gepubliceerd. Maar al snel bleek dat bevestiging door anderen slechts in 1-2 op de 10 gevallen mogelijk was. Helaas is publicatie van negatieve bevindingen een stuk moeilijker: dit leidt dan ook tot de zogenaamde publication bias. Dat er zulke verschillende uitkomsten zijn heeft alles te maken met de kleine patiëntenaantallen in de studies, fouten in de genotypering, en verschillen in leeftijd, ras, en eetgewoontes. Vanwege deze problemen zijn tegenwoordig de eisen dan ook behoorlijk opgeschroefd, en sommige tijdschriften menen zelfs dat dergelijke rapporten helemaal niet meer moeten worden opgenomen. Een minimum vereiste zou moeten zijn dat er een mechanisme is op grond waarvan je een associatie verwacht.

De valkuilen kan ik illustreren aan de hand van het hormonale systeem waarmee ik me in mijn onderzoek veelvuldig bezighoud: het **renine-angiotensine systeem (RAS)**. Omdat dit systeem zo'n belangrijke rol speelt bij de handhaving van de bloeddruk, zijn RAS gen polymorfismes als één van de eerste zeer uitgebreid onderzocht in relatie tot de bloeddruk en het effect van bloeddrukverlagende middelen. Het RAS bestaat uit 2 enzymen (renine en ACE) en een substraat (angiotensinogeen). Renine is afkomstig uit de nieren, en wordt afgegeven aan het bloed, waar het reageert met angiotensinogeen uit de lever. Dit resulteert in de vorming van angiotensine I, dat op zijn beurt door ACE (angiotensine I-converterend enzym) in angiotensine II wordt omgezet. Angiotensine II is het actieve eindproduct van deze cascade. Deze stof verhoogt de bloeddruk door binding aan receptoren in de vaatwand. Daarnaast bindt het ook aan receptoren in andere organen. Binnen dit systeem zou je kunnen kijken naar polymorfismes in de genen die coderen voor renine, angiotensinogeen, ACE of de angiotensine (AT) receptoren. Dat is inderdaad allemaal gedaan. Het meest onderzocht is een polymorfisme in het ACE gen, het zogenaamde I/D polymorfisme.

I/D betekent simpelweg dat je een stukje van het gen wel (insertie) of niet (deletie) hebt. Als je het stukje niet hebt heb je de helft meer ACE. Het lijkt dan zo simpel: meer ACE leidt tot meer angiotensine II, en dus tot een hogere bloeddruk. Misschien heb je met meer ACE ook een hogere dosis van een ACE remmer nodig. Echter, inmiddels zijn honderdduizenden mensen gegenotypeerd, en we weten nog steeds niet wat de gevolgen van meer ACE zijn. Wij hebben ons in Rotterdam bezig gehouden met de vraag of meer ACE inderdaad tot meer angiotensine II leidt. Opmerkelijk genoeg luidt het antwoord nee. Eén van de redenen waarom dit zo is, is dat het lichaam over talrijke compensatiemechanismen beschikt, alleen al binnen het RAS. Neemt bijvoorbeeld de hoeveelheid ACE toe, dan kan de angiotensine II vorming toch op het gewone peil blijven door de concentratie van renine of die van angiotensinogeen (of die van allebei) te laten dalen. De

aanwezigheid van dergelijke compensatiemechanismen pleit er automatisch voor om de polymorfismen in een groter verband te bekijken, en je niet te beperken tot 1 of 2 genen.

Op dit moment zie je inderdaad studies verschijnen waarin meerdere polymorfismen tegelijk, soms zelfs tientallen, verspreid over meerdere genen, worden geëvalueerd. Wie weet zal het straks dus mogelijk zijn om een multifactoriële aandoening als hoge bloeddruk simpelweg uit te drukken als het resultaat van een reeks afwijkende genen, en op grond daarvan een eenduidig geneesmiddeldadvies te verstrekken. Mocht een dergelijk 'genenpaspoort' er ooit komen, dan rijst ook de vraag wie die gegevens gaat beheren, of meer praktisch: wie kiest aan de hand van je genenpaspoort het meest geschikte geneesmiddel? Blijft dat de behandelend arts? Of beschikt alleen de zorgverzekeraar over deze informatie? Of is het juist de apotheker, die immers in het computermodel ook het gebruik van andere geneesmiddelen en de dosis kan invoeren?

De grootste hobbel die vooralsnog genomen moet worden is de analyse van de enorme hoeveelheden gegevens, waarbij de hulp van farmacoepidemiologen en bio-informatici onontbeerlijk is. Op korte termijn zijn dergelijke analyses vooral interessant voor de farmaceutische industrie, omdat ze kunnen leiden tot ideeën voor nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen. Daaraan is zeker behoefte, want als we kijken naar het aantal geneesmiddelintroducties in Europa in de afgelopen jaren is een dalende trend zichtbaar, die in contrast staat met het feit dat nu het alle genen in kaart zijn gebracht. Risico is wel dat de doelgroep van steeds specifiekere aangrijpende geneesmiddelen mogelijk te klein is om het miljard dat aan de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt uitgegeven terug te verdienen.

Hoe gaat de farmacologie met deze ontwikkelingen om? Als je vroeger een idee had voor een nieuw aangrijpingspunt kon je pas aan de slag als er vanuit de farmaceutische industrie stoffen beschikbaar werden gesteld om het betreffende eiwit te blokkeren of na te bootsen. Zo leerde je

langzaam meer over dat eiwit, en uiteindelijk kon dit leiden tot de conclusie dat de stof geschikt zou kunnen zijn als geneesmiddel. Uiteraard gaat dit nog steeds zo, maar tegelijkertijd is dit proces dankzij de moleculaire biologie in een stroomversnelling terechtgekomen. Het is nu namelijk ook mogelijk de functie van een onbekend eiwit te bestuderen zonder dat er stoffen van de farmaceutische industrie beschikbaar zijn.

Er wordt daartoe gebruik gemaakt van 'transgene' dieren, meestal muizen. In zo'n dier kan ofwel het gen van interesse totaal verwijderd zijn (we spreken dan van een 'knockout' dier), of het kan juist extra tot expressie zijn gebracht. Op deze wijze boots je na wat je vroeger met een stof van de industrie bereikte: blokkade of stimulatie. Ook kan je menselijke genen inbrengen of de gevolgen van een bepaald polymorfisme nabootsen. Er zijn echter wel verschillen. Wanneer je gebruik maakt van een stof van buitenaf, wordt deze pas vanaf een bepaald moment in het leven gegeven, en zal je maar zelden 100% blokkade bereiken. In een knockout dier is per definitie sprake van 100% blokkade (het betreffende gen is er immers helemaal niet meer), en wel vanaf het moment van de conceptie. Het dier groeit zodoende op zonder het betreffende gen, voor zover dat althans met het leven verenigbaar is. Het zal duidelijk zijn dat je niet straffeloos elk gen kan uitschakelen of toevoegen, en dat de lichamelijke ontwikkeling anders kan verlopen zonder (of met) een bepaald gen.

Transgene proefdieren kunnen daarom wezenlijk verschillen van gewone 'wild type' dieren: ze hebben een ander 'fenotype', bijvoorbeeld een lagere bloeddruk. Voor het in kaart brengen van dergelijke verschillen is er een toenemende behoefte aan farmacologen, fysiologen en biochemici, zo werd vorig jaar in het tijdschrift *Trends in Pharmacological Sciences* geconstateerd. De transgene modellen worden overigens verder verfijnd, zodat je het uitschakelen of tot overexpressie brengen van een gen ook op een later (door jou te bepalen) tijdstip in het leven van het proefdier kan bewerkstelligen. Daarmee wordt de werkelijkheid van de patiënt beter

benaderd: die is immers in de meeste gevallen ook niet vanaf zijn/haar geboorte ziek.

Wat heeft ons werk betreffende het RAS van de afgelopen jaren nu opgeleverd, of liever gezegd: hoe vertaalt het zich naar de patiënt? De al eerder besproken ACE remmers zijn rond 1980 gesynthetiseerd op grond van de aanname dat de structuur van ACE leek op die van een ander enzym, carboxypeptidase A. Ook dacht men dat ACE remmers alleen zouden werken bij patiënten wier hoge bloeddruk te wijten is aan hoge angiotensine II concentraties in hun bloed. Beide aannames zijn onjuist gebleken.

Begin dit jaar werd door een Brits-Zuidafrikaanse groep definitief aangetoond dat ACE helemaal niet op carboxypeptidase A lijkt. De verschillen zijn dusdanig dat dit aanleiding kan zijn tot het synthetiseren van nieuwe ACE remmers met nog minder bijwerkingen. Tevens is in de afgelopen decennia duidelijk geworden dat ACE remmers ook werken bij patiënten met lage angiotensine II concentraties. Sterker nog: hun indicatiegebied is fors uitgebreid, en al lang niet meer beperkt tot hoge bloeddruk. De reden hiervoor is dat de vorming van angiotensine II zich niet beperkt tot het bloed, maar ook plaatsvindt in organen zoals hart, ogen en nieren. Angiotensine II blijkt namelijk niet alleen de bloeddruk te verhogen, maar nog een hele reeks andere effecten te hebben, afhankelijk van de plaats waar het gevormd wordt. Intensieve samenwerking tussen de afdelingen Inwendige Geneeskunde, Experimentele Cardiologie, Cardiologie, Biochemie en Farmacologie van onze universiteit (inmiddels verenigd binnen de door de KNAW erkende onderzoeksschool COEUR) heeft mede tot dit inzicht van lokale angiotensine vorming geleid, en dit concept is inmiddels wereldwijd geaccepteerd. Een nieuw toepassingsgebied van de ACE remmers dat onder meer op grond van ons werk tot stand is gekomen is diabetische retinopathie, een oogaandoening die de belangrijkste oorzaak van blindheid in de westerse wereld is.

Werd rond de introductie van de ACE remmers duidelijk dat de lokale vorming van angiotensine II afhangt van ACE dat zich aan de buitenkant van de cel bevindt, nu weten we dat ook renine zich aan het celoppervlak kan binden. Zodoende vindt de angiotensine II vorming op zeer efficiënte wijze op het celoppervlak plaats, vlakbij zijn receptor, met minimale lekkage van angiotensine II naar elders. Een zeer opmerkelijke bevinding werd recent in Parijs gedaan: de renine receptor is niet alleen van belang voor de vorming van angiotensine II op het celoppervlak, maar kan zelf ook effecten induceren, los van angiotensine II. Het gaat hier onder meer om de activatie van het enzym **ERK, extracellular signal-regulated kinase**. Indien door anderen bevestigd biedt dit nieuwe therapeutische mogelijkheden. Eén farmaceutische industrie is al begonnen aan de ontwikkeling van renine receptor blokkers. Maar ook op het ACE front is er spannend nieuws te melden: binding van een ACE remmer aan ACE geeft eveneens aanleiding tot activatie van intracellulaire enzymen, los van angiotensine. Zo komt het beeld er ineens heel anders uit te zien en kunnen de renine receptor, ACE en de AT receptor mogelijk tezamen of elk apart een effect bewerkstelligen. Dit beeld past in de huidige trend om receptoren niet als aparte eenheden te zien, maar veeleer als units ('receptordimeren') die met elkaar één netto effect bewerkstelligen. Daarbij komt dat de laatste jaren het aantal bekende angiotensine receptoren is uitgebreid, en dat er ook meer enzymen zijn ontdekt die angiotensine vormen en afbreken. In de komende tijd zullen we dat allemaal verder in kaart gaan brengen, waarbij ook de samenhang met andere hormonale systemen (het kallikreïne-bradykinine systeem, het L-arginine-stikstof monoxide systeem en het autonome zenuwstelsel) duidelijker moet worden. Samenwerking binnen COEUR biedt ons de mogelijkheid het hele scala van patiënt tot cel te bestrijken. Ook het gebruik van transgene dieren zal intensiever worden, mede dankzij de komst van een nieuw staflid binnen onze afdeling dat hier uitgebreide ervaring mee heeft.

Dames en heren studenten,

De afdeling Farmacologie is nauw betrokken bij het nieuwe medische curriculum 'Erasmusarts 2007'. U haalt uw kennis nu meer dan ooit uit boeken, aan de hand van zelfstudieopdrachten, en colleges zijn tot een minimum beperkt. De onderliggende gedachte is dat een arts niet alles meer kan weten, en dat het belangrijker is dat je weet waar je iets kan vinden. Risico is wel dat de basiskennis straks mogelijk zo beperkt is, dat de situatie kan ontstaan dat de arts niet meer weet dat je ergens iets over zou kunnen opzoeken. In de meeste gevallen bestaat de behandeling van een patiënt uit het voorschrijven van een geneesmiddel. Of hij/zij dat ook slikt is overigens een tweede. Zonder gedegen farmacologische kennis kan geen weloverwogen keuze worden gemaakt. De keuze wordt bovendien alleen maar moeilijker vanwege de uitbreiding van het aantal beschikbare geneesmiddelen, nieuwe toedieningsvormen, de rol van de farmacogenetica en het toenemend aantal ouderen in onze samenleving. Ouderen zijn immers geneesmiddelgebruikers, met alle risico's (bijwerkingen, interacties) die daarbij horen. Ook de prijs van een geneesmiddel speelt een steeds doorslaggevender rol. Hoe destilleert een arts uit de veelheid aan patiëntgegevens, trials, industriefolders, vakbladen, studieboeken en internetinformatie uiteindelijk het juiste geneesmiddel in de juiste dosis? Dat kan alleen als er een goede basis is, en ik ben dan ook verheugd dat de onderwijsdecaan het geneesmiddelenonderwijs binnen Erasmusarts 2007 in de gaten laat houden door een apotheker en een farmacoloog.

Tot slot enkele woorden van dank.

Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, de decaan Paul van der Maas, en de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Schalekamp, beste Maarten, jij staat aan de basis van mijn carrière als wetenschappelijk onderzoeker. Ik heb het voorrecht gehad op jouw afdeling, de Interne Geneeskunde I, als AIO te mogen starten. Je intensieve begeleiding, niet alleen wat betreft het ontwerpen van experimenten en het interpreteren van data, maar vooral ook bij het schrijven van artikelen, is voor mij van onschatbare waarde geweest. Ook Frans Derkx wil ik hierbij niet onvermeld laten. Op congressen valt jullie naam nog altijd, en ook naar jullie werk wordt onveranderd vaak door anderen verwezen. Maarten, je gaf al aan dat je nog moet wennen aan het feit dat ik hoogleraar ben geworden, evenzeer als ik indertijd moeite had om Maarten en je en jij te zeggen in plaats van professor en u. Ik ben er van overtuigd dat we onze vriendschap zullen voortzetten, en ik hoop dat je, ook in deze voor jou zeer moeilijke jaren, toch de onderzoeksdraad weer op zult pikken. Ik prijs mij gelukkig dat de samenwerking met de afdeling Interne Geneeskunde, nu in de vorm van Frans Boomsma en Ton van den Meiracker, niet minder is geworden na jouw vertrek.

Hooggeleerde Saxena, beste Pramod, in de twaalf jaar die ik op jouw afdeling heb gewerkt heb je mij de fijne kneepjes van het onderwijs en management bijgebracht. Op onderzoeksterrein heb je mij altijd de vrije hand gegeven, waarvoor ik je zeer dankbaar ben. Juist nu duidelijk wordt dat de behandeling van migraine, jouw eigen onderzoeksterrein, eigenlijk met ACE remmers en AT₁ receptor antagonisten moet geschieden (zodat onze onderzoekslijnen samenvallen) ga je met emeritaat. Ik dank je voor het vertrouwen dat je in mij gesteld hebt en je actieve inzet bij het instellen van deze leerstoel. Ik hoop dat ik ook bij jou nog eens om advies mag aankloppen.

Hooggeleerde Verdouw, hooggeleerde Lamers, beste Piet en Jos, het is ook dankzij jullie dat ik hier sta. Vanuit de Interne Geneeskunde en later vanuit de Farmacologie heb ik zeer intensief met jullie samen gewerkt. Elke vraag werd met enthousiasme begroet, en we konden dikwijls dezelfde dag nog aan de gang. Ik ben er van overtuigd dat de samenwerking met de afdeling Experimentele Cardiologie, nu Piet is

opgevolgd door Dirk Duncker, niet minder zal worden. En dat is maar goed ook, want er is nog veel te doen!

AIO's en postdocs die ik de afgelopen jaren mocht begeleiden, en medewerkers van de afdeling Farmacologie: jullie hebben het echte onderzoekswerk verricht, en velen van jullie zijn inmiddels al weer uitgezwaaid over het land. Mijn dank blijft groot. Birgitte Breemerkamp, Beril Tom en Jasper Saris noem ik hier speciaal vanwege hun bijdrage aan het maken van de dia's.

Mijn ouders dank ik voor hun liefde en steun en alle mogelijkheden die zij mij geboden hebben. Het is een groot geluk dat jullie deze dag in goede gezondheid meemaken, overigens mede dankzij de ACE remmers!

Romana, jij bent mijn klankbord en kritische toehoorder. Ik sta hier dankzij jou, maar ook voor jou, en onze zonen Roman en Igor. Eindelijk zullen we nu weer meer tijd voor elkaar hebben.

Ik heb gezegd.

Referenties

ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 288: 2981-2997, 2002.

Chaturvedi N, Sjolie A-K, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *The Lancet* 351: 28-31, 1998.

In vivo pharmacology training group. The fall and rise of *in vivo* pharmacology. *TiPS* 23: 13-18, 2002.

Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *The Lancet* 361: 567-571, 2003.

Kohlstedt K, Brandes RP, Müller-Esterl W, Busse R, Fleming I. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 94: 60-67, 2004.

Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature* 421: 551-554, 2003.

Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109: 1417-1427, 2002.

Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 289: 65-69, 2003.

Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326: 1419-1423, 2003.

Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348: 583-592, 2003.