

Cardiovasculaire Farmacotherapie 2000

– Even slikken –

dr. A.J. Man in 't Veld

CARDIOVASCULAIRE FARMACOTHERAPIE 2000

- Even slikken -

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit te Rotterdam, vanwege de Sandoz Research Stichting, met de opdracht cardiovasculaire farmacotherapie, op 22 november 1990.

dr. Arie Jacob Man in 't Veld

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Voorzitter en Leden van het Bestuur van de Sandoz
Research Stichting,
Zeer Gewaardeerde Toehoorders.

Een oratie of openbare les bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar. Oratie staat voor redevoering, doch ook wel voor gebed, hetgeen een smekend verzoek is. Beide begrippen lijken mij van toepassing op dit sfeervolle ritueel, doch in beide gevallen is er sprake van éénrichtingsverkeer. Ik realiseer mij terdege, dames en heren studenten, dat het éénrichtingsverkeer in onderwijssituaties dient te worden vermeden, dan wel te worden uitgebannen. Het is echter niet aan mij om vanaf deze plaats, een revolutie in het academisch ritueel te ontketenen, alhoewel daar, gezien het toch enigszins archaïsche karakter van deze plechtigheid, misschien in uw ogen toch iets voor te zeggen zou zijn. U moet maar even slikken.

Bij gelegenheden als deze, is het gebruikelijk, dat de orator, ook in voor de leek begrijpelijke woorden, het vakgebied van zijn leerstoel omschrijft. Vervolgens dienen kritische kanttekeningen bij hetgeen daarbinnen bereikt is enerzijds de academische bescheidenheid te symboliseren, anderzijds slaat deze fase in het vertoog de brug naar de beschouwingen over de toekomst. Hier pleegt de orator te eclipsen naar de oratio pro domo. Cicero tegenover de Senaat. Gebruikmakend van de aanwezigheid van zovele respectabele hoogwaardigheidsbekleders werpt de spreker zich voor het aangezicht van het volk aan de voeten van de Macht: de geboorte van de smeekbede; even slikken. In het hier beschreven proces komen achtereenvolgens onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg aan de orde en de jonge manager blijkt ook vaak nog wel enige ideeetjes te hebben ten aanzien van de structuur waarbinnen zijn visie het beste gestalte kan krijgen. Vaak is dit een moment waarop sommigen onder het gehoor even slikken. Vorm en inhoud van het bouwwerk staan hiermee vast. Over de resterende elementen van het bouwwerk, kleur en laterale arabesken, valt evenmin te twisten. Eruditie, intermitterende expressie van gevoel voor humor en getuigenis van een kritische geest, zonder daarbij de algemeen aanvaarde normen van wellevendheid geweld aan te doen, resulteren doorgaans in een prachtige pasteltint in eglans.

U zult begrijpen dames en heren, dat ook ik even moest slikken, toen ik dit alles mij realiseerde bij de voorbereiding van deze tekst. Erasmus, Ton Lutz en Jules Deelder in één, om maar drie bekende Rotterdammers te noemen. Vergeeft u mij als ik in uw ogen op sommige van de genoemde voorwaarden het door mij geschetste ideaal onvoldoende benader.

Cardiovasculaire Farmacotherapie, ofwel de leer der geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten. Om welke ziekten en welke geneesmiddelen gaat het hier? Ik noem u eerst de ziekten: hypertensie, ofwel te hoge bloeddruk, het myocardinfarct ofwel de hartaanval, angina pectoris ofwel pijn op de borst door zuurstofgebrek van de hartspeer, hyperlipidaemie ofwel een te hoog bloedvetgehalte, het cerebrovasculaire accident ofwel de beroerte, in meer algemene zin atherosclerose, aderverkalking, en haar complicaties zoals claudicatio intermittens, vaatkramp van de benen, vasculaire visus-stoornissen, een verminderd gezichtsvermogen door vaatsafsluiting in het netvlies, multi-infarct dementie ofwel geestelijke aftakeling door vaatafsluitingen in de hersenen, bepaalde vormen van de ziekte van Parkinson, een ziekte van de sturing van onze skeletspieren, maar ook een aantal ziekte-toestanden waarbij geneesmiddelen de bloeddruk op peil dienen te houden als deze te laag is: septische shock ofwel bloedvergiftiging door infectie en orthostatische hypotensie, het onvermogen van het organisme de bloeddruk op peil te houden in staande houding. In wezen hoort ook diabetes mellitus, suikerziekte, in dit rijtje thuis, daar in het beloop van de ziekte alle orgaancomplicaties zich in wezen als vaatziekten manifesteren. Ergens moet een lijn getrokken worden dus de ziekten van de lagedrukvaten, het vakgebied der phlebologie en de vasculaire auto-immuunziekten, aandoeningen waarbij het lichaam zich zelf onvriendelijk gedraagt tegenover de bloedvaten, laat ik buiten beschouwing, ook al kruipt het bloed waar het niet gaan kan, zieke vaten of niet. Al met al wel een heel bijzondere leeropdracht bij deze bijzondere leerstoel. Even slikken, het lijkt wel een compleet leerameublement. Niemand kan een dergelijk gebied geheel overzien. De organisatorische inbedding van de leerstoel bij de afdelingen inwendige geneeskunde, cardiologie en farmacologie symboliseert dan ook op voortreffelijke wijze het brugfunctie-karakter verbonden aan de leeropdracht, ofwel, in alle bescheidenheid, samen sterk. Ik kom hier later nog op terug.

Nu de geneesmiddelen. Gezien de lange, doch niet limitatieve opsomming van alle ziekten, zie ik sommigen van u al slikken, denkend, dat ik de rest van mijn betoog zal vullen met het noemen van enkele honderden, zonet duizenden geneesmiddelennamen. Dit zal echter niet het geval zijn. De afgelopen jaren heeft zich, noem het maar, een soort wonder voorgedaan binnen het gebied der cardiovasculaire farmacotherapie. Veel van de moderne cardiovasculaire farmaca blijken zeer nuttig te zijn voor verschillende cardiovasculaire aandoeningen: beta-blokkers en calciumantagonisten voor hypertensie en angina pectoris, angiotensine convertering enzyme remmers voor hypertensie, decompensatio cordis, de remming van de achteruitgang van de nierfunctie bij diabetes mellitus en het hermodellieren van het myocard na een myocardinfarct, nitraten voor de behandeling van angina pectoris en decompensatio cordis en alfa-blokkers voor de behandeling van hypertensie, hyperlipidaemie en decompensatio cordis, maar ook beta-blokkers voor de secundaire preventie van het myocardinfarct en calciumantagonisten voor de secundaire preventie van het cerebrovasculaire accident, om slechts enkele voorbeelden te noemen. Zijn deze middelen dan panaceeën? Zeker niet. Het is juist de kennis van hun zeer specifieke aangrijpingspunten in het zieke, dan wel gezonde organisme, die het mogelijk heeft gemaakt deze middelen te gebruiken als instrumenten om de pathofysiologie, de ziekteleer, te bestuderen en beter te begrijpen. Vervolgens heeft dit betere begrip van de pathofysiologie geleid tot nieuwe farmacotherapeutische toepassing.

Veel van de genoemde farmaca hebben zeer goed gedefinieerde en specifieke vasculaire aangrijpingspunten. Deze vasculaire aangrijpingspunten spelen bij verschillende ziekten of nosologische entiteiten vaak een vergelijkbare rol in de pathofysiologie. Studie van het werkingsmechanisme van geneesmiddelen en studie van de pathofysiologie met behulp van geneesmiddelen liggen in elkaars verlengde en zijn complementair. Zij vormen tezamen het wetenschappelijke hart van de klinische farmacologie en vormen daarmee de basis voor farmacotherapeutische ontwikkeling en innovatie.

Klinische farmacologie, het woord dat zo zorgvuldig vermeden is in de formulering van mijn leeropdracht, is toch gevallen. Even slikken. Ik wil u thans niet vervelen met een uitgebreide exegese van de definitie van klinische farmacologie. Klinische farmacologie is een pas in de

laatste decennia ontstaan medisch specialisme. Als tak van wetenschapsbeoefening is zij ontstaan uit de behoefte om recente verworvenheden binnen de discipline van de basale farmacologie te extrapoleren naar en toe te passen in de klinische praktijk. Dit door middel van het bestuderen van de werking van geneesmiddelen bij de zieke en gezonde mens. Klinische farmacologie houdt zich dus bezig met het bestuderen van de interactie tussen het geneesmiddel en het menselijk organisme. Dit is door de World Health Organisation kortweg omschreven als "the scientific study of drugs in man". Wat klinische farmacologie is, is daarmee voldoende duidelijk. Wie klinisch farmacoloog is echter niet. Per definitie zou dit bijvoorbeeld zowel de medicus, de apotheker, de chemicus als de epidemioloog kunnen zijn. Het zal u duidelijk zijn dat hierover makkelijk controversen kunnen ontstaan. Zoniet over het vakgebied der farmacotherapie, hetgeen per definitie wordt bedreven door de farmacotherapeut, de medicus practicus dus. Het globale doel van de klinische farmacologie is wel duidelijk: het bevorderen van de hoogst mogelijke standaard van geneesmiddelengebruik binnen het systeem van de gezondheidszorg en dit te bereiken via de toepassing van de technieken van de moderne biologische wetenschappen bij de mens. In de praktijk betekent dit:

1. Studie van effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van geneesmiddelen.
2. Preventie van ziekten en het onder controle houden van ziekten op populatieniveau met behulp van geneesmiddelen.
3. Studie van het werkingsmechanisme van geneesmiddelen bij de mens.
4. Gebruik van geneesmiddelen om de pathofysiologie van ziekte te karakteriseren en daarvan afgeleid ook het gebruik van het geneesmiddel als diagnosticum.
5. Het doen van kosten-baten analyses van farmacotherapie zowel in economisch ("technology assessment") als in medisch (klinische beslisgeving en farmaco-epidemiologie) opzicht.

In de rest van mijn betoog zal ik mij beperken tot het behandelen van de farmacotherapie van hypertensie en ook enkele woorden wijden aan het belang van de behandeling van hyperlipemie. Immers hyperlipemie, ik bedoel een te hoog bloedcholesterol, naast hypertensie, maar ook roken, overgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging en

overmatig alcoholgebruik zijn alle risicofactoren, beter gezegd risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten en wel hart- en vaatziekten veroorzaakt door atherosclerose, aderverkalking. Dit is een langzaam progressief proces dat reeds op jonge leeftijd begint en leidt tot vernauwing of afsluiting van de slagaders. Daardoor ontstaat een verminderde doorbloeding naar de weefsels en ter plekke acuut of chronisch zuurstofgebrek. Dit weer leidt tot versterf van weefsel en functieverlies van organen. Naast de reeds genoemde ischaemische hartziekten zijn cerebrovasculaire aandoeningen een belangrijke ziekte- en doodsoorzaak als gevolg van atherosclerose. Ischaemische hartziekten vormen doodsoorzaak nummer één in onze samenleving: 35% van de totale sterfte is het gevolg hiervan, in 80% van de gevallen het gevolg van een acuut myocardinfarct. Even slikken. Na kanker komen de cerebrovasculaire aandoeningen met 10% op de derde plaats.

Het belang van de risicofactoren hypertensie, hypercholesterolaemie en roken is niet alleen gelegen in het feit, dat elk van de factoren op zich een hoger cardiovasculair risico met zich mee brengt, doch dat de combinatie van risicofactoren het additieve risico versterken: zo geeft roken een 1.6 maal hoger risico en hypertensie, een diastolische druk van meer dan 100 mmHg, een 3 maal zo hoog risico en een plasmacholesterol groter dan 8 mmol/l een 4 maal zo hoog risico. Telt men de 3 risico's tezamen dan is het totale risico niet 8.6 maal doch 16 maal zo hoog. Dit gegeven vormt de basis voor de behoefte aan een integrale aanpak van het cardiovasculaire probleem, dat wil zeggen, dat door middel van interventie gestreefd dient te worden naar een maximale risicoverlaging, waarbinnen natuurlijk alle kleine beetjes helpen. De hoop is dan ook, dat wanneer men kans ziet alle risicofactoren gunstig te beïnvloeden, dit uiteindelijk een gunstig effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zal hebben.

Stoppen met roken dus, gezondere voeding, en voldoende lichaamsbeweging om lichaamsgewicht, bloeddruk en cholesterol omlaag te brengen. Deze belangrijke maatregelen laat ik in het kader van deze voordracht echter verder onaangeroerd, daar zij buiten het bestek van de farmacotherapie vallen, alhoewel deze maatregelen in het algemeen aan het starten van medicamenteuze behandeling vooraf dienen te gaan. Wel wil ik signaleren, dat farmacotherapeutische

ondersteuning van het staken van roken en de medicamenteuze beïnvloeding van overgewicht nog onvoldoende onderzocht zijn in het kader van reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Grotendeels is dit het gevolg van onvoldoende farmacotherapeutische mogelijkheden op dit gebied. Wellicht ligt hier een uitdaging voor de farmaceutische industrie. Wat resteert voor mij om te bespreken zijn de farmacotherapie van hypertensie en hypercholesterolaemie. Voorts zou ik nog enkele woorden kunnen wijden aan hen voor wie de primaire preventie te laat kwam: de behandeling van het acute myocardinfarct, de secundaire preventie van het myocardinfarct en het cerebrovasculaire accident en de behandeling van decompensatio cordis. Ik doe dit echter niet, want nog maar kort geleden oreerde op deze plaats de hooggeleerde Simoons over het vakgebied der klinische cardiologie. Hij oreerde, dat in de klinische cardiologie genezen vooralsnog beter is dan voorkómen. Natuurlijk had hij gelijk, voor zover het de ongelukkigen betrof, voor wie primaire preventie te laat kwam. Maar zie, wat hij hen had te bieden: de overlever van het acute myocardinfarct krijgt achtereenvolgens een trombolyticum toegediend in de ziekenauto, op de coronary care unit en op het hartcatheterisatielaboratorium. Secundaire preventie met beta-blokkers dient zo snel mogelijk te beginnen na het moment van het infarct, zodat intraveneuze gevolgd door minstens één jaar orale beta-blokkade ook zijn aangewezen. Daar, gedurende de diagnostische procedure op het catheterisatielaboratorium, het zeer verleidelijk was enkele significante coronaire stenosen te ataqueren door middel van percutane transluminale coronaire angioplastiek, dient de patiënt ook nog enige tijd aspirine en dipyridamol te slikken, zo niet een coumarine-derivaat. Daar het wederom in model brengen van het geïnfarceerde myocard gunstig lijkt te worden beïnvloed door een remmer van het angiotensine converterend enzym, wordt ook dit voorgeschreven, minstens voor een periode van zes maanden. Wegens een te hoog cholesterolgehalte wordt nog een cholesterolsyntheseremmer, een hars en een dieet voorgeschreven. De rol van 5HT₂-antagonisten, angiotensine converterend enzym remmers en tromboxane-antagonisten en -syntheseremmers in dit proces worden nog onderzocht. Gelukkig staakt de patiënt het roken na het infarct en dit alleen verbetert zijn kansen binnen één jaar meer dan alle andere maatregelen bij elkaar.

Genezen is beter dan voorkómen, maar het moet nog beter, eenvoudiger en effectiever kunnen. Hoe ver zijn wij op deze weg gevorderd?

diger en effectiever kunnen. Hoe ver zijn wij op deze weg gevorderd?

Tot het begin der vijftiger jaren waren er eigenlijk geen bloeddruk verlagende middelen voorhanden. Thans zijn er in Nederland meer dan 100 geregistreerd van verschillende klassen en in verschillende combinaties. In de laboratoria van de farmaceutische industrie heeft men vele honderdduizenden moleculen moeten synthetiseren en onderzoeken om dit te bereiken. Even slikken! Als hoge bloeddruk slecht is, een groter dan normaal cardiovasculair risico met zich mee brengt, dan wil dat niet noodzakelijkerwijs zeggen dat verlaging van de bloeddruk met geneesmiddelen het verhoogde risico ongedaan maakt, ziekte en sterfte kan voorkomen en daarmee het eeuwige leven gegarandeerd is. Immers het middel zou wel eens erger dan de kwaal kunnen zijn, zonet voor alle patiënten, dan wel voor sommigen, zodat onder die omstandigheden het netto voordeel voor een groep patiënten gezien ook negatief zou kunnen zijn. Daartoe zijn de dubbel blinde gerandomiseerde en gecontroleerde studie-opzetten bedacht, zodat onder bijna ideale omstandigheden effecten van een geneesmiddel met eventuele toevalstreffers vergeleken kunnen worden. Welnu, waar een dergelijke benadering van veel klinisch geneesmiddelenonderzoek tegenwoordig gemeengoed is, zo niet in de eerste dagen van de farmacotherapie van hypertensie. In de vijftiger jaren kwamen de eerste middelen ter beschikking om een verhoogde bloeddruk te verlagen en wel de ganglionblokkers, waarvan hexamethonium het eerst op wat grotere schaal werd toegepast bij patiënten met een zeer ernstige bloeddrukverhoging, welke gepaard gaat met necrose, dit is totale vernietiging, van de bloedvaten: maligne hypertensie. Indien maligne hypertensie niet wordt behandeld, overlijden veel patiënten binnen enkele dagen tot weken; alle patiënten overlijden binnen een jaar. Dit soort middelen waren echter alleen intraveneus toe te dienen, en hadden zeer ernstige bijwerkingen, zodat toepassing op grote schaal, met name bij de grote groep van mensen met minder ernstige bloeddrukverhoging niet mogelijk was. De gunstige effecten van de behandeling van maligne hypertensie enerzijds, en het grote aantal mensen met een verhoogde bloeddruk, waarvan reeds enkele decennia uit de levensverzekeringsstatistieken bekend was, dat zij een grote kans hadden vroegtijdig aan cardiovasculaire aandoeningen te overlijden anderzijds, waren een krachtige prikkel om naar effectieve, veilige en door de patiënt zo goed mogelijk te

verdragen orale werkzame antihypertensiva te zoeken. In de vijftiger jaren kwamen inderdaad verschillende bloeddrukverlagende middelen ter beschikking, die elk op een andere wijze de verhoogde bloeddruk deden dalen: reserpine, een middel dat de bloeddruk o.a. via een effect op de bloeddrukregulerende centra in de hersenen doet dalen, hydralazine, een middel dat de bloedvaten verwijdt en chlorothiazide, een diureticum, bekend als plaspil in de volksmond, dat het lichaam van te veel water en keukenzout verlost, en daarmee de bloeddruk verlaagt. De resultaten van de eerste gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies waren beschikbaar eind zestiger jaren. Bij patiënten met diastolische bloeddrukken tussen 115 en 130 mmHg waren de gunstige effecten van behandeling evident en dat reeds binnen een periode van 2 jaar behandeling: 3% ernstige complicaties, hartinfarcten en cerebrovasculaire accidenten en geen doden in de actief behandelde groep en 40% ernstige complicaties en 5% doden in de groep die placebo, ofwel het popmiddel hadden gekregen. Behandeling van deze ernstige vormen van hypertensie in de afgelopen 30 jaar heeft er toe geleid, dat hypertensie niet meer de belangrijkste oorzaak van decompensatio cordis en terminale nierinsufficiëntie is en dat blindheid ten gevolge van hypertensie relatief zeldzaam is geworden. De ontwikkelingen stonden niet stil, nieuwe middelen, even effectief wat betreft het effect op de bloeddruk, werden gevonden doch met minder bijwerkingen, zodat ze beter door de patiënt verdragen werden: alfa-methyldopa, een centraal werkend middel, en de beta-blokkers. Voor deze laatste ontwikkeling heeft de ontdekker, Sir James Black recent de Nobelprijs ontvangen.

Bij toeval vond de Londense arts Brian Prichard, dat deze middelen de bloeddruk verlaagden, terwijl ze oorspronkelijk "ontworpen" waren voor de behandeling van angina pectoris, zuurstofgebrek van de hartspier, om via een verlaging van de hartfrequentie de zuurstofbehoefte van het hart te verlagen. Een toevalsvondst dus, daar men van te voren niet wist hoe blokkade van een beta-receptor, door een beta-blokker de bloeddruk zou kunnen verlagen. Nu 25 jaar later verschillen de meningen daar nog zeer over. Wel is komen vast te staan, dat met gebruik van diuretica en beta-blokkers, het op grote schaal mogelijk is geworden om ook de minder ernstige vormen van hoge bloeddruk te behandelen, vanaf ongeveer 95 mmHg diastolisch. Deze medicamenten worden véél beter dan hun voorgangers verdra-

gen door de patiënt. Zij hebben veel minder voor de patiënt waarneembare bijwerkingen. Dit is zeer belangrijk, daar nu ook patiënten, die van tevoren geen klachten, maar wél een hoge bloeddruk hadden met dit soort middelen kunnen worden behandeld. Toch resulteert nog steeds de behandeling van hypertensie met beta-blokkers of diuretica bij ongeveer 30% van de patiënten in klachten, die er dus voor de behandeling niet waren, zodat uiteindelijk bij één op de tien patiënten de behandeling dient te worden gestopt. Voorts bleek bij ongeveer 40% van de mensen de bloeddruk onvoldoende te dalen, zodat andere middelen dienden te worden toegevoegd. Ik geef u een voorbeeld van een behandelingsregime voor een "moeilijke" patiënt uit de zestiger jaren: 4 dd 160 mg propranolol, 2 dd 100 mg chlorothiazide, 4 dd 50 mg hydralazine, 4 dd 500 mg alfa-methyldopa, ofwel 20 tabletten per dag, te geven aan een individu, die zich tevoren gezond voelde, doch een verhoogde bloeddruk bleek te hebben, laten we zeggen 170/110 mmHg, en daarmee een grotere kans op een hartinfarct of een cerebrovasculair accident. Even slikken! Er was dus duidelijke behoefte aan meer soorten effectieve antihypertensiva, die de bloeddruk deden dalen via andere wegen dan de bekende middelen en die zo min mogelijk bijwerkingen hadden. Deze zijn er ook in de zeventiger jaren gekomen: de angiotensine converterende enzyme remmers, de calciumantagonisten en de alfareceptor blokkers. Via 3 geheel verschillende wegen geven deze drie klassen van bloeddrukverlagende stoffen een daling van de bloeddruk via vaatverwijding, zonder dat dit tegenregelmechanismen in het lichaam oproept waardoor op termijn het bloeddrukverlagend effect ongedaan gemaakt wordt, dan wel de patiënt ondraaglijke bijwerkingen krijgt. Deze betere verdraagbaarheid komt uiteindelijk de gemiddelde effectiviteit van dit soort middelen ten goede, via een betere therapietrouw, de bereidheid van de patiënt om de hem voorgeschreven middelen ook daadwerkelijk elke dag te slikken en dat gedurende zeer vele jaren. Met de laatstgenoemde ontwikkelingen zijn wij aangekomen in een fase van geneesmiddelenonderzoek, waarbij niet vanuit één bepaald molecuul tientallen afgeleide moleculen min of meer blind worden onderzocht, doch via "drug-design" het geneesmiddel wordt gesynthetiseerd volgens een tevoren vastgesteld patroon. Maatwerk dus. Dit is alleen maar mogelijk als van tevoren precies de maat bekend is, met andere woorden als bekend is waarop het geneesmiddel moet passen om zijn werking uit te oefenen. Specificiteit en

selectiviteit voortvloeiend uit van tevoren vergaarde kennis zijn hier trefwoorden. Captopril betekende in dit verband een echte doorbraak. Het was de eerste oraal werkzame remmer van het angiotensine converterend enzym, dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Angiotensine I wordt afgesplitst door het uit de nier afkomstige enzym renine van een substraat afkomstig uit de lever. Angiotensine II geeft vaatvernauwing, de blokkade van de vorming ervan dus vaatverwijding en bloeddrukdaling. Behalve dat captopril een nieuwe manier was om de bloeddruk te verlagen, introduceerde deze ontwikkeling een nieuwe fase in de studie van de rol van het renine-angiotensinesysteem bij hypertensie. Beta-blokkers verlagen weliswaar via een heel specifiek mechanisme, een beta-receptor op de juxtaglomerulaire cellen in de nier, de vrijmaking van renine, en daarmee plasmarenine en angiotensine I en II, doch de effecten van beta-blokkers op beta-receptoren in de hersenen, het hart en de sympathische neuronen maken de interpretatie van de relatie tussen effect op angiotensine II en effect op de bloeddruk op zijn zachtst gezegd moeizaam. Angiotensine converterend enzym remmers zijn wat dat betreft een stap in de goede richting maar nog steeds niet het ideaal waarnaar wij streven. Immers ook de bradykinine-afbraak wordt door deze geneesmiddelen geremd, via blokkade van hetzelfde enzym, hetgeen vaatverwijding geeft. Prostacycline, een vaatverwijder, wordt gestimuleerd, en door het lagere gehalte aan angiotensine II maakt de sympathicus minder noradrenaline, een vasoconstrictor, vrij. Nieuwe ontwikkelingen, selectievere en nog specifiekere aangrijpingspunten voor nieuwe farmaca zullen ons hier echter te hulp komen. De renine-inhibitoren en angiotensine II-receptor blokkers, welke thans net in een fase van klinisch onderzoek zijn aangeland, missen de genoemde nadelen van de blokkeerders van het angiotensine converterend enzym en zullen dus betere gereedschappen zijn om de pathofysiologie te bestuderen. Zoals ik al eerder betoogde openen nieuwe pathofysiologische inzichten vaak nieuwe farmacotherapeutische wegen.

In wezen is het pathofysiologisch onderzoek met behulp van goed gekarakteriseerde specifieke en selectieve farmaca de intellectuele ziel van de klinische farmacologie. Complementair aan deze gedachtengang kan gesteld worden, dat veel klinisch pathofysiologisch onderzoek dood loopt als er geen nieuwe instrumenten vanuit de farmacologie (lees door de farmaceutische industrie) worden aange-

reikt. Even slikken! De genoemde ontwikkeling met renine-inhibitoren en angiotensine II-antagonisten zal echter de vragen niet allemaal oplossen, maar ze wel verplaatsen naar een verdere horizon. Welke angiotensine receptor in welk orgaan, wordt geblokkeerd en welk effect vloeit daaruit voort? Welk renine wordt geblokkeerd in zijn werking? Circulerend, in de vaatwand of in het interstitium, actief renine of prorenine? Nu reeds weten wij door onderzoek op onze afdeling dat het bloeddrukverlagend effect van een bepaalde renine-inhibitor ten dele onafhankelijk is van het effect op circulerend angiotensine II. Dit lijkt een ontzettend klein detail. Toch was een dergelijke conclusie niet eerder mogelijk, gebruikmakend van beta-blokkers of remmers van het angiotensine converterend enzym, die wél een min of meer vergelijkbare daling in het circulerend angiotensine II gaven, doch te veel andere effecten op de circulatie hadden om dit fenomeen eenduidig te kunnen interpreteren. Vooruitgang via selectiviteit en specificiteit. Het onderkennen van het belang van een niet-circulerend renine-angiotensine systeem zal ongetwijfeld in de nabije toekomst tot de synthese van nieuwe farmaca leiden met nieuwe farmacotherapeutische strategieën als einddoel. Voorts bestaat de gerechtvaardigde hoop, dat specifiekere en selectievere aangrijpingspunten van geneesmiddelen in een gunstiger balans tussen gewenste en ongewenste effecten (neven- en bijwerkingen) zal leiden. Betere farmaca dus. Voorts dien ik hier nog een aantal nieuwe ontwikkelingen te noemen bij de zoektocht naar nieuwe aangrijpingspunten voor antihypertensiva welke 5-10 jaar geleden nog ondenkbaar waren: centraal werkende 5HT_{1A}-receptor agonisten, perifeer werkende 5HT₂-receptor antagonist, kaliumkanaal openers, afbraakremmers van atriaal natriuretisch peptide, prostacycline-analogen en tromboxane-receptor-antagonisten en -syntheseremmers. U ziet, er is nog werk genoeg voor farmacoloog, klinisch farmacoloog en farmacotherapeut om de betekenis en de positie van deze farmaca te bepalen in het kader van de cardiovasculaire farmacotherapie.

Terug nu naar de vraag waarom wij hypertensie behandelen. Niet alleen om haemocosmetische redenen, dat wil zeggen om op de kwikkolom van de bloeddrukmeter een lager getal af te lezen, doch om uiteindelijk een betere levensverwachting en betere prognose ten aanzien van ziekte- en sterftekansen te verkrijgen. Over de zin van de

behandeling van ernstige hypertensie sprak ik reeds met U. Wat hebben wij nu bereikt met de behandeling van de minder ernstige vormen van hypertensie in het beta-blokker/diureticum tijdperk, de middelen die ik reeds noemde als behorend tot de klassen van de beter door de patiënt verdragen middelen? Welnu het goede nieuws is, dat in alle onderzoeken gemiddeld genomen zowel de mortaliteit als morbiditeit van cerebrovasculaire accidenten ongeveer 35% dalen met een spreiding van +10 tot -85%. De duur van dit soort studies belooft meestal rond 5 jaar en het verloop van morbiditeit en mortaliteit in wel en niet behandelde groepen suggereert, dat wanneer de studies langer zouden hebben geduurd, de gunstige effecten van behandeling nog gunstiger zouden hebben afgestoken bij niet-behandeling. Het slechte nieuws, even slikken, is echter dat behandeling geen gunstig effect heeft op het verloop van coronaire hartziekten: wel en niet dodelijke hartinfarcten. Dit is een extra triest gegeven, als men zich realiseert, dat dodelijke hartinfarcten 3.5 maal zo veel voorkomen als dodelijke cerebrovasculaire accidenten. Over het hoe en waarom hiervan is veel nagedacht, geschreven en geconferreerd. Enkele veel gehoorde verklaringen: de pathogenese van atherosclerose en met name coronairsclerose is niet gerelateerd in causale zin aan hypertensie, alhoewel het er wel mee geassocieerd is. Men kan ook veel kritiek op de grote hypertensietrials in kwestie hebben: er was toch, zij het onbedoeld, sprake van selectie van patiënten, dus geen echte dwarsdoorsnede door de risicogroep. De omvang van de studiepopulaties was te klein en er was een te laag niveau van studie-eindpunten binnen de studiegroep om een vermindering daarvan aan te kunnen tonen; veel patiënten leden aan "stille ischaemie", dat wil zeggen, als ze angina pectoris gehad zouden hebben, zouden ze niet aan de studie deelgenomen mogen hebben, omdat bij hen de ziekte al te ver was voortgeschreden. Een andere zeer belangwekkende mogelijkheid is, dat niet de ziekte te ver was voortgeschreden om nog positief beïnvloed te kunnen worden, doch wellicht waren de geneesmiddelen niet goed genoeg voor allen, die het nodig hadden, dan wel de geneesmiddelen waren wellicht ronduit slecht voor bepaalde patiënten. Waar denk ik hierbij aan? Vele patiënten hadden een te hoog cholesterolgehalte, waaraan in deze trials geen aandacht werd besteed, terwijl sommige antihypertensieve therapieën ook nog een ongunstig effect op plasmalipiden hebben. Ik kom op dit aspect later nog terug. Een andere mogelijkheid is, dat veel patiënten weliswaar

geen angina pectoris hadden, maar mogelijk wel zuurstofgebrek van de hartspeer, zogenaamde "stille ischaemie". Verlaging van de te hoge bloeddruk bij deze mensen kan leiden tot een te geringe of afwezige coronaire doorstromingsreserve, hetgeen de patiënt fataal kan worden. Hier dringt zich dan ook de vraag op, of wij in de toekomst over bepaalde risicogroepen binnen de hypertensie-populatie niet genuanceerder na moeten gaan denken en de therapieën met name in het licht van de preventie van coronaire incidenten, overeenkomstig aan moeten passen. Over de betekenis van de calciumantagonisten en de remmers van het angiotensine converterend enzym valt in dit verband nog weinig te zeggen, zowel ten aanzien van hun effect op de primaire preventie van cerebrovasculaire accidenten, als ten aanzien van dit effect op coronair-incidenten. Veel is dus reeds bereikt, maar wij zijn nog niet halverwege de weg naar ons doel en vele vragen blijven nog onbeantwoord.

Laten wij nu het cholesterolprobleem aan de orde stellen. Ook het cholesterolgehalte van bloed is een belangrijke risico-indicator. Wat hebben de lipidegeleerden op het niveau van preventie van hart- en vaatziekten bereikt? Sommige criticasters, en u zult begrijpen uit welke hoek de wind waait, menen dat men met de aanpak van het cholesterolprobleem verkeert in een fase waarin de hypertensiegeleerden zich 30 jaar geleden bevonden. Even slikken dus. Aan de andere kant van het spectrum der opinies vindt men de overtuiging, dat wanneer het cholesterolprobleem is opgelost, hypertensiebehandeling overbodig is geworden, althans voor de preventie van coronair-incidenten. Welnu, de waarheid ligt zoals gebruikelijk ook hier waarschijnlijk in het midden. Er zijn thans een aantal farmacotherapeutische wegen om het cholesterol gunstig te beïnvloeden, maatregelen, net als bij hypertensie, welke na een aantal niet-farmacotherapeutische adviezen aan de patiënt, zoals gezonde voeding, voldoende lichaamsbeweging, beperking van excessief alcoholgebruik en vermindering van een te hoog lichaamsgewicht, aan de orde komen. De beta-blokker en het diureticum in lipide-land zijn de galzuurbindende harsen en de cholesterol-syntheseremmers, waarvan de laatste nog maar net op de markt zijn. Alleen van het gebruik op grote schaal van de harsen is bekend, dat zij een gunstig effect op de incidentie van coronaire incidenten hebben. Daarnaast beschikken wij nog over stoffen als nicotinezuur, clofibrat en gemfibrosil

welke ik hier niet nader aan de orde wil stellen. Inmiddels is in een aantal studies aangetoond, dat effectieve verlaging van plasmalipiden ook tot het gewenste effect leidt: zowel in de coronaire als in de femorale (been) vaten is na behandeling een vermindering van progressie en/of regressie van bestaande atherosclerotische afwijkingen aangetoond. Men dient zich hier echter te realiseren, dat dit net als met het verlagen van bloeddruk met behulp van geneesmiddelen een eerste stap is. Het uiteindelijke doel is ook door middel van interventie een gunstig effect te hebben op de consequenties van hypertensie en hypercholesterolaemie: verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Hierover straks meer. Net zoals ik aangaf bij de ontwikkeling van nieuwe antihypertensiva, zijn de cholesterol-syntheseremmers, of voluit HMG-CoA-reductase remmers, een typisch voorbeeld van farmacotherapeutische vooruitgang: grote selectiviteit en specificiteit van aanpak, gepaard aan een relatief goede verdraagbaarheid vóór de patiënt. In toenemende mate raken wij er van overtuigd, dat benadering van het hypertensieprobleem niet los kan worden gezien van de aanpak van het cholesterolprobleem. Niet alleen op epidemiologisch niveau, maar ook wat betreft de pathogenese en de farmacotherapeutische aanpak zijn beide innig met elkaar verstrengeld. Zo komt hypercholesterolaemie veel meer voor bij patiënten met een verhoogde bloeddruk dan bij patiënten met een normale bloeddruk; hypercholesterolaemie verhoogt de vaatwandreactiviteit voor vaatvernauwende en bloeddrukverhogende stoffen en verlaagt de reactiviteit voor vaatverwijdende stoffen. Sommige antihypertensiva, zoals de gewone beta-blokkers en diuretica hebben een "verkeerd" effect op het cholesterol, terwijl beta-blokkers met ISA en alfa-blokkers een gunstig effect op lipidestofwisseling hebben. Zeer interessant zijn in dit verband de in dierexperimenten aangetoonde anti-atherogene eigenschappen van calciumantagonisten. De eerste studies bij patiënten lijken ook het klinisch belang van deze bevinding te gaan bevestigen.

Tot nu toe heb ik u niet al te veel met maat en getal lastig gevallen. Toch moet in een beschouwing als deze de vraag aan de orde gesteld worden hoe vaak het probleem van hoge bloeddruk en hypercholesterolaemie zich voordoen, bij wie de afwijkingen wel en niet bekend zijn, en wie daarvoor wel of niet adviezen en/of farmacotherapie ontvangen, welke als adequaat, dan wel inadequaaf kunnen worden

beschouwd. Uit steekproeven binnen de Nederlandse bevolking blijkt, dat bij personen tussen de 35 en 65 jaar, 35% bij eerste meting een diastolische druk hoger dan 90 mmHg hebben, hetgeen te hoog is, dat wil zeggen 1.8 miljoen mensen. Bij 12% is deze druk zelfs hoger dan 100 mmHg. Bij 100 mmHg is de kans op een hartinfarct of cerebrovasculair accident reeds 2 maal zo hoog als bij 90 mmHg. Even slikken dus! Wanneer men echter de bloeddruk meer malen meet en als grens een bloeddruk hoger dan 160/95 mmHg aanhoudt, een grens waarvan is aangetoond, dat farmacotherapie zin heeft, moet men aannemen dat ruim 2 miljoen Nederlanders een ongezond hoge bloeddruk hebben. Het vóórkomen van de te hoge bloeddruk neemt echter toe met de leeftijd, zodat bij individuen van 65 jaar en ouder, 30-50% een te hoge diastolische en/of systolische druk hebben. Dat behandeling van deze patiënten zin heeft is overtuigend aangetoond, met name wederom wat betreft het voorkómen van cerebrovasculaire accidenten, waarvan de incidentie juist het hoogst is onder deze leeftijdscategorie! Uit diverse nationale en internationale studies blijkt steeds weer dat 50% van de hypertensieve populatie niet bekend is aan de medische professie, dat van de resterende 50% slechts de helft farmacotherapie ontvangt en dat deze in weer 50% van de gevallen als adequaat kan worden beschouwd. Eén op de acht hypertensieve individuen zou dus krijgen waar hij recht op heeft. Even slikken. Dank zij de ruime aandacht, die via de media door Overheid en Hartstichting aan hart- en vaatziekten is besteed, blijkt gelukkig een steeds groter aantal patiënten geïnteresseerd te zijn in zijn/haar bloeddruk, en raken steeds meer artsen overtuigd van de zin om de bloeddruk te meten. Recent onderzoek tussen 1982-1984 in Lelystad toonde aan dat aldaar in de leeftijd van 20-50 jaar enige verbetering te bespeuren was: 75% van de mensen met hypertensie was daarmee bekend en 40% hiervan kreeg farmacotherapie, doch de helft hiervan was nog steeds hypertensief, dat wil zeggen dat ook hier één op de zeven patiënten kreeg waar hij recht op had! Hierbij moeten dan nog de volgende aantekeningen worden gemaakt. In dit onderzoek heeft men wel 6 maal de bloeddruk gemeten alvorens iemand werd gekarakteriseerd als hypertensief of normotensief en 50-plussers bleven buiten beschouwing!

Deze getallen geven dus wellicht nog een relatief gunstig beeld van de situatie. Een ander probleem is, dat er naast de door mij genoemde onderdiagnostiek en onderbehandeling tegelijkertijd sprake is van

overdiagnostiek en overbehandeling. Bloeddruk is van nature een sterk variabele grootte en neigt ook nog te stijgen als hij gemeten wordt. De variabiliteit maakt het moeilijk om kleine afwijkingen van de norm vast te stellen, terwijl de bloeddrukstijging tijdens de meting de afwijking van de norm weliswaar vergroot, doch tot overdiagnostiek leidt. Men schat, dat wel 20% van alle vermeende patiënten met de lichtste vorm van hypertensie ten onrechte behandeld worden, omdat zij in wezen geen hypertensie hebben. Rekening houdend met de eerder genoemde onderdiagnostiek en onderbehandeling en met het feit dat ongeveer 60-70% van de totale hypertensieve populatie aan de lichtste vorm van hypertensie lijdt, zou dit betekenen dat zo'n 70.000 Nederlanders ten onrechte antihypertensiva krijgen voorgeschreven. Even slikken! Afgezien van de medische consequenties betekent dit, dat hier zeker 100 miljoen gulden per jaar wordt weggegooid en dan heb ik nog zuinig gerekend! Er is dus naast omvangrijkere diagnostiek ook behoefte aan betere diagnostiek.

In een thans nog lopend onderzoek op onze afdelingen in samenwerking met een aantal Rotterdamse huisartsen, vroegen wij hen onbehandelde patiënten, waarbij zij recent de diagnose hypertensie hadden gesteld, naar ons te verwijzen zonder dat wij daar de huisarts specifieke criteria voor hadden gegeven. In eerste aanleg konden wij gebruikmakend van dezelfde meter 30% en in tweede aanleg 20% van de naar ons verwezen patiënten niet als hypertensief klassificeren. Dit is dus geheel in overeenstemming met het getal, dat ik u zojuist uit de literatuur noemde. Nadat wij uitgebreidere registraties van de bloeddruk hadden gedaan, met andere methoden en gedurende langere tijd, viel zelfs 50% van de patiënten af wegens een te lage, dat wil zeggen normale bloeddruk. In het resterende groepje bleken zich 3 patiënten met een zeer ernstige hypertensie te bevinden, waarvan 1 met een zeldzaam phaeochromocytoom. Voor alle 3 patiënten was behandeling met spoed geboden. Over- en onderdiagnostiek gaan dus hand in hand.

In de cholesterol-wereld is de situatie niet veel gunstiger. Afhankelijk van de strengheid van de norm die men aanlegt, moet men aannemen, dat bij 30-50% van de Nederlandse bevolking het cholesterolgehalte van het bloed te hoog is, waarbij men dient aan te tekenen, dat bij patiënten met hoge bloeddruk een te hoog cholesterol 2 tot 3 maal zoveel vóórkomt als onder normotensieve personen. Ik meldde

U reeds, dat het met behulp van diëtaire en medicamenteuze interventie mogelijk is, aantoonbare regressie of vermindering van progressie van atherosclerotische afwijkingen aan te tonen. Recente meta-analyse van een 6-tal primaire preventietrials, waarin door middel van diëtaire maatregelen succesvol het te hoge cholesterol omlaag werd gebracht, kon echter geen gunstig effect op coronaire hartziekten aantonen, terwijl medicamenteuze interventie ternauwernood tot het gewenste resultaat mocht leiden. Even slikken dus! Het ging hier om 25.000 patiënten en 120.000 patiëntenjaren. Zullen naast de harsen de cholesterol-syntheseremmers hier uitkomst brengen? Het antwoord moet ik u vooralsnog schuldig blijven, afgezien van het feit, dat waar ik u schilderde, dat slechts één op de acht hypertensieve patiënten krijgt waar hij/zij recht op heeft, dit voor de patiënt met hypercholesterolaemie ongetwijfeld nog ongunstiger ligt, doch hoeveel ongunstiger is een vraag die ik evenmin voor u kan beantwoorden. Bij wie moeten wij het cholesterol bepalen? Volgens de Cholesterol-Consensus (1987) van het Centraal Beleidsorgaan voor de Intercollegiale toetsing (CBO) bij:

1. Patiënten met klinisch manifeste atherosclerose van de coronair arteriën. Bij deze mensen kwam een deel van de hulp te laat dus.
2. Personen met een belaste familie-anamnese voor coronaire hartziekten voor het 60ste jaar. Van je familie moet je het maar hebben.
3. Wanneer er sprake is van abnormale vetafzetting (xanthelasmata of arcus lipoïdes voor het 40ste jaar). Dat kan ik begrijpen.
4. Wanneer het bloedplasma van de patiënt troebel is onder nuchtere omstandigheden. De vraag is hoe je daar zonder bloed te prikken achter komt.
5. Bij patiënten met diabetes mellitus. Alsof cholesterol het hoofprobleem hier zou zijn.

U ziet, de patiënt met hypertensie komt niet in dit rijtje voor! Omgekeerd treft men wel het advies aan cholesterol te bepalen bij de hypertensie patiënt in de Consensus Diagnostiek en Hypertensie van het CBO (1990). Waarin een klein land toch groot kan zijn! Gelukkig ziet men volgens de Consensus adviezen vooralsnog af van algehele screening van de populatie op cholesterol en wel om een aantal redenen: het kost veel geld want door biologische en methodologische variatie moet men het cholesterol zeker 3 maal bepalen, alvorens tot een oordeel te komen en het was in 1987 nog niet precies duidelijk wie men wat te bieden had. De introductie van de choleste-

rolsyntheseremmers zal hier in de toekomst wellicht verandering in brengen. Het is nu reeds duidelijk, dat een toenemend aantal huisartsen in de verleiding gebracht wordt om deze middelen nu reeds te gaan voorschrijven. Wellicht is dit gedrag te verklaren uit de dominante rol, die ook aan de huisarts is toegedacht in de benadering van het hypertensieprobleem. In 1983 adviseerde een commissie van de Gezondheidsraad, dat, gezien het feit, dat de huisarts in 2 jaar tijd ongeveer 90% van de patiënten in zijn praktijk ziet, hij maar bij iedereen de bloeddruk moet meten. "Case-finding" heet dat in plaats van "screening". Verschillende onderzoeken in ons land maar ook daarbuiten hebben echter aangetoond, dat een dergelijke benadering niet werkt. Het in toenemende mate preventieve taken in de schoenen van de huisarts te schuiven zonder daarnaast aandacht te schenken aan infrastructuur en honorering is nog minder dan een doekje voor het bloeden; een echte "goedkope oplossing". Het ligt zeker niet aan de huisarts, want uit Nijmeegs onderzoek is gebleken, dat wanneer door middel van het aanreiken van de juiste instructie, registratiemiddelen, assistentie en begeleiding wel degelijk verbetering van de situatie valt te bereiken. Wel blijkt deze verbetering volledig reversibel te zijn als de genoemde ondersteuning wordt teruggetrokken.

Hoe zien de toekomstverwachtingen er op cardiovasculair gebied uit? Dit zijn vragen, die onze bewindslieden zich ook stellen en waartoe men zich laat adviseren door terzake kundige lieden. Zo ontstaan de scenariorapporten van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Zo bracht de scenariocommissie over hart- en vaatziekten 1985-2010 een rapport uit getiteld: "Het hart van de toekomst. De toekomst van het hart". Zoals de titel inderdaad doet vermoeden een egoïstische evenals egocentrische visie op het probleem door de bril van de cardioloog, die denkt dat met hart- en vaatziekten hartvaatziekten wordt bedoeld. Geen woord over hypertensie en cholesterol dus. Even slikken! Alhoewel dit werkstuk voor mij een beperkte inspiratiebron is, blijkt uit dit rapport, dat na een gestadige stijging sinds de Tweede Wereldoorlog, de sterfte aan ischaemische hartziekten sinds 1972 niet meer toeneemt. Voor de cerebrovasculaire accidenten is een vergelijkbare trend waarneembaar sinds 1956. Ik praat hier over het aantal sterfgevallen per 100.000 personen, gecorrigeerd voor de bevolkingsopbouw. Het slechte nieuws is, dat de totale cijfers, de prevalentie, voor zowel klinische morbiditeit als mortaliteit alleen maar

toenemen. Dit heeft te maken met de vergrijzing van de Nederlandse bevolking. Thans is 12.5% van onze bevolking ouder dan 65 jaar, in 2035 zal dat ongeveer 25% zijn. Men vermoedt dat dan het hoogtepunt van de vergrijzing bereikt zal zijn. Grotendeels is deze in Nederland het gevolg van de langdurige geboortegolf na de Tweede Wereldoorlog in combinatie met een betere levensverwachting na die oorlog dan daarvoor. De gunstige effecten op gecorrigeerde mortaliteitscijfers die ik noemde, betekenen niet noodzakelijkerwijs een lagere "echte" incidentie, maar kunnen ook betekenen, dat de ziekte milder verloopt dankzij onze interventies, of dat er een verschuiving optreedt van de problemen naar latere leeftijd. Deze feiten geven aan dat de cardiovasculaire epidemie in Nederland nog lang niet voorbij is.

Dames en heren. Ik hoop u tot op dit punt duidelijk gemaakt te hebben, dat cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste oorzaak van ziekte, sterfte en invaliditeit zijn in onze bevolking. Risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen komen dus eveneens veel voor in de bevolking. Beïnvloeding van deze risicofactoren, met name door middel van innovatieve farmacotherapie is beter mogelijk dan ooit tevoren. Echter bij de opsporing en behandeling van met name hypertensie, maar ook hypercholesterolaemie, is sprake van onderdiagnostiek en onderbehandeling, maar tegelijkertijd ook van overdiagnostiek en overbehandeling. Primaire preventie kan falen, en doet dat nog vaak, maar gelukkig is dankzij de farmacotherapeutische mogelijkheden secundaire preventie mogelijk. Ondanks dalende leeftijdsspecifieke incidenties voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit neemt de prevalentie van deze aandoeningen voorlopig alleen nog maar toe de komende decennia. Dit is het gevolg van vergrijzing van de populatie en met het succes van onze huidige interventies, verschuiven wij slechts een deel van de problemen naar de toekomst. Het zal u duidelijk zijn, dat er nog veel vragen onbeantwoord zijn over de plaats van een aantal farmacotherapieën bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Het zoeken naar het ideale farmacotherapeutikum is een zoeken naar Utopia, maar niet noodzakelijkerwijs zinloos. Er is ruimte voor en behoefte aan innovatie. Innovatie kost geld, zonder geld geen innovatie. Voor deze innovatie zijn wij praktisch gesproken geheel afhankelijk van de farmaceutische industrie. In een vergrijzende populatie zullen cardiovasculaire ziekten de belangrijkste oorzaak van ziekte en sterfte

blijven, al was het maar, om met Dunning te spreken, omdat ze als "Absterbekrankheiten" het einde van een lang leven markeren. Farmacotherapeutische interventie op cardiovasculair gebied kan dan ook niet voor allen verlenging van het leven als enig doel hebben. Echter het voorkómen van cardiovasculaire invaliditeit en het daarvoor verbeteren, dan wel in stand houden van de kwaliteit van het leven, betekenen op populatieniveau een belangrijke gezondheidswinst. Niet alleen humanitair maar ook winst in economisch opzicht. Immers door het voorkómen van invaliditeit door cardiovasculaire accidenten en decompensatio cordis kunnen wij een deel van de institutionele intramurale en categorale zorg daarvoor overbodig maken. De voorzieningen voor ouderen, gehandicapten, de geestelijke gezondheidszorg en de intramurale zorg maakt 65% van het totale volksgezondheidsbudget uit. Kortweg wil ik in dit verband iets zeggen over het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), ondanks het risico dat ik daarbij loop oppervlakkigheid verweten te worden. Het GVS, en ik citeer nu uit de brief van Hans J. Simons van 23 mei 1990, is bedoeld, "om een betere beheersing te verkrijgen van de uitgaven aan geneesmiddelen, zodat de kwaliteit van de geneesmiddelenvoorziening ook in de toekomst kan worden gewaarborgd en verbeterd!" Betere beheersing blijkt te staan voor "besparing op de veel te sterk stijgende kosten van de geneesmiddelen". Waar denkt de Staatssecretaris zijn bespaarde penningen aan te kunnen wenden? "De opbrengst (ervan) heb ik nodig om verbetering van andere essentiële onderdelen van de zorg ter hand te nemen, denkt u maar aan de verbetering van de Eerste Lijn, de wachtlijstproblematiek, de ouderen- en gehandicaptenzorg enz.". Innovatie en verbetering van de zorg dus, door middel van bezuiniging op farmacotherapeutische prescriptie. Echter, voor de cardiovasculaire problematiek betreft het juist de ouderen- en gehandicaptenzorg. Even slikken, want hier klopt iets niet. Drie vragen: wat zijn te sterk stijgende kosten, is het mogelijk keuzen te maken in de zorg en wie mag de bezuiniging betalen, dit alles beperkt tot het gebied der cardiovasculaire farmacotherapie. De kosten: de gezondheidszorg in Nederland kost ruim 44 miljard gulden, dat is bijna 3000 gulden per inwoner per jaar. De totale farmacotherapie als onderdeel van deze 3000 gulden kost 300 gulden per hoofd van de bevolking per jaar en het aandeel van de cardiovasculaire geneesmiddelen binnen dit bedrag is 50 gulden per hoofd van de bevolking per jaar. Of zoals een Amerikaanse collega van mij het eens

uitdrukte: "We spend more money on cat and dog food than on cardiovascular drugs!" Of dit veel of weinig is, en of dit bedrag kan en mag stijgen mag U zelf beoordelen. Vraag twee, kunnen wij keuzen maken? Ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben, dat het maken van keuzen binnen de farmacotherapeutische zorg op cardiovasculair gebied wat prematuur is, tenzij het optimaliseren van de zorg een van de keuzemogelijkheden is. Tenslotte, wie mag de rekening betalen? Binnen het GVS ziet het er naar uit, dat dit de patiënt, de farmaceutische industrie, en als wij niet uitkijken, de universiteit zelf zijn. De patiënt, omdat er over zijn hoofd heen keuzen worden gemaakt, die nog niet gemaakt kunnen worden, zolang in bepaalde sectoren de zorg nog niet geoptimaliseerd is, terwijl met optimale zorg op cardiovasculair gebied, door het voorkómen van invaliditeit juist veel te winnen is. De tweede partij, die de rekening gepresenteerd krijgt is de farmaceutische industrie. Moeten wij medelijden met hen hebben? Gelukkig niet, want de kip met de gouden eieren laat zich gelukkig niet makkelijk verschalken. Die gouden eieren zijn de innovaties, die op farmacotherapeutisch gebied te verwachten zijn, met name op het gebied der cardiovasculaire ziekten in een vergrijzende populatie. Welke zijn de toekomstverwachtingen van de industrie met name binnen het cardiovasculaire segment tot het eind van deze eeuw? Een stijging van de hypertensiemarkt met 8% per jaar, voor angina pectoris 5% per jaar, voor decompensatio cordis 22% per jaar, thrombolytica 26% per jaar en de kroon wordt gespannen door de cholesterolverlagende middelen met 29% per jaar. Gemiddeld voor de hele cardiovasculaire markt 10% per jaar. Ik citeer uit Flemings Directory on Pharmaceutical Products Worldwide. Dat wil zeggen, dat wij zonder rekening te houden met de gevolgen van b.v. de Golfcrisis in het jaar 2000 ongeveer 100 gulden per hoofd van de bevolking per jaar kwijt zijn aan cardiovasculaire farmacotherapeutische zorg. Even slikken? Het gevaar, dat dreigt is echter, dat de farmaceutische industrie in landen met een voor hen ongunstig financieel-economisch klimaat een deel van de rekening doorschuift naar de kostenkant. Aan deze kant bevindt zich de sponsering van veel goed geneesmiddelenonderzoek, zoals dit aan de universiteiten plaats vindt. Ik doel hier niet op het onderzoek dat nodig is om tot registratie van een geneesmiddel te komen, maar onderzoek dat onder "drug-profiling" valt en waarbinnen het onderzoek naar werkingsmechanismen van geneesmiddelen een centrale plaats inneemt. Over het belang van dit onderzoek

sprak ik reeds in het begin van mijn voordracht. Dus toch een oratio pro domo?

Wat staat ons te doen? De cardiovasculaire ziekten in onze maatschappij vertegenwoordigen een groot medisch, wetenschappelijk, sociaal en economisch probleem. Het optimaliseren van de zorg met gebruikmaking van alle beschikbare middelen is wellicht een mogelijkheid die soelaas kan bieden. Dit vraagt echter om samenwerking: medici, apothekers, de Overheid, de ziektekostenverzekeraars en de farmaceutische industrie. In een commentaar op het Advies inzake Hypertensie van de Gezondheidsraad uit 1983 pleitte ik er reeds voor de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen niet, zonder daartoe maatregelen te treffen, af te wenden op de huisarts. Dat was nog in de tijd van vóór de Cholesterol Consensus en vóór de cholesterolsyntheseremmers. Ik pleitte voor de oprichting van Cardiovasculaire Consultatiebureaus. Niet als vervanging voor de rol van de huisarts of de specialist, maar als dringend gewenste aanvulling op hun rol. Optimale diagnostiek van hypertensie en hypercholesterolaemie, maar ook de indicatiestelling voor secundaire preventie zou in deze centra plaats kunnen vinden. Therapeutische adviezen en follow-up, bijvoorbeeld op jaarbasis, met tussentijdse controles door huisarts en specialist, zouden ideale mogelijkheden scheppen voor goed farmaco-epidemiologisch interventie-onderzoek en post-marketing surveillance. Nederland is gelukkig klein genoeg om in dit opzicht groot te kunnen zijn. Bovendien hebben wij met dit soort netwerkorganisaties in de gezondheidszorg goede ervaringen. Ik noem U als voorbeelden de Consultatiebureaus voor Tuberculose, de Bloedbanken, de Trombosediensten en de Huisartsenlaboratoria. Alhoewel ook hier de kosten voor de baat gaan, is het uiteindelijk de omvang van het cardiovasculaire probleem, dat een dergelijke aanpak rechtvaardigt en dat uiteindelijk ook kostenbesparend kan werken. Kostenbesparing in drie fasen. Ik gaf u reeds aan, dat met het terugdringen van de toenemende dreiging van overdiagnostiek en overbehandeling van hypertensie, een risico dat inherent is aan het schenken van meer aandacht aan het probleem, aanzienlijke besparingen op korte termijn te realiseren zijn. Ik noemde eerder een bedrag van 100 miljoen gulden per jaar op het gebied van overdiagnostiek en behandeling van hypertensie, hetgeen reeds 13% van de totale cardiovasculaire farmaceutische markt in Nederland is. Voorts kan

gebruik van innovatieve geneesmiddelen op grote schaal aanvaardbaar gecontroleerd worden en als zodanig tot onderwerp van studie worden gemaakt, zolang de zin van de indicatiestelling wetenschappelijk nog niet onomstotelijk vast staat. Nu reeds zie ik in toenemende mate patiënten met cholesterolsyntheseremmers, door de huisarts voorgeschreven, onze hypertensiepolikliniek bezoeken, na een éénmalige meting van het cholesterol met een waarde tussen 6 en 7.5 mmol/l. Even slikken! Een derde besparing komt op langere termijn. Betere diagnostiek en behandeling op grotere schaal zullen uiteindelijk tot een stijging van de uitgaven leiden. Maar indien "de juiste pil in het juiste mondje" komt, valt door middel van op termijn te verwachten besparingen op de intramurale zorg echt winst te boeken, daar hier nog steeds het grootste deel van ons volksgezondheidsbudget wordt opgeslokt.

Na deze blik naar buiten wil ik nu de blik tot besluit weer naar binnen richten. Een bijzondere leerstoel in de cardiovasculaire farmacotherapie. Geen leerstoel in de interne geneeskunde. Even slikken? Zeker niet, want de afbakening van het gebied der leeropdracht getuigt van het inzicht zoals dat in Rotterdam bestaat, dat de cardiovasculaire farmacotherapie verder reikt dan de grenzen van de interne geneeskunde, zoals ik in mijn inleiding reeds aangaf. Geen leerstoel in de klinische farmacologie. Even slikken? Zeker niet, want in Rotterdam erkent men dat het vakgebied der klinische farmacologie te veelomvattend is om door één persoon, of zelfs door één afdeling of onderzoeksinstituut te worden beheerd. Wanneer men enkele grote internationale medisch wetenschappelijke week- en maandbladen van vandaag opslaat, valt het niet moeilijk om meer dan de helft van de artikelen te rubriceren onder het gebied der klinische farmacologie. Het gaat hier echter om klinische farmacologie binnen alle thans erkende medische specialismen en subspecialismen: anaesthesiologie, bacteriologie, infectieziekten, psychiatrie, neurologie, de interne geneeskunde, waaronder endocrinologie, hematologie, longziekten, pediatrie, cardiologie, oncologie, nucleaire geneeskunde, gynaecologie en verloskunde, maar ook onderzoek binnen het gebied der sociale geneeskunde, de verslavingsziekten, de huisartsgeneeskunde, de geriatrie, huid- en geslachtsziekten, de farmaco-epidemiologie, klinische epidemiologie en klinische beslisgeving. Het zal u dan ook duidelijk zijn, dat het onmogelijk is de klinische farmacologie te

beoefenen gesequestreerd van de klinische specialismen waarbinnen zij als de wetenschappelijke studie van de farmacotherapie gestalte krijgt. Geen gewone leerstoel, even slikken? Ja en nee. Zeker niet, omdat het tegenwoordig heel gewoon is bijzonder hoogleraar te zijn, terwijl het juist buitengewoon bijzonder is om gewoon hoogleraar te worden. Toch een bijzondere leerstoel, omdat dit de eerste leerstoel in Nederland is, ingesteld vanwege een research stichting gelieerd aan een farmaceutische industrie. Voorts, omdat dit de eerste leerstoel is op een deelgebied der klinische farmacologie. Tenslotte, omdat door de organisatorische inbedding van de leerstoel bij de afdelingen interne geneeskunde, cardiologie en farmacologie optimale kansen gecreëerd zijn om het vakgebied verder tot ontplooiing te laten komen.

Dames en heren studenten, u studeert thans geneeskunde. Diagnostiek en therapie vormen de basiselementen van uw latere beroepsuitoefening indien u in de curatieve sector werkzaam zult zijn. Vaak zal therapie farmacotherapie zijn. Alhoewel er belangrijke transculturele verschillen zijn, resulteert gemiddeld genomen in de Westerse samenleving tweederde van alle medische consultaties in het voorschrijven van een geneesmiddel. De gemiddelde medicus practicus verricht een dergelijke handeling wel 1000 maal per jaar. Het optimale gebruik van geneesmiddelen vereist niet alleen een juiste keuze uit een plethora van al of niet gelijkwaardige producten, maar ook keuze van een juiste dosering, rekening houdend met de pathofysiologische status van de patiënt, de dynamiek van de pathologie van de onderhavige ziekte, maar ook gedegen kennis van geneesmiddeleninteracties, al dan niet gewenst. De juiste pil in het juiste mondje, in de juiste dosering dus, en dan even slikken. Meestentijds hebben de moderne geneesmiddelen een voldoende therapeutische breedte, dit is het bereik tussen de minimaal effectieve en toxische dosis. Toch is geneesmiddelentoxiciteit een alledaags probleem. Geschat wordt, dat wel 20% van alle prescripties van geneesmiddelen resulteren in belangrijke ongewenste neveneffecten en bijwerkingen. Daarnaast schat men, dat wel 20-30% van alle ziekenhuisopnamen zoniet geheel dan wel ten dele gerelateerd zijn aan ongewenste effecten van geneesmiddelengebruik. Het belang van het onderwijs in de farmacologie, klinische farmacologie en farmacotherapie binnen Uw opleiding kan derhalve ook niet makkelijk overschat worden, en wordt

volgens velen zeker onderschat. Het zal mij een genoegen zijn mij voor U te mogen inspannen op het gebied van mijn leeropdracht in het kader van uw opleiding.

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur, collegae Hoogleraren. Ik beschouw het als een voorrecht en een eer in uw midden mijn werk te mogen doen op het gebied van mijn leeropdracht aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Toen ik in 1967 de studie aanving in de Faculteit der Geneeskunde, wist ik niet, dat ik zou afstuderen aan de Erasmus Universiteit en later als bijzonder hoogleraar verbonden zou zijn aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Namen veranderen, mensen niet.

Voorzitter en Leden van de Sandoz Research Stichting, in het bijzonder de Hooggeleerde Van Zwieten en Lamberts. Beste Pieter, beste Steven, jullie hebben het initiatief genomen, de mogelijkheden verkend en uiteindelijk de procedure in gang gezet, welke heeft mogen resulteren in dit luisterrijk moment. Zonder jullie steun had ik hier nu niet gestaan. In dit verband mag ook de katalyserende of beter gezegd faciliterende rol van de Zeergeleerde Grunewald niet verzwegen worden. Beste Helmut, jouw beschouwingen over Lipizaners, Prima Ballerina's und das Schrecklichste der Schrecken dass ist der Mensch in seinem Wahn, wanneer je je visie op de universitaire gemeenschap gaf, hebben mij doen inzien, dat theoretisch zekerheden alleen realiteitswaarde krijgen als zij in de praktijk worden gebracht door mensen, met een sterk ontwikkeld vermogen om te relativieren. In mijn aanstellingsovereenkomst met de Sandoz Research Stichting staat geschreven "Dr. Man in 't Veld verplicht zich bij deze aanstelling op geen enkele wijze tot enige wederprestatie jegens de Stichting", maar ook "Het belang van de Stichting bij deze benoeming tot bijzonder hoogleraar bestaat uit het extra aanzien, dat daarmee aan het wetenschappelijk onderzoek (op het gebied der cardiovasculaire farmacotherapie) verbonden wordt". Het zal U hopelijk duidelijk zijn, dat voorzover dat doel vandaag reeds bereikt is, ik mij verplicht voel het bereikte te onderhouden en verder uit te bouwen. Uw morele en materiële steun hierbij, geacht Stichtingsbestuur, wordt mijnerzijds zeer op prijs gesteld.

Voorzitter en Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Sinds 1975 bent u, om het maar onpoëtisch te stellen, mijn broodheer. U heette toen nog Directie en werkte onder toezicht van een Bestuur, nu Raad van Toezicht geheten. Namen veranderen, mensen niet. Als Bestuur van ons ziekenhuis bent u meestal onzichtbaar, doch als er reële problemen te bespreken zijn, is onze ervaring, toch steeds zeer bereikbaar. Uw beleidsvoornemen om samen met het Bestuur van Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen het patiëntgebonden onderzoek verder te verbeteren en te stimuleren is de afgelopen jaren reeds ten dele in de praktijk gebracht. Uw recente voornemen te willen komen tot stichting van een speciale facilitaire afdeling voor Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek waar klinische onderzoekers kunnen worden opgeleid, de samenwerking tussen verschillende richtingen van patiëntgebonden onderzoek wordt gestimuleerd en de kwaliteit, efficiëntie en veiligheid van het onderzoek kunnen worden verbeterd, getuigt van visie. Zeer veel patiëntgebonden onderzoek is klinisch farmacologisch van aard en farmacotherapeutisch georiënteerd. Ik hoop aan het verder gestalte geven van uw belangrijke initiatief mijn bijdrage te mogen leveren.

Leden van het Cardiovasculaire Instituut voor Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek i.o. De bij mijn aanstelling gerealiseerde formele relatie van de bijzondere leerstoel cardiovasculaire farmacotherapie met de Instituten Cardiologie, Farmacologie en Interne Geneeskunde I, door mij lid te maken van uw vakgroepen, symboliseert het brugfunctiekarakter verbonden aan mijn positie. Ik heb daaraan de consequentie verbonden mij in te spannen om de oprichting van het Cardiovasculaire Onderzoeksinstituut nader vorm te geven. Ik stel mij veel voor van de samenwerking met U in de komende jaren, teneinde samen met U de verdere ontwikkeling van de cardiovasculaire farmacotherapie in Rotterdam de allerbeste kansen te geven. De daadwerkelijke steun van de Besturen van Ziekenhuis en Faculteit zullen hierbij echter onontbeerlijk zijn en wij rekenen daar ook op. Wij kunnen als vakbroeders pogen zorg te dragen voor profilering, efficiëntie en kwaliteit van het onderzoek. Voor het instandhouden hiervan is bescherming van een minimaal kritische massa noodzakelijk, welke door middel van meerjarenplannen budgettair veilig dient te worden gesteld. Enige bestuurlijke autonomie, even slikken, van het

Onderzoeksinstituut dient de voorwaarden te creëren om voldoende flexibel te kunnen reageren op nieuwe ontwikkelingen, welke zich, met name op het gebied der farmacotherapie, dankzij de niet aflatende innovatieve activiteiten der farmaceutische industrie, vaak onverwacht aankondigen. Slechts dan zullen wij ons kunnen ontwikkelen tot een betrouwbare, gerespecteerde, volwaardige en daardoor gewaardeerde partner van de farmaceutische industrie. Een partnership waar beide partners niet buiten kunnen. Dit alles echter met behoud van een eigen identiteit en verantwoordelijkheid van beide partners, maar met een gemeenschappelijk doel: verbetering van de zorg voor de zieke mens. Geen farmacotherapie zonder geneesmiddelen. Geen klinische farmacologie zonder clinici. Maar geen farmacologie zonder farmaca, waarvan nog steeds meer dan 95% afkomstig is van de farmaceutische industrie en niet van de universiteit. Even slikken.

Rest mij nog hen te noemen in een woord van respect, waardering en dank, die gediend hebben in het proces, waarin ik in de achterliggende jaren ben gegroeid tot het niveau waarop het mogelijk kan worden gemaakt een ambt als dit te gaan bekleden: mijn leermeester, ouders en gezin. Hooggeleerde Schalekamp, beste Maarten. Bloeddruk, hartminuutvolume, nierdoorbloeding, plasmavolume en plasmarenine brachten je als lector naar de Erasmus Universiteit in 1974. Vandaag ben je afdelingshoofd, instituutsbeheerder en opleider in de Interne Geneeskunde. Namen veranderen, mensen niet. Je begon met lege handen, nu voer je een groep van meer dan 80 mensen aan. Nu wordt je geboeid door vragen over de plaats waar angiotensine wordt gevormd, wat is de betekenis van, voor insiders, inactief renine "met de open flap" en welke rol speelt renine in het proces van de microvasculaire angiopathie bij diabetes mellitus. Je huidige werk met renine-inhibitoren kan niet beter illustreren dan welk ander voorbeeld ook, dat de klinische ontwikkeling van echt nieuwe geneesmiddelen met zeer specifieke aangrijpingspunten hand in hand gaat met betere kennis van en inzicht in de pathofysiologie van ziekteprocessen. Dit vormt de basis voor nieuwe farmacotherapieën en is daarmee het wetenschappelijke hart van de klinische farmacologie. Voor een belangrijk deel hebben jij en je medewerkers, Boomsma, Derkx, Van den Meiracker en Wenting de afgelopen jaren het Nederlandse gezicht bepaald binnen de internationale hypertensiewereld. Naast

jou en mijzelf als leden van de wetenschappelijke raden van respectievelijk de International en European Society of Hypertension zijn vandaag ook de Presidenten van deze wetenschappelijke verenigingen aanwezig, de hooggeleerde Van Zwieten en Birkenhäger. Hun aanwezigheid beschouw ik niet alleen als een eer voor mijzelf, maar veeleer als een ode aan jou, mijn leermeester.

Tenslotte, dank aan mijn ouders, die mij belangeloos inzicht hielpen te verwerven in de zin van dit leven. Dank aan mijn vrouw en kinderen, die mij op liefdevolle wijze steeds weer bijstaan dit inzicht tot een uitzicht te maken.

Ik dank U allen voor Uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Een literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar.