

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/29846>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-19 and may be subject to change.

# Zeg het met bloemen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. R.F.J.M. LAAN

Radboud Universiteit Nijmegen



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. R.F.J.M. LAAN



De methode van werken die bekend staat als 'evidence based medicine' is niet meer weg te denken uit de medische praktijk en het medisch onderwijs. Sommigen staan een alternatieve benadering voor. Zij bepleiten meer aandacht in onderwijs en praktijk voor de ontstaanswijzen van ziekten. De term

die daarbij gebruikt wordt is 'mechanism based medicine'. In zijn inaugurele rede analyseert prof.dr. Roland Laan in hoeverre beide benaderingen passen in het zogenaamde CanMEDS systeem. Dit systeem is een competentieprofiel voor artsen aan de hand van zeven rollen, dat ook in Nederland in toenemende mate wordt gebruikt. Tevens licht Laan, aan de hand van voorbeelden uit de reumatologie, toe op welke wijze beide benaderingen complementair kunnen zijn.

Prof. dr. Roland Laan (1958) aanvaardt met deze rede het ambt van hoogleraar Reumatologie en Medisch Onderwijs. De leerstoel is ondergebracht bij de afdeling Reumatische Ziekten, waarvan hij sinds 2003 plaatsvervangend hoofd is. Zijn onderzoek richt zich op aandoeningen van het bewegingsapparaat bij ouderen. Sinds 2001 is hij aan de Radboud Universiteit curriculumcoördinator van de studie Geneeskunde en voorzitter van het onderwijsmanagementteam.

ZEG HET MET BLOEMEN.  
OVER REUMATOLOGIE EN MEDISCH ONDERWIJS

**Zeg het met bloemen.**

Over reumatologie en medisch onderwijs

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Reumatologie en Medisch Onderwijs aan de Radboud Universiteit Nijmegen/ UMC St Radboud op donderdag 2 november 2006*

**door prof. dr. R.F.J.M. Laan**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 90-9021267-1

© Prof. dr. R.F.J.M. Laan, Nijmegen, 2006

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,*

Vandaag aanvaard ik door het uitspreken van deze rede het ambt van hoogleraar aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud. De formulering van mijn leeropdracht wijkt af van hetgeen gebruikelijk is, omdat deze melding maakt van zowel reumatologie als medisch onderwijs. Veel collega's en andere belangstellenden hebben mij al gevraagd hoe ik met de door hen veronderstelde spagaat denk om te gaan. Zij zien vooral het gevaar dat aandacht voor reumatologie ten koste zal gaan van die voor medisch onderwijs en vice versa. Vandaag zal ik proberen te schetsen hoe ervaringen vanuit de reumatologie invloed kunnen hebben op het denken over medisch onderwijs. De bespiegelingen hebben betrekking op een discussie die zich voordeed bij de voorbereiding van de huidige aanpassingen in het curriculum geneeskunde. De twee centrale begrippen daarbij zijn 'evidence based medicine' enerzijds en 'mechanism based medicine' anderzijds. Maar daarover straks meer.

#### ZEG HET MET BLOEMEN

De constructie van een curriculum moet gebaseerd zijn op een duidelijke omschrijving van hetgeen door het volgen van de opleiding bereikt moet worden. Voor de Nederlandse artsopleiding liggen de eindtermen vast in het Raamplan dat voor het laatst in 2001 geactualiseerd werd. (Metz et al, 2001) Voor de vervolgoopleidingen zijn in 2004 door het centraal college medische specialismen algemene competenties vastgelegd. Het begrip competentie verwijst hier naar het vermogen om als medicus een professionele activiteit in een specifieke, authentieke context adequaat uit te voeren en wel door geïntegreerde aanwezigheid van kennis, vaardigheden en attitude. Het centraal college heeft bij zijn besluit uit 2004 aansluiting gezocht bij de systematiek die eerder door The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada is ontwikkeld en die bekend is komen te staan als het CanMEDS-competentieprofiel. (Frank, 2005) Momenteel wordt onderzocht of dit systeem ook kan worden gehanteerd bij de voorziene tweede herziening van het Raamplan. In CanMEDS worden zeven rollen onderscheiden die door het centraal college niet als rollen maar als te onderscheiden competentiegebieden zijn weergegeven. In het CanMEDS-systeem gaat het om zeven elkaar overlappende rollen waarbij de rol als 'medical expert' de centrale integrerende rol vertegenwoordigt. Het centraal college spreekt over het competentiegebied medisch handelen. De overige zes rollen uit CanMEDS met de overeenkomende competentiegebieden in het Nederlandse systeem zijn 'communicator' (communicatie), 'collaborator' (samenwerken), 'manager' (organisatie), 'health advocate' (maatschappelijk handelen), 'scholar' (kennis en wetenschap) en 'professional' (professionaliteit). De overlap tussen de verschillende rollen en de centrale integrerende betekenis van de rol als medisch expert wordt uit-

gedrukt in het officiële CanMEDS diagram waarin gemakkelijk een bloem herkenbaar is. In het hart van de bloem is de rol van medisch expert weergegeven. De zes andere rollen overlappen daar voor een deel mee en vormen in het diagram de kroonbladeren. Het CanMEDS-systeem is een poging om antwoord te geven op de vraag welke competenties medici zouden moeten bezitten om adequaat te kunnen blijven functioneren in veranderende omstandigheden. Denkt u daarbij aan de enorme uitbreiding van medische kennis en mogelijkheden, aan de grotere beschikbaarheid van informatiesystemen en aan de veranderende eisen vanuit de maatschappij.

De eerste beschrijving van het CanMEDS-systeem dateert uit 1996 en is daarna in 2005 herzien. Bij die herziening is meer nadruk gelegd op de overlap tussen de verschillende rollen en op de centrale en integrerende rol van medisch expert. Het is natuurlijk ook deze rol die typisch is voor artsen en hen onderscheidt van andere professionals. De rol van medisch expert wordt gekarakteriseerd met zes kerncompetenties. Artsen zijn als medisch expert in staat om:

- 1 als arts alle andere rollen te integreren om daardoor optimale, ethisch verantwoorde en op de patiënt toegesneden zorg te leveren;
- 2 voor hun praktijk relevante kennis, vaardigheden en attitudes te ontwikkelen en onderhouden, en daarbij bijdragen uit verschillende wetenschapsgebieden te integreren;
- 3 een complete en toegesneden beoordeling van klinische problematiek uit te voeren;
- 4 preventieve en therapeutische interventies effectief in te zetten;
- 5 diagnostische en therapeutische ingrepen bekwaam en gepast uit te voeren;
- 6 de grenzen van de eigen deskundigheid te erkennen en andere professionals op de juiste wijze bij de zorg voor een patiënt in te schakelen.

Ieder van deze kerncompetenties is in CanMEDS verder uitgewerkt met wat wordt aangeduid als ‘enabling competencies’. Het zijn deze afgeleide competenties die het mogelijk maken aan de kerncompetentie te voldoen. Als één van de afgeleide competenties bij de hierboven als tweede genoemde kerncompetentie formuleert CanMEDS: “De arts moet in staat zijn bij te dragen aan verbetering van de kwaliteit van zorg en van patiëntveiligheid en daarbij het best beschikbare bewijs en de voorbeelden van beste handelwijzen in zijn eigen handelen integreren”. Hier kondigt zich de overstap aan naar het reeds in de inleiding van deze rede aangekondigde begrip ‘evidence based medicine’. Het is op zich opmerkelijk dat dit begrip als zodanig niet voorkomt in één van de kerncompetenties of de daarbij horende afgeleide competenties. In de rol van ‘scholar’, wat ik hier maar vertaal als academicus, wordt het begrip echter wel genoemd als element in de karakterisering van de rol en komen de verschillende stappen die voor

het beoefenen van evidence based medicine belangrijk zijn, ook nadrukkelijk terug in de afgeleide competenties.

#### EVIDENCE BASED MEDICINE

Wat is dan ‘evidence based medicine’? De term is in 1992 geïntroduceerd vanuit McMaster University en aanvankelijk gepositioneerd als een nieuwe benadering in het medisch onderwijs (Evidence Based Medicine Working Group, 1992). Inmiddels is het begrip niet meer weg te denken uit de geneeskundige praktijk zoals ook mag blijken uit de omarming van de onderdelen ervan in CanMEDS. Evidence based medicine is een methode die gericht is op het in individuele casus nemen van medische besluiten waarbij het best beschikbare bewijs uit wetenschappelijk onderzoek, de eigen klinische expertise, de voorkeuren en verwachtingen van de patiënt én de specifieke context van de casus worden geïntegreerd. De methode bestaat in essentie uit vier achtereenvolgende stappen: (Straus et al, 2005)

- 1 het omzetten van het praktijkprobleem in een beantwoordbare vraag;
- 2 het zoeken naar het best beschikbare bewijs in relatie tot de vraag;
- 3 het kritisch beoordelen van dat bewijs in termen van validiteit, belang en toepasbaarheid;
- 4 het integreren met de eigen klinische expertise, de inbreng van de patiënt en de specifieke context van de casus.

Alhoewel deze methode brede erkenning heeft gekregen, is er ook veel kritiek gekomen. De in mijn ogen belangrijkste kritiek is wel dat toepassing van de drie eerst genoemde stappen leidt tot het vaststellen van protocollen voor specifieke patiëntengroepen die vervolgens zonder de vierde stap in de praktijk worden toegepast. De eerlijkheid gebiedt om vast te stellen dat de leerboeken over evidence based medicine ook vooral instrumenten bieden om de drie eerste stappen te leren. Die stappen krijgen daardoor ook veel meer nadruk dan de laatste toch zo wezenlijke en veel moeilijker te leren stap.

#### MECHANISM BASED MEDICINE

Bij de discussies over de plannen voor invoering van de bachelor/master-structuur bij de studie geneeskunde in Nijmegen, is vanuit de biomedische wetenschappen aandacht gevraagd voor het concept van ‘mechanism based medicine’. Anders dan het geval is bij ‘evidence based medicine’ is hier géén sprake van een algemeen aanvaard begrip. Gevolg daarvan is onduidelijkheid over de definitie. De onderwijscommissie van ons cluster biomedische wetenschappen en extramurale geneeskunde verstaat onder mechanism based medicine “medisch handelen dat op grond van kennis van fysiologische en pathofysiologische mechanismen geacht wordt effectief te kunnen zijn”. Naar analogie van de eerder besproken definitie van ‘evidence based medicine’ kan een

alternatieve definitie worden gegeven. Mechanism based medicine zou dan een methode zijn die gericht is op het in individuele casus nemen van medische besluiten waarbij kennis van pathogenetische mechanismen, de eigen klinische expertise, de voorkeuren en verwachtingen van de patiënt én de specifieke context van de casus worden geïntegreerd. Eerder hebben we gezien dat de bij 'evidence based medicine' behorende stappen belangrijke elementen zijn bij de karakterisering van de rol van de arts als academicus. De vraag is nu of ook elementen uit 'mechanism based medicine' zijn terug te vinden in de CanMEDS-profielen. In de rol als medisch expert wordt in ieder geval melding gemaakt van het toepassen van kennis uit fundamentele biomedische wetenschappen. Een nadere uitwerking blijft echter achterwege en ook in de kerncompetenties en afgeleide competenties van de rol als academicus wordt niet specifiek verwezen naar het toepassen van kennis over pathogenetische mechanismen.

#### TEGENSTELLING TUSSEN EVIDENCE EN MECHANISM BASED MEDICINE?

De vraag dringt zich dus op of, en zo ja in hoeverre, kennis van de basisvakken en de pathofysiologische mechanismen een rol speelt in het medisch handelen en het medisch onderwijs. Uit onderzoek naar de ontwikkeling van het klinisch redeneren is eerder gebleken dat de mate waarin basiskennis bewust gebruikt wordt bij klinisch redeneren afneemt naarmate de ervaring van de betrokkene groter is. (Patel et al, 1989a) Daaruit kan overigens niet de conclusie worden getrokken dat onderwijs in die disciplines niet bijdraagt aan het latere klinisch redeneren. Schmidt en Boshuizen stellen dat biomedische kennis door klinisch onderwijs ingekapseld en geïntegreerd wordt met klinische kennis. Vooral in het geval van moeilijke casus neemt dan ook de expert weer zijn toevlucht tot onderliggende biomedische kennis. (Schmidt et al, 1992) Aan de andere kant wijzen Patel en anderen erop dat die geëxpliciteerde biomedische verklaringen in moeilijke casus vaak misconcepties met betrekking tot de basisvakken verraden. Zij vragen aandacht voor een heel andere functie van onderwijs in de basiswetenschappen. Veel meer dan de klinische wetenschappen bieden de basisvakken in hun optiek training in het onderling met elkaar verbinden en daarmee verklaren van uiteenlopende verschijnselen. Het zou met name het verwerven van die vaardigheid zijn die systematisch onderwijs in de basisvakken in medische opleidingen zou rechtvaardigen. (Patel et al, 1989b) Hoe het ook zij, een nadere bestudering van de eerste stap in het proces van 'evidence based medicine' laat zien dat deze methode op zich reeds expliciet ruimte biedt aan het integreren van pathofysiologische kennis in het medisch handelen. Mechanism based medicine wordt dan een aspect van 'evidence based medicine'. De eerste stap in 'evidence based medicine' betreft het stellen van relevante, beantwoordbare vragen. Daarbij worden twee typen vragen onderscheiden: achtergrondvragen en voorgrondvragen. Achtergrondvragen betreffen het hoe, wat, wie, waarom en wanneer

van ziekten en verschijnselen waarmee de arts wordt geconfronteerd. Het gaat daarbij om algemene kennis uit de verschillende voor de geneeskunde relevante wetenschapsgebieden. Voorgrondvragen hebben direct betrekking op het medisch handelen in een specifieke casus met de eigen context. Beide typen vragen spelen hun eigen rol. Ik zal proberen dat te illustreren met enkele voorbeelden uit de reumatologie. U zult mij ervoor willen verontschuldigen dat ik daarbij, bij deze gelegenheid, vooral gebruik maak van de bijdragen die door onze afdeling reumatologie aan de ontwikkeling van het vakgebied zijn geleverd.

#### OSTEOPOROSE BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCH GEWRICHTSREUMA

Een van de prototypische activiteiten van reumatologen is het begeleiden van patiënten met reumatoïde artritis of chronisch gewrichtsreuma. Deze ziekte kenmerkt zich enerzijds door een chronisch ontstekingsproces van de gewrichten en anderzijds door het optreden van ziekteverschijnselen buiten de gewrichten. Eén van die zogenaamde extra-artculaire verschijnselen is het optreden van osteoporose of botontkalking. Gelukkig zijn de mogelijkheden om patiënten met chronisch gewrichtsreuma goed te behandelen de afgelopen twee decennia enorm toegenomen. Toch is het nog steeds niet zeldzaam dat ergens in het beloop van de ziekte de vraag aan de orde komt of een behandeling met prednison gestart moet worden.

Ik stel u graag voor aan de volgende patiënte. Zij is 63 jaar en heeft sinds vijf jaar reumatoïde artritis. De ziekte is aanvankelijk redelijk onder controle geweest door behandeling met een maximale dosis methotrexaat, maar de laatste maanden heeft zij toch duidelijk meer last gekregen. Er zijn ontstekingsverschijnselen in de kleine hand- en voetgewrichten, in de polsen, de enkels en de knieën. Door deze ziekteverschijnselen kan zij minder goed functioneren. Het lopen doet pijn en zij heeft haar activiteiten als oppas voor de twee kleinkinderen voorlopig stop moeten zetten. In het gesprek geeft aan dat zij aan het einde van haar latijn is. Zij heeft echt behoefte aan een behandeling die snel verbetering zal brengen. De behandelend reumatoloog oppert een behandeling met prednison. Daar schrikt zij van omdat zij al vaak heeft gehoord over de mogelijke bijwerkingen van dit middel. Zij is vooral bang voor het mogelijk optreden van osteoporose.

Deze korte casusschets kan aanleiding geven tot het stellen van een lange reeks vragen, die ieder betekenis hebben voor het verdere medisch handelen in deze casus. Ik bespreek achtereenvolgens een aantal vragen en de antwoorden die daarbij horen.

#### ACHTERGRONDVRAGEN

De casus betreft een vrouw met reumatoïde artritis die mogelijk behandeld gaat worden met prednison en zich zorgen maakt over het eventueel optreden van osteoporose. We



hebben al gezien dat osteoporose één van de extra-articulaire verschijnselen van chronisch gewrichtsreuma is. Een eerste vraag zou kunnen zijn: hoe komt dat? In 1993 publiceerden wij de resultaten van een onderzoek onder 97 patiënten met reumatoïde artritis (Laan et al, 1993a). Wij gingen na welke factoren, na correctie voor leeftijd en geslacht, vooral invloed hebben op de botdichtheid van deze patiënten. Zoals verwacht was het aantal patiënten met lage botdichtheid duidelijk groter dan voor leeftijd en geslacht verwacht zou mogen worden. Vooral patiënten met een lange ziekteduur, met een hoge recente ziekteactiviteit en met relatief veel functionele beperkingen bleken een lage botdichtheid te hebben. Gebruik van prednison was in deze studie niet significant geassocieerd met een lage botdichtheid. Een effect van prednison kon echter niet worden uitgesloten omdat het aantal prednison gebruikende patiënten klein was. In 2001 publiceerden wij opnieuw over deze groep patiënten (Kroot et al, 2001). Anders dan in 1993 konden we nu laten zien hoe de botdichtheid verandert tijdens het beloop van de reumatoïde artritis. In de totale groep was het botverlies in ruim acht jaar geringer dan op grond van het ouder worden van de patiënten zou mogen worden verwacht. Wel bleek, vooral bij postmenopauzale vrouwen, het botverlies groter bij hoge ziekteactiviteit, bij geringe lichamelijke activiteit én bij actueel gebruik van prednison.

De eerste zojuist behandelde achtergrondvraag had betrekking op alle factoren die zouden kunnen bijdragen aan het ontstaan van osteoporose bij patiënten met reumatoïde artritis. Over de mogelijke invloed van prednison blijven we in onzekerheid, zeker als we ook de overige, nu niet besproken literatuur, bij het antwoord betrekken. Over de rol van ziekteactiviteit en lichamelijke activiteit bestaat veel meer zekerheid. Wellicht, zo kan men veronderstellen, leidt behandeling met prednison tot zulke verbeteringen in de toestand van de patiënt dat de negatieve effecten van prednison op het bot worden gecompenseerd door de gunstige effecten van minder ziekteactiviteit en meer mogelijkheden tot lichamelijke activiteit. Dat leidt dan tot de tweede achtergrondvraag: wat is het effect van behandeling met prednison op ziekteactiviteit, mobiliteit én botdichtheid bij patiënten met actieve reumatoïde artritis?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden zijn gerandomiseerde studies nodig waarbij het lot beslist over de vraag of wel of niet prednison wordt voorgeschreven en waarbij de effecten in de wel en niet behandelde groep met elkaar worden vergeleken. Begin jaren negentig publiceerden wij de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde studie op dit terrein. Wij konden overtuigend laten zien dat zelfs een kortdurende behandeling met een relatief lage dosis prednison tot een duidelijke afname van de botdichtheid in de wervelkolom leidt, ondanks gelijktijdige verbeteringen in de activiteit van de reumatoïde artritis en in de mate van functionele verbeteringen. (Laan et al, 1993b, Van Gestel et al, 1995)

Behandeling met prednison heeft dus een nadelig effect op de botdichtheid, ondanks gelijktijdige verbeteringen in de toestand van de patiënt. Maar veranderingen in botdichtheid betekent nog geen toename van fractuurkans en die fractuurkans is de eigenlijke, klinisch relevante uitkomst. Een patiënt heeft geen last van een lage botdichtheid maar wel als die lage botdichtheid tot een fractuur leidt. Nu is uit veel onderzoek bekend dat een lage botdichtheid geassocieerd is met een toegenomen fractuurkans. Maar bij die onderzoeken zijn prednison gebruikende personen meestal uitgesloten. Dat leidt dan tot de derde achtergrondvraag: hoe is de relatie tussen prednisongebruik en fractuurkans bij prednison gebruikende personen?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, bestudeerden wij de placebogroepen van de onderzoeken waarin de vraag naar de effectiviteit van risedronaat ter voorkoming van osteoporose centraal stond. (Van Staa et al, 2003) Wij konden daarbij postmenopauzale vrouwen vergelijken die wel of juist geen prednison gebruikten. Uit de analyses bleek dat het risico om binnen één jaar een wervelfractuur te krijgen groter was naarmate de botdichtheid lager en de dagelijkse prednisondosis hoger was. Bovendien bleek de relatie tussen de botdichtheid en de fractuurkans beïnvloed te worden door het gebruik van prednison. Bij gelijke botdichtheid hadden postmenopauzale vrouwen die prednison gebruikten een duidelijk hoger risico op een wervelfractuur dan de vrouwen die geen prednison gebruikten.

Ik heb nu drie verschillende achtergrondvragen rondom de gepresenteerde casus met u besproken. De antwoorden zullen de behandelend arts helpen om een goed beeld van de situatie te krijgen waarin de patiënte zich bevindt. Dat inzicht helpt mogelijk ook om de patiënte een goede uitleg te geven over de voor- en nadelen van de behandeling. De gegevens zoals ik ze besproken heb, zijn ook mede aanleiding geweest voor onderzoek naar de onderliggende mechanismen bij de effecten van prednison op het bot. Ik ga daar vandaag niet verder op in, maar de inzichten die daarbij zijn verkregen zullen in de toekomst wellicht leiden tot andere, betere mogelijkheden voor preventie en behandeling.

#### VOORGRONDVRAGEN

Voor nu keer ik graag terug naar de patiënte. Laten we eens aannemen dat, ondanks de zojuist besproken risico's, vanwege de ernst van de aandoening en de daarbij horende klachten, toch besloten wordt tot een behandeling met prednison. Dat leidt natuurlijk tot verdere vragen. Vragen die heel direct de situatie van deze patiënte betreffen. Het gaat dan om zogenaamde voorgrondvragen. Op de eerste plaats wilt de patiënte natuurlijk graag weten hoe groot háár kans op een fractuur is nu zij met prednison behandeld gaat worden. Op die vraag kan inmiddels een redelijk antwoord gegeven worden. Onlangs werden namelijk de resultaten gepubliceerd van een retrospectieve

cohortstudie waarbij gegevens werden gebruikt uit de zogenaamde General Practice Research Database, waarin de gegevens zijn opgenomen van alle door de huisarts in het United Kingdom behandelde patiënten. (Van Staa et al, 2006) De studie richtte zich op het fractuurrisico van alle patiënten die tussen 1987 en 2002 bekend waren met reumatoïde artritis. Het betrof uiteindelijk ruim 30.000 patiënten. Op basis van de resultaten van deze studie kan het fractuurrisico voor onze patiënte, na het verzamelen van nog enkele eenvoudige gegevens, worden geschat. Het vijfjaars risico op een osteoporotische fractuur kan dan gemakkelijk oplopen tot rond de dertien procent.

De tweede vraag van de patiënte zal de preventieve mogelijkheden betreffen: dokter, wat is er aan te doen? De arts moet deze vraag als het ware zodanig vertalen dat een antwoord op basis van het best beschikbare bewijs mogelijk is. Omdat de behandelend arts in dit geval weet dat patiënten met primaire osteoporose, zonder dat sprake is van prednisongebruik, meestal met zogenaamde bisfosfonaten worden behandeld kan de eerste vraag luiden: is behandeling met bisfosfonaten bij prednison gebruikende postmenopauzale vrouwen met reumatoïde artritis effectiever dan geen behandeling bij het voorkomen van fracturen? U ziet dat in deze vraag de situatie van de patiënte zo precies mogelijk is weergegeven. Ook is gekozen voor een klinisch relevante uitkomstmaat: het gaat om het voorkomen van fracturen en niet alleen om bijvoorbeeld het voorkomen van botverlies. Door de vraag op deze manier te stellen wordt bevorderd dat het antwoord ook daadwerkelijk op haar specifieke situatie van toepassing zal zijn. In dit geval zijn er ook voldoende gegevens uit kwalitatief goed onderzoek om de vraag te kunnen beantwoorden. Dat is echter lang niet altijd het geval. In dergelijke omstandigheden moet de vraag minder specifiek worden geherformuleerd en is de arts aangewezen op zijn of haar achtergrondkennis om in te schatten of de resultaten uit onderzoek bij de individuele patiënt van toepassing zijn.

Bij het zoeken naar bewijsmateriaal zal de reumatoloog verschillende artikelen tegenkomen waarin de resultaten van dubbelblinde gerandomiseerde studies naar de effecten van bisfosfonaten in deze categorie patiënten beschreven worden. Bisfosfonaten blijken de daling van de botdichtheid te voorkomen én de incidentie van wervelfracturen te duidelijk verlagen. Voor risedronaat bijvoorbeeld, is een relatieve risicoreductie voor het optreden van wervelfracturen van 70 procent gevonden. (Wallach et al, 2000) Dit effect is zowel bij mannen als postmenopauzale vrouwen waarneembaar en wordt gezien in alle onderzochte diagnosegroepen, waaronder ook reumatoïde artritis.

Bij het lezen van de literatuur zal de arts ook verwijzingen tegenkomen naar andere behandelstrategieën waarbij andere middelen worden ingezet. Uit eerder onderzoek is namelijk gebleken dat behandeling met een actieve vorm van vitamine D ook positieve effecten heeft bij prednison gebruikende patiënten. Deze kennis zou aanleiding

moeten zijn voor een nieuwe voorgrondvraag. Die nadere vraag zou zich dan richten op de vergelijking tussen bisfosfonaten en actief vitamine D.

Inmiddels geeft de literatuur ook een begin van een antwoord op deze vraag. Onlangs werden immers in het gezaghebbende tijdschrift *The New England Journal of Medicine* de resultaten gepubliceerd van een studie die werd ontworpen en uitgevoerd door de werkgroep osteoporose van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (De Nijs et al, 2006). In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij 201 patiënten vonden wij een aanzienlijk verschil tussen alendronaat, een bisfosfonaat, enerzijds en alfacalcidol, een vorm van actief vitamine D, anderzijds. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die vanwege een reumatische aandoening gingen starten met een behandeling met prednison. In de met alendronaat behandelde groep steeg de botdichtheid in de wervelkolom na achttien maanden met gemiddeld 2,1 procent terwijl de botdichtheid in de met alfacalcidol behandelde groep met gemiddeld 1,9 procent afnam. In de toekomst zal uit verder onderzoek moeten blijken of dit verschil zich ook vertaalt in een verschillend effect op de incidentie van wervelfracturen.

#### RATIONELE FARMACOTHERAPIE BIJ REUMATOÏDE ARTRITIS

Dezelfde casus die zojuist aanleiding was om over osteoporose te spreken, is ook reden stil te staan bij de mogelijkheden voor behandeling van reumatoïde artritis. Mijn eerste contact met de reumatologie dateert uit 1985. In de twintig jaren daarna heb ik getuige kunnen zijn van een ware revolutie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. Ik had daarbij het geluk opgeleid te worden in een afdeling die in de frontlinie meedeed bij deze spannende wetenschappelijke ontwikkelingen. De eerste grote stap betrof de introductie van methotrexaat voor de behandeling van reumatoïde artritis. Onze afdeling speelde daar een grote rol door het uitvoeren van studies naar de klinische en radiologische effectiviteit en naar de optimale strategie voor het inzetten van dit middel, al dan niet in combinatie van folaten ter preventie van bijwerkingen. In latere fasen is de afdeling betrokken geweest bij het onderzoek naar de effectiviteit van de zogenaamde tumor necrosis factor (TNF) blokkerende geneesmiddelen, die effectief bleken bij patiënten die met andere middelen niet goed behandeld konden worden. (Van de Putte et al, 2004) Anders dan de ontdekking van de klassieke antireumatica was de ontwikkeling van deze TNF-blokkerende middelen gebaseerd op een toegenomen inzicht in de pathogenese van reumatoïde artritis, waarbinnen TNF een cruciale rol blijkt te spelen. (Feldmann et al., 2004)

Ondanks de toegenomen inzichten en de zeker geboekte therapeutische successen blijft de pathogenese van reumatoïde artritis nog onvolledig begrepen en blijven er patiënten die ook met de moderne geneesmiddelen onvoldoende behandeld kunnen worden. Voortgezet onderzoek naar de onderliggende afwijkingen bij reumatoïde artritis kan wellicht mogelijkheden openen voor geheel nieuwe interventies.

In ons laboratorium voor experimentele reumatologie staat de dendritische cel in het focus van de belangstelling. (Radstake et al, 2005) Dendritische cellen, afkomstig uit het beenmerg, kunnen door verschillende signalen ('danger signals') gestimuleerd worden. De uit die stimulatie voortkomende gerijpte dendritische cellen zijn bij uitstek in staat tot antigeenpresentatie, activatie van T-cellen en productie van velerlei pro-inflammatoire producten, waaronder bijvoorbeeld ook TNF. Deze dendritische cel lijkt mogelijk een belangrijke rol te spelen in het ziekteproces bij reumatoïde artritis. De cellen zijn aanwezig in het synoviale weefsel en de synoviale vloeistof van patiënten met reumatoïde artritis. Dendritische cellen uit het perifere bloed van patiënten met reumatoïde artritis reageren anders dan dergelijke cellen van gezonde personen. Tenslotte lijkt het erop dat het blokkeren van de interactie tussen dendritische cellen en geactiveerde T-cellen de ontstekingsreactie bij patiënten met reumatoïde artritis vermindert. Bij de reactie op de zogenaamde 'danger-signals' en de ontwikkeling van rijpe dendritische cellen, spelen verschillende receptoren een rol. De zogenaamde Toll-like receptoren zijn vooral betrokken bij de reactie op de 'danger signals'. Prikkeling van deze receptoren leidt tot activatie van de T-cellen. In de aanwezigheid van immuuncomplexen worden ook de Fc $\gamma$ -receptoren geprikkeld. Aanvankelijk zijn dat vooral activerende Fc $\gamma$ -receptoren zodat de dendritische cellen verder gestimuleerd worden. In latere fasen van de reactie neemt normaliter het aandeel van remmende Fc $\gamma$ -receptoren toe zodat de ontstekingsreactie geremd wordt. Bij patiënten met reumatoïde artritis zijn er aanwijzingen dat dit systeem gestoord is. Het lijkt erop dat met name de remmende Fc $\gamma$ -receptoren bij patiënten met reumatoïde artritis minder tot expressie komen. Dit zou een, wellicht cruciale, factor kunnen zijn in het chronisch worden van het ontstekingsproces.

Waarom heb ik u kort meegenomen op deze excursie in de wereld van de moleculaire pathologie? Ik ben ervan overtuigd dat dit type research uiteindelijk inzicht zal geven in de pathogenese van chronische inflammatoire aandoeningen en zal leiden tot andere behandelopties, zoals we die nu al in de immunotherapie bij de oncologie zien ontstaan en zoals we dat eerder bij de ontwikkeling van de TNF-blokkerende behandelingen in de reumatologie hebben gezien. Voortgang op deze weg is afhankelijk van de interactie tussen klinici en meer basale wetenschappers en dat vergt dat een aantal klinici zich speciaal op deze gebieden bekwaamt. Als, door gebrek aan kennis van de basiswetenschappen, dokters zich bij de confrontatie met moeilijk te behandelen patiënten niet de juiste achtergrondvragen stellen, betekent dat naar mijn stellige overtuiging een ernstige belemmering voor de voortgang van dit type onderzoek. Voor het medisch onderwijs betekent het dat studenten geneeskunde vertrouwd moeten worden met de basale concepten en kennis moeten maken met de terminologie. Studenten met een specifieke affiniteit voor dit type research kunnen dan worden gestimuleerd om deze

weg in te slaan. De ervaringen binnen onze afdeling in de laatste jaren laten zien dat zo'n interactie tussen kliniek en laboratorium ook heel succesvol kan zijn.

#### KLINIMETRIE

Het kunnen stellen van de juiste achtergrondvragen is ook aan de orde op een heel ander gebied. Wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van behandelmethoden bij welk type aandoening dan ook veronderstelt dat het effect valide en betrouwbaar meetbaar is. De wijze waarop de ziekteactiviteit wordt gemeten moet bruikbaar zijn in de dagelijkse praktijk, besluiten van de behandelend arts kunnen ondersteunen en het mogelijk maken een uitspraak te doen over de mate waarin een patiënt op de behandeling reageert. De effectmaat moet ook op de korte en langere termijn relevant zijn voor de patiënt. Studenten geneeskunde moeten zich veel meer dan nu het geval is verdiepen in de specifieke problemen die zich hierbij kunnen voordoen. Alleen dan zullen zij in staat zijn de literatuur zelfstandig kritisch te beoordelen.

Goede klinimetrie is niet alleen nodig voor onderzoek naar de effectiviteit van middelen. Dergelijke instrumenten zijn ook essentieel bij meer basaal wetenschappelijk onderzoek waarbij materiaal van patiënten betrokken is. Bijna altijd is het dan nodig valide uitspraken te kunnen doen over de mate van activiteit van het ontstekingsproces op het moment van onderzoek. Het maakt eens te meer duidelijk dat voor onderzoek op het kruispunt van laboratorium en kliniek de expertise van meerdere partijen bijeen moet worden gebracht.

De ontwikkeling van klinimetrie bij onder andere reumatoïde artritis is een speerpunt van de afdeling. De hier ontwikkelde samengestelde 'disease activity score' heeft wereldwijd erkenning gevonden. (Van der Heijde et al, 1990) De op deze score gebaseerde responscriteria zijn door de Europese reumatologie vereniging geadopteerd en worden ook in de dagelijkse praktijk toegepast, onder andere bij de indicatiestelling voor en follow-up van behandeling met TNF-blokkerende behandelingen. (van Gestel et al, 1996) Ook hier is het einde van de ontwikkelingen nog niet bereikt. Een van de aandachtspunten de komende jaren zal zijn om het effect van leeftijd, geslacht, ziekte-duur en co-morbiditeit op deze maten verder te bestuderen.

#### NOGMAALS EVIDENCE BASED MEDICINE

Aan de hand van drie voorbeelden uit de reumatologie heb ik getracht het belang van achtergrondvragen voor het medisch handelen te illustreren. In het geval van osteoporose bij patiënten met reumatoïde artritis ging het om relevante kennis van de mechanismen die aan het ontstaan van osteoporose en aan de hoogte van de fractuurkans bijdragen. Bij de rationele behandeling van reumatoïde artritis om diepgaande kennis van de onderliggende moleculaire mechanismen van chronische ontsteking op

grond waarvan nieuwe ontwikkelingen gestimuleerd kunnen worden. Bij de klinimetrie tenslotte om het belang van kennis van de uitkomstmaten, zowel voor de beoordeling van onderzoek naar de effectiviteit van behandelingen als van de uitkomsten van meer basale research. Wij moeten erkennen dat het medisch handelen bijna nooit direct gebaseerd is op kennis van de pathofysiologie, laat staan dat medisch handelen op grond van kennis van fysiologische en pathofysiologische mechanismen alleen geacht kan worden effectief te zijn. Mijn pleidooi is daarom om evidence based medicine in zijn volle omvang toe te passen en te onderwijzen en daarbij de achtergrondvragen niet te vergeten.

Mijneer de rector magnificus, dames en heren,

Ik kom nu toe aan een kort tweede deel van mijn rede. Een belangrijk aspect van mijn taken in de komende jaren zal zijn om mede leiding te geven aan de verdere ontwikkeling van het Nijmeegse geneeskundeonderwijs.

#### INVOERING BACHELOR/MASTER-STRUCTUUR

In mei 2005 heeft de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud besloten tot invoering van de bachelor/master-structuur bij de studie geneeskunde. Daarmee voegde deze studie zich als laatste in de rij van de Nijmeegse academische opleidingen. Het moge zo zijn dat wij lokaal wat achterlopen, landelijk gesproken horen wij ook op dit punt bij de kopgroep. Na Groningen zijn wij, samen met de Vrije Universiteit, de tweede universiteit die een bachelor geneeskunde aanbieden. Inmiddels zijn dit studiejaar Maastricht en Utrecht ook gestart en zullen de resterende universiteiten waarschijnlijk spoedig volgen. In dat landelijk perspectief is het aardig op te merken dat de betrokken opleidingen er ook zonder een formeel traject in geslaagd zijn gezamenlijke eindtermen voor de bachelor te formuleren die inmiddels door de beoordelende visitatiecommissie als pendant van het Raamplan worden beschouwd.

De invoering van de bachelor/master-structuur bij geneeskunde is voorbereid door een stuurgroep die in maart 2005, binnen een jaar, een rapport heeft uitgebracht met als titel *Competente student, competente arts*. Dit rapport waaraan ik als voorzitter heb mogen meewerken vormt het kader voor de hierboven genoemde taak om leiding geven aan de verdere ontwikkeling en innovatie van de initiële opleiding tot arts. Ik stel vast dat de overschakeling naar de bachelor/master-structuur in Nijmegen is aangegepen om een aantal verbeteringen in de opleiding door te voeren en in te spelen op de ontwikkelingen in het medisch opleidingscontinuüm. In september 2005 zijn de eerste studenten begonnen met de bacheloropleiding geneeskunde. In 2011 zullen de eerste van hen hun masteropleiding afronden. Of de invoering van het nieuwe curriculum een succes wordt hangt vooral af van de vraag in hoeverre het UMC erin slaagt de in de rapportage van de stuurgroep genoemde innovaties te realiseren. Ik zal er het mijne aan doen om dat voor elkaar te brengen.

In de bacheloropleiding betreft de belangrijkste innovatie de medisch-professionele vorming van de studenten. De basis daarvoor wordt gelegd in vier nieuw ontwikkelde blokken, die bekend staan als medisch-professionele vorming één tot en met vier, in de bestaande verpleegstage en het eveneens bestaande praktisch klinisch onderwijs én in het nieuw ontwikkelde blokoverstijgend onderwijs. Ook wordt de toetsing van medisch-professioneel gedrag geïntensiveerd, onder andere door de introductie van een portfolio binnen de bacheloropleiding en het daaraan gekoppelde jaarlijkse voortgangsgesprek met de docent-mentor. Ik kan de verleiding niet weerstaan om hier melding te maken van een eerste succes: blijkens de voortgangstoets is de kennis bij onze eerste jaarsstudenten over aspecten van 'evidence based medicine' spectaculair gestegen.

De masteropleiding zal worden gekenmerkt door episoden. Iedere episode zal bestaan uit één of enkele co-assistentenschappen en uit daarmee inhoudelijk samenhangend zogenaamd centraal klinisch onderwijs. Dit centraal klinisch onderwijs wordt ten behoeve van de masteropleiding ontwikkeld. Een belangrijk thema zal daarbij de integratie van basisdisciplines met klinische vakken zijn.

- 1 Voor het geheel van de opleiding tot basisarts wil ik op deze plaats graag de volgende accenten leggen. Zij mogen beschouwd worden als doelen die ik uiterlijk in 2011 wil hebben gerealiseerd.
- 2 Nijmeegse studenten geneeskunde hebben geleerd zelf verantwoordelijkheid te nemen voor hun leerproces. Zij zijn gestimuleerd door betrokken, enthousiaste en inhoudelijk én onderwijskundig deskundige docenten, die als professional goede rolmodellen zijn voor de studenten en heldere eisen stellen.
- 3 Docenten binnen het Nijmeegse curriculum ervaren hun onderwijstaak als een wezenlijk onderdeel van hun functie en zij voelen zich mede-eigenaar van het programma.
- 4 Toekomstige Nijmeegse basisartsen zijn meer dan thans vertrouwd met de principes van 'evidence based medicine' en kunnen deze in concrete situaties toepassen.

Toekomstige Nijmeegse basisartsen zijn meer dan thans vertrouwd met de wetenschappelijke basis van de geneeskunde en met de methoden van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

#### VERTROUWD MET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Eén van de ambities betreft het intensiveren van kennis en vaardigheden op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit gebeurt overigens niet vanuit een veronderstelling dat de wetenschappelijke vorming nu in algemene zin tekort zou schieten. Eerder is het ingegeven door de wens om meer nog dan nu het geval is de jonge aanstaande collega's uit te dagen om na te gaan hoe zij zelf een rol bij de toekomstige

kennisverwerving zouden kunnen spelen. In het eerste deel van mijn rede heb ik aan de hand van de voorbeelden uit de reumatologie reeds stil gestaan bij het belang daarvan. Nu een enkel woord over de wijze waarop dit gerealiseerd kan worden. Ik sta daarbij een tweesporenbeleid voor.

Het eerste spoor richt zich tot alle studenten geneeskunde. In de bacheloropleiding kan meer tijd en aandacht worden gereserveerd voor scholing in de methoden van wetenschappelijk onderzoek. In de vier blokken medisch-professionele vorming krijgt dat reeds enigszins vorm. Maar dat is niet genoeg. De in die blokken verworven kennis en vaardigheden zullen moeten worden toegepast in de tien blokken die gewijd zijn aan de diverse organen en orgaansystemen. Dat vergt een opnieuw doordenken van de inhoud van deze blokken: een proces waar we nu midden in zitten en waar velen bij betrokken zijn. In het derde jaar van de bacheloropleiding is het keuzeonderwijs gesitueerd. Ik bepleit dat iedere student geneeskunde één van die keuzeblokken én het blokoverstijgend onderwijs in het derde jaar besteedt aan het schrijven van een bachelorwerkstuk, bij voorkeur in de vorm van een onderzoeksvoorstel. Een concreet voorstel om dit te bereiken is onlangs in discussie gebracht.

Het tweede spoor richt zich meer speciaal op een kleinere groep studenten. Het gaat om die studenten die de ambitie en capaciteiten hebben om meer de diepte in te gaan. Voor deze studenten zou het mogelijk moeten zijn om de bacheloropleidingen geneeskunde en biomedische wetenschappen te combineren om daarna een vierjarige masteropleiding tot arts-onderzoeker te kunnen volgen. Momenteel wordt onderzocht hoe een dergelijk plan er concreet uit zou kunnen zien en hoe dat dan zou passen binnen de onlangs hiervoor vastgestelde en verruimde wettelijke kaders.

#### EVIDENCE BASED MEDICAL EDUCATION

Leiding geven aan de ontwikkeling van ons onderwijs betekent voor mij ook het stimuleren van het toepassen van inzichten uit wetenschappelijk onderzoek over medisch onderwijs. De faculteit levert grote inspanningen om onderwijs van hoge kwaliteit te leveren en besteedt ook veel aandacht aan het borgen van die kwaliteit. Geregeld staan nieuwe ontwikkelingen op de agenda die gericht zijn op verdere kwaliteitsverbetering en die soms gepaard gaan met grote investeringen. Ik acht het een maatschappelijke plicht dat met name die kostbare innovaties gebaseerd zijn op het best beschikbare bewijs. In voorkomende gevallen moet het UMC St Radboud ook zijn verantwoordelijkheid nemen om bij te dragen aan het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied en daar ondanks de financiële krapte middelen voor vrijmaken. Gelukkig tekent zich het afgelopen jaar ook de bereidheid af dergelijk onderzoek te verrichten, mits dat onderzoek is ingekaderd in de facultaire en universitaire onderzoekstructuren. Inmiddels zijn op dit gebied, in samenwerking met onder andere professor Richard Grol, enkele projecten

gestart binnen het onderzoeksinstituut Centre for Evidence Based Practice van de Radboud Universiteit Nijmegen.

#### NOGMAALS: ZEG HET MET BLOEMEN

Aan het begin van mijn rede heb ik stil gestaan bij de hoofdtitel van deze oratie. Nu, aan het einde ervan, haal ik het thema 'zeg het met bloemen' graag terug bij het uitspreken van enkele woorden van dank.

Ik dank het College van Bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen, de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud en in het bijzonder de decaan van de Faculteit der Medische Wetenschappen, het bestuur van de cluster inwendige specialismen, en de directeur van het Onderwijsinstituut, professor Leo Booi, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Dames en heren studenten. In deze academische plechtigheid wil ik jullie bedanken voor de bijdragen die jullie als groep van actieve studenten steeds opnieuw en over het algemeen met een positieve instelling leveren aan de kwaliteit van ons onderwijs. Ik hoop van harte dat jullie het enthousiasme ervaren dat mede daardoor gelukkig bij veel docenten binnen het UMC voor de onderwijstaak bestaat. Ik hoop ook dat jullie je aangesproken voelen door hetgeen ik vandaag over de reumatologie heb gezegd. Jullie zijn van harte welkom op onze afdeling als je mee wilt werken aan de verdere ontwikkeling van ons prachtige en dynamische vak.

De dubbele leeropdracht, reumatologie én medisch onderwijs, is slechts mogelijk omdat ik op beide terreinen heb mogen profiteren van de wijsheid en ervaring van velen.

Hooggeleerden van de Putte en van Riel, beste Leo en Piet, zeergeleerde Boerbooms, beste Agnes. Jullie hebben mij in 1985 binnen mijn opleiding tot internist laten kennis maken met de reumatologie. Ik heb vast wel eens verteld hoe ik in eerste instantie helemaal niet gecharmeerd was van een zes maanden durende stage op jullie afdeling. De manier waarop jullie met je vak bezig waren en de kunst verstonden anderen daarbij te betrekken heeft mij voor de reumatologie gewonnen. Ik heb er nooit spijt van gehad. Hartelijk dank daarvoor. Een bijzonder woord van dank voor Piet, met wie ik logischerwijs het meest intensief heb samengewerkt en nog samenwerk. Bijna vanaf het begin ben jij betrokken geweest bij mijn medische loopbaan. Ik herinner me nog levendig de dienst die ik ooit als co-assistent interne geneeskunde deed terwijl jij als assistent-internist dienst had. Daarna was je achtereenvolgens mijn chef de clinique, mijn co-promotor en mijn afdelingshoofd. Bedankt voor de ruimte die je me steeds bood om mijn eigen weg te gaan.

Ik blijf nog even in de reumatologie om mijn dank uit te spreken voor de prettige samenwerking die ik steeds heb mogen hebben, ook nu ik feitelijk maar voor de helft van de tijd echt binnen de reumatologie werkzaam ben, met alle collega's binnen de Nijmeegse reumatologie, zowel in het UMC St Radboud als in de St Maartenskliniek: de collega reumatologen, de reumatologen-in-opleiding, de medewerkers in de verschillende onderzoeksprojecten, de medewerkers op de polikliniek, dagbehandeling, verpleegafdeling en de medewerkers op de secretariaten. Hartelijk dank allemaal.

Hooggeleerden Metz, Holdrinet en Stuyt, beste Jaap, Rob en Paul. Jullie zijn mij voorgedaan als leerstoelhouders met een speciale opdracht in het medisch onderwijs. Jullie hebben mij op verschillende wijzen en steeds op een manier die bij jullie karakters paste, de kans gegeven mij in het medisch onderwijs te bekwamen. Jaap, jij hebt mij geïntroduceerd in het praktisch klinisch onderwijs en mij als eerste laten kennis maken met het medisch onderwijs als wetenschappelijke discipline. Paul, jij hebt mij vooral ingevoerd in het belang van de organisatorische kanten van het onderwijs en mij de kans gegeven om als curriculumcoördinator verantwoordelijkheid te dragen voor het Nijmeegs geneeskundeonderwijs. Jaap en Paul, bedankt voor jullie rol. Rob, jij bent de leermeester die mij op dit terrein op een bijzondere manier heeft geïnspireerd en nog inspireert. Je hebt mij destijds niet zonder enige aarzeling, mijn eerste verantwoordelijke onderwijspositie als blokcoördinator bewegingsapparaat gegeven. Later vertrouwde je de ontwikkeling van de start van de klinische opleiding aan mij toe. Het is mijn ambitie om, zij het met een geheel andere persoonlijke stijl, in jouw voetstappen te treden als succesvol herziener van een curriculum. Ik hoop dat we het nog vaak oneens zullen zijn, want discussies met jou scherpen mijn oordeelsvermogen.

Beste collega's in het onderwijsinstituut. Samen vormen jullie een professionele organisatie en samen verzetten jullie veel werk achter de schermen, waarvoor de waardering lang niet altijd expliciet wordt uitgesproken. Vandaag wil ik dat in ieder geval graag doen. Die dank gaat ook uit naar de leden van het onderwijsmanagementteam met wie ik wekelijks zoveel uren samen besteed. Zonder anderen tekort willen doen noem ik vandaag de namen van de ondersteuners over wie ik met trots mag zeggen dat het op verschillende terreinen 'mijn' ondersteuners zijn: Pieter, Liesbeth en Lia, Rik, Sascha en Sanneke, Yvonne, Gemma, Gerda en Diny: dank jullie wel.

Heel in het bijzonder wil ik ook de collega's in de bama-kerngroep noemen: de zeergeleerde heren Bulte, Van de Lisdonk en Van Goor. Beste kameraden, de wekelijkse bijeenkomst van onze 'bende van vier' is voor mij een hoogtepunt in de week, zelfs of misschien wel juist als het niet over de ontwikkeling of implementatie van een van onze plannetjes

gaat. Jan, jij laat keer op keer zien dat je ook als doctorandus zeer geleerd kunt zijn en ik dank jou, Eloy en Harry voor alle inspiratie.

Ik kom tenslotte bij hen die ook zo wel weten hoe belangrijk zij voor mij zijn. Pa en ma, broers en zussen bedankt voor de steun in al die jaren. En dan natuurlijk mijn drie schatten Alexander, Marjolein en Agnes. Jullie beloof ik dat mijn hoogleraarschap niet ten koste van onze kostbare gezamenlijke tijd zal gaan en dat het niet nog drukker zal worden. Ik weet dat jullie trots op me zijn, ik ben het op jullie! Wat hierna komt is voor jullie.

*Ik heb gezegd.*

## NOTEN

- De Nijs RNJ, Jacobs JWJ, Lems WF, et al. 'Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis'. *N Engl J Med* vol 355, p. 675-684, 2006
- Evidence Based Medicine Working Group, 'Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine'. *JAMA* vol 268, p. 2420-2425, 1992
- Feldmann M., Brennan F.M., Williams R.O., Woody J.M., Maini R.N. 'The transfer of a laboratory based hypothesis to a clinically useful therapy: the development of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis'. *Best Pract Res Clin Rheumatol* vol 18, p. 59-80, 2004
- Frank JR. *The CanMEDS 2005 physician competency framework. Better standards. Better physicians. Better care.* The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. Ottawa, 2005
- Kroot EJJ, Nieuwenhuizen MG, De Waal Malefijt MC, van Riel PLCM, Pasker- de Jong PCM, Laan RFJM. 'Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease'. *Arthritis Rheum* vol 44, p. 1254-1260, 2001
- Laan RFJM, Buijs WCAM, Verbeek ALM, Draad MP, Corstens FHM, van de Putte LBA, van Riel PLCM. 'Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity'. *Ann Rheum Dis*, vol 52, p. 21-26, 1993a
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van 't Hof MA, Lemmens JA. 'Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis'. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* vol 119, p.963-968, 1993b
- Metz JCM., Verbeek-Weel AMM., Huisjes HJ. *Raamplan 2001 Artsopleiding. Bijgestelde eindtermen van de artsopleiding.* Mediagroep Nijmegen, 2001
- Patel VL, Evans DA, Groen GJ 'On reconciling basic science and clinical reasoning'. *Teaching and learning in Medicine: An international journal* vol 1, p. 116-121, 1989a
- Patel VL, Evans DA, Groen GJ. 'Biomedical knowledge and clinical reasoning'. In *Cognitive Science in Medicine: Biomedical modelling* (eds DAEvans and VL. Patel). The MIT Press, Cambridge, MA, p. 49-108, 1989b.
- Radstake TRDJ, Van Lieshout AWT, Van Riel PLCM, Van den Berg WB, Adema GJ. 'Dendritic cells, Fc $\gamma$  receptors, and Toll-like receptors: potential allies in the battle against rheumatoid arthritis'. *Ann Rheum Dis* vol 64, p. 1532-1538, 2005
- Schmidt HG and Boshuizen HPA. 'Encapsulation of biomedical knowledge'. In *Advanced Models of Cognition for Medical Training and Practice* (eds DA Evans and VL Patel). NATO ASI. Series F: Computer and System Sciences, Vol 97. Springer Verlag, Heidelberg, Germany, p. 265-282, 1992
- Straus ES, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence Based Medicine. How to Practice and Teach EBM.* Elsevier, Edinburgh, 2005
- Van de Putte L.B.A., Atkins C., Malaise M. 'Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed'. *Ann Rheum Dis* vol 63, p.508-516, 2004
- Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM, et al. 'Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score'. *Ann Rheum Dis* vol 49, p. 916-920, 1990
- Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* vol 34, p. 347-351, 1995
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. 'Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria'. *Arthritis Rheum.* vol 39, p. 34-40, 1996
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. 'Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy'. *Arthritis Rheum* vol 48, p. 3224-9, 2003.
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. 'Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis'. *Arthritis Rheum* vol 54, p. 3104-3112, 2006
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. 'Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy'. *Calcif Tissue Int* vol 67, p.277-285, 2000.