



Hart- en Vaatziekten: Vroeg genezen is voorkomen

1. Inleiding
2. Klinische analyse
3. Ontwikkelingen
 - 3.1 Moleculaire Geneeskunde
 - 3.2 Beeldvormings- en Verwerkingstechnieken
 - 3.3 Regeneratieve Geneeskunde
4. Translationeel onderzoek
5. Industriële bedrijvigheid
6. Waarom Nederland?
7. Conclusies/advies

Bijlage: een schematisch overzicht van de notitie

**Nederlands Platform
voor Hart- en Vaatziektenonderzoek van de
Nederlandse Hartstichting**



1. Inleiding

Toepassing van de door wetenschappelijk onderzoek verworven kennis en innovatieve technologieën hebben in de afgelopen decennia aanzienlijke successen opgeleverd in de strijd tegen hart- en vaatziekten. Voorbeelden zijn de behandeling van het myocardinfarct in het acute stadium en de introductie van stents. Deze ontwikkelingen hebben de acute sterfte aan hart- en vaatziekten significant gereduceerd.

Binnen Nederland zullen hart- en vaatziekten echter in de 21ste eeuw niet verdwijnen, integendeel:

- Alleen al door de **vergrijzing** van de bevolking zal het totale aantal hart- en vaatpatiënten met 45% stijgen naar 1,3 miljoen patiënten in 2020. Er zal een verschuiving plaatsvinden van acute naar chronische vormen, zoals hartfalen.
- Daarnaast zal het aantal hart- en vaatpatiënten nog extra gaan toenemen door **ongezonde voeding** en **overgewicht** (rivm-rapport 'Ons Eten Gemeten').
- In 2000 telde Nederland ongeveer 860.000 hart- en vaatpatiënten, onder wie 400.000 vrouwen. Vooral het aantal vrouwen dat sterft aan coronaire hartziekten, zal toenemen.

Het gevolg van deze ontwikkelingen is een **toename van de zorglast**.

Wereldwijd sterven momenteel 17.000.000 mensen per jaar aan hart- en vaatziekten. Dat is 31% van het totale aantal doden. Ter vergelijking: aan aids sterven per jaar 3.000.000 mensen.

Indien geen actie wordt ondernomen zullen op mondiaal niveau in 2020 hart- en vaatziekten veruit de grootste factor van ziekte- en zorglast zijn (Lopez: Global Burden of Disease rapport).

Deze notitie probeert een aantal wegen binnen het wetenschappelijk onderzoek van hart- en vaatziekten aan te geven, om te komen tot betere diagnostiek en behandelmethoden, ook in preventief opzicht. Alleen langs een dergelijke route is het mogelijk gericht kennis te ontwikkelen om aan de dreigende nieuwe epidemie van hart- en vaatziekten het hoofd te bieden. Het succes van dergelijk onderzoek zal in hoge mate afhangen van de effectiviteit om allerlei vondsten uit het fundamenteel onderzoek te vertalen in klinisch bruikbare toepassingen ("translatie"). Het fundamentele moleculaire (genomica) onderzoek levert steeds meer potentiële targets op voor therapie. Ook het aantal stoffen (farmaca, nutraceutica) met een potentieel gunstige werking groeit snel door de zeer efficiënte moderne synthese en screeningsmethoden. De vertaling van deze resultaten naar de klinische praktijk is nog steeds een beperkende factor in de medische innovatie en zal dus ondersteund moeten worden.

2. Klinische analyse

Sinds de zestiger jaren is de meeste aandacht uitgegaan naar acute, hooggekwalificeerde zorg: coronary care en stroke units, cardiochirurgie, ptca, perifere bypasschirurgie en stenting technieken. Deze op zich belangrijke ontwikkelingen werden ingegeven door concentratie op zogenaamde 'after the event'-care. Desondanks zijn atherosclerotische aandoeningen van de coronairvaten en de cerebrale en perifere arteriën nog steeds verantwoordelijk voor een groot deel van de sterfte en ziekte onder de Nederlandse bevolking. In 2002 was 35% (> 48.000 patiënten) van alle overlijdensgevallen in Nederland het gevolg van hart- en vaatziekten. Aan het nut van alle investeringen kan uiteraard niet getwijfeld worden. Toch is de laatste jaren duidelijk geworden dat verdergaande reductie van morbiditeit en mortaliteit alleen kan komen uit preventie en een geïntegreerde biomedische aanpak.



Preventieve cardiologie staat dan ook in de belangstelling. De afgelopen jaren is de invloed van gezonde voeding en leefstijl op coronaire hartziekten duidelijk geworden. Eveneens blijken preventieve interventies bij postinfarct patiënten invloed te hebben op het sterfte risico. Leefstijl veranderingen en andere vormen van preventieve interventies blijken dan ook steeds meer onderdeel te gaan uitmaken van behandelstrategieën om morbiditeit en mortaliteit te reduceren. Binnen die behandelstrategieën zijn nog veel leemtes die vragen om een adequate preventieve biomedische (inclusief farmacologische) aanpak.

De laatste jaren zijn aan de klassieke risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten zoals roken, hypertensie, overgewicht en een verhoogd cholesterol nieuwe risicofactoren toegevoegd. Dit zijn bijvoorbeeld diabetes mellitus, stoornissen in de stofwisseling van het lipoproteïnemetabolisme, stolling en fibrinolyse. Voor enkele van deze nieuwe risicofactoren is de genese duidelijk. Maar voor de meeste geldt dat zij gecompliceerd zijn wat betreft diagnostiek, genetica en counseling van betrokken patiënt en familieleden. Zo lijdt naar schatting ongeveer 15% van de Nederlandse bevolking aan een of andere lipiden-afwijking, vaak met andere risicofactoren voor atherosclerose, het zogenaamde ‘metabole syndroom’. Om patiënten en hun familieleden optimaal te kunnen behandelen en adviseren is een multidisciplinaire, geïntegreerde research en patiëntenopvang (**translationeel onderzoek**) noodzakelijk. Alleen op die manier kunnen ook de mogelijkheden van onderzoek optimaal benut worden.

De exponentiële toename in kennis over de (patho-)biologie en -fysiologie van de complexe cellulaire processen in de vaatwand maken nieuwe risicostratificaties en therapieën mogelijk. Voorbeelden hiervan zijn remming van thrombusformatie en van celmigratie, alsmede van neo-intima-proliferatie. Daarnaast is de gentherapie in ontwikkeling, zoals genetisch gemodificeerde endotheelcellen op vaatprothesen en interactie met celspecifieke receptoren, die de afgifte van genmateriaal – met als doel genexpressie – mogelijk maakt. Pharmacogenetica moet leiden tot een voor de individuele patiënt geoptimaliseerde risicostratificatie en therapie. In de toekomst worden deze patiënten dan niet overbelast met een combinatie van alle mogelijk effectieve therapie voor iedereen, maar krijgt iedere patiënt een per individu geoptimaliseerde rationele mix aan behandelstrategie.

Voor een effectieve toepassing en evaluatie van combinaties van deze nieuwe pathofysiologische vaatwandconcepten en -therapieën is een **multidisciplinaire en ‘from bench to bedside’ geïntegreerde – dus translationele – benadering** een eerste vereiste.

3. Ontwikkelingen

Vraag voor dit moment is welke wetenschappelijke ontwikkelingen een stimulus behoeven om binnen het hart- en vaatziekten domein de grootste gezondheidswinst voor zowel patiënten als algemene bevolking op te leveren. Met andere woorden welk wetenschappelijk onderzoek legt de basis voor een goede preventie en behandeling bij hart- en vaatziekten?

De belangrijkste ontwikkelingen in het hart- en vaatziektenonderzoek zijn op dit moment

1. de genomics en de snel opkomende proteomics: meer in het algemeen de **moleculaire geneeskunde**
2. de mogelijkheid om vorm en functie van hart en vaten te bepalen met o.a. **beeldvormende technieken**
3. **regeneratieve geneeskunde**



3.1 Moleculaire Geneeskunde

Het betreft ontwikkelingen op het gebied van moleculaire geneeskunde, waaronder genomics, die zullen leiden tot **een toename in de mogelijkheden van diagnostiek en het opstellen van risicoprofielen**. Genomics wordt dan gezien als eerste schakel in de keten van molecuul tot patiënt. Deze schakel omvat de kennis van mutaties en variaties in het DNA die kunnen leiden tot hart- en vaatziekten of tot een verhoogde kans daarop. Daarnaast betreft het eveneens kennis van veranderingen in genexpressie, metabolisme en fysiologie gedurende het pathogene proces. Die veranderingen kunnen dienen als biologische indicatoren voor prognose, diagnose en progressie van de ziekte en als mogelijke targets voor therapeutische interventies.

Nieuwe ontwikkelingen op dit gebied zijn vooral gericht op het opstellen van genetische risicoprofielen door middel van snp-profiling (snp = single nucleotide polymorfismen). Door verbeterde technische mogelijkheden zal deze methode niet alleen op het gebied van fundamenteel onderzoek doorbreken, maar ook binnen de zorg en preventie van hart- en vaatziekten ten behoeve van een betere risicoschatting. Naar verwachting zal snp-profiling van 'susceptibility' genen deel uit kunnen maken van de standaard diagnostiek. Nodig is genetisch epidemiologisch onderzoek om vast te stellen of op deze wijze individuen en patiënten met een verhoogd genetisch risico geïdentificeerd kunnen worden en of dat leidt tot een effectievere preventie en behandeling.

Om de gesignaleerde ontwikkelingen op het gebied van genomics te kunnen realiseren is nodig:

- stimulering van genomics en **genetisch epidemiologisch** onderzoek, gebruikmakend van grote databestanden met goed gefenotypeerde individuen. Samenwerkingsverbanden tussen diverse disciplines op nationaal en Europees niveau zijn daarbij nodig.
- ontwikkeling van farmaca op maat: 'één pil voor de patiënt', gebaseerd op individueel genprofiel (**farmacogenetics**)
- **educatie** van cardiologen inzake de toepassing van de genetica in de dagelijkse praktijk.

Het laatste punt is volledig in lijn met een aantal actiepunten uit de Agenda Medische Biotechnologie 2004 van het Ministerie van VWS.

Uit bovenstaande moge duidelijk zijn dat implementatie van de reeds aanwezige kennis in de dagelijkse praktijk een belangrijk aandachtspunt is. Maar ook andere disciplines zoals proteomica en immunologie spelen een rol bij de verdere ontwikkeling van basale kennis over de processen die leiden tot hart- en vaatziekten. Het betreft kennis van genregulatie en -expressie, biochemische signaalsystemen, (trans)lokalisatie en functie van eiwitten in de cel, celprocessen, orgaanfunctie en -structuur en functie van het organisme als geheel zowel in de normale alsook in de pathologische situatie.

Al deze kennis is essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën voor preventie en therapie.



3.2 Beeldvormings- en Verwerkingstechnieken

Een andere vernieuwende ontwikkeling ligt op het gebied van beeldvormings en -verwerkingstechnieken. Deze hebben het mogelijk gemaakt morfologie en functie van hart en vaten beter in beeld te brengen en te kwantificeren. Het betreft veelal nieuwe methoden zoals IVUS ('intravasculaire ultrasound'), MRI ('magnetic resonance imaging'), CT ('computed tomography'), SPECT ('single-photon emission tomography'), PET ('positron emission tomography'), EBT ('electron beam tomography') en vital en molecular imaging op cel- en orgaaniveau. De technologische ontwikkelingen van deze methoden zijn veelal nog gaande, maar op dit moment behoeft de toepassing op klinische vraagstellingen ten behoeve van diagnostiek grote aandacht. Vooral de **niet-invasieve technieken** zijn veelbelovend en van groot belang. Deze methoden maken het mogelijk door betere screening van presymptomatische individuen **mensen die een groot risico lopen vroegtijdig te identificeren**. Dit zal leiden tot betere mogelijkheden voor preventie en een verschuiving van een diagnostische naar een meer preventieve toepassing ('actieve preventie'). Mogelijk is deze ontwikkeling bovendien een trigger om de vasculaire geneeskunde van de grond te krijgen. Door het non-invasief zichtbaar maken van zowel het hart als ook het gehele vaatstelsel wordt nieuw inzicht verkregen, op basis waarvan gewogen beslissingen genomen kunnen worden ten aanzien van het gehele gezondheidsprofiel van de patiënt. De technieken kunnen ook ingezet worden bij onderzoek naar de effecten van medicamenten of bij de uitvoering van therapeutische ingrepen.

Voorbeelden van potentiële toepassingen zijn:

- Detectie van (preklinische) atherosclerose, met aandacht voor de instabiele plaque en zijn samenstelling speciaal in de coronaire vaten, de arteria carotis en de a. ilicia.
- Een tweede aandachtsgebied is de microcirculatie, met name 'target organ damage'.
- Een mooi voorbeeld van 'vital imaging' is het zichtbaar maken van apoptose (geprogrammeerde celdood) van cardiomyocyten.
- Door moderne labeling en microscopische technieken kan translocatie van eiwitten in de levende cel nu zichtbaar gemaakt worden (molecular imaging en live cell imaging).

Om de toepassing van deze technieken naar klinische vraagstellingen uit te kunnen breiden is nodig:

- **Multidisciplinaire aanpak** door de betrokken klinische en preklinische disciplines.
- Ontwikkeling van **nieuwe radiofarmaca** voor het labelen van diverse biomarkers ten behoeve van de moleculaire nucleaire cardiologie.
- Toepassingsgericht onderzoek naar de **validatie** en **praktische toepassing** van deze nieuwe beeldvormingstechnieken. Op termijn zullen ook de predictieve waarde van deze methoden en de effectiviteit van interventie in personen die op deze wijze geanalyseerd zijn nader bekeken moeten worden met medeneming van een kosten/baten analyse.



3.3 Regeneratieve Geneeskunde

De therapie van cardiovasculaire aandoeningen heeft in de afgelopen eeuw een grote vlucht genomen. Dit betreft ontwikkelingen op het gebied van de interventiecardiologie, chirurgie en nieuwe farmaca. Deze trend zal zich ongetwijfeld voortzetten en leiden tot een verdere optimalisering van de diverse technieken en chirurgische en medicamenteuze behandelmethoden. Daarnaast is te verwachten dat **nieuwe therapeutische methoden ontwikkeld** zullen worden op basis van nieuwe inzichten die door genomics en fysiomics onderzoek verkregen worden.

Voorbeelden van deze nieuwe therapeutische methoden zijn:

- Getherapie. Een relatief gering aantal hart- en vaatziekten wordt veroorzaakt door het verkeerd functioneren van slechts één gen of eiwit. Bij aandoeningen waar dit het geval is maar waarvoor geen effectieve therapie beschikbaar is, kan somatische getherapie een uitkomst bieden. Door lokale toediening van het betreffende gen in een geschikt expressiesysteem, wordt het gewenste eiwit geproduceerd op de juiste plaats en tijd, waardoor de gevolgen van de aandoening voorkomen kunnen worden. Daarnaast kunnen door een beter inzicht in de pathologische processen die tot hart- en vaatziekten leiden, nieuwe targets geïdentificeerd worden voor getherapeutische interventies, waardoor in het ziekteproces ingegrepen kan worden. Te denken valt aan het tijdig halt toeroepen van atherosclerose en restenose en het stimuleren van angiogenese en arteriogenese, de nieuwvorming van bloedvaten in weefsels waarin de bloedcirculatie beperkt is tengevolge van een vaatprobleem (reversed remodeling).
- Celtherapie, het ‘repareren’ van beschadigde vaten en harten door transplantatie van stamcellen. Studies in diermodellen maar ook in patiënten hebben inmiddels aangetoond dat transplantatie van stamcellen of (autologe) skeletspiercellen die de capaciteit bezitten zich te ontwikkelen tot gezonde hartcellen een veelbelovende nieuwe aanpak is bij de behandeling van acuut myocardinfarct en hartfalen.
- Endovasculaire therapie van zowel aorta als carotiden en beenvaten.
- Steunhart en kunsthart
- Kunstvaten (groot, aorta aneurysma, en klein, diabetische voet)
- Nieuwe strategieën ten aanzien van therapietrouw. Hierbij zullen vooral nieuwe technologieën voor de toediening van geneesmiddelen een belangrijke rol gaan spelen.



4 Translationeel onderzoek

Translationeel onderzoek wordt gedefinieerd als onderzoek waarin samengewerkt wordt tussen klinische en niet-klinische onderzoeksgroepen. Resultaten van het basale, inzichtverwervende onderzoek vinden zo hun weg naar de toepassing in de praktijk.

Deze definitie wordt gehanteerd in het rapport 'Onderzoek onderzocht' van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra. In dit rapport zijn onder andere de auteurslijsten van publicaties nagegaan wat betreft informatie over de afdelingen waar de auteurs uit afkomstig zijn. Een interessante bevinding is dat groepen waarvan op het eerste gezicht gedacht wordt dat ze publiceren in meer fundamentele gebieden als celbiologie of fysiologie, juist publiceren in meer klinisch georiënteerde wetenschapsgebieden, zoals cardiovasculair onderzoek. De **samenwerking tussen klinische en niet-klinische groepen** wordt weerspiegeld in deze bevinding. Het benadrukt nog eens hoe effectief het universitaire onderzoek naar hart- en vaatziekten in zwaartepunten en/of instituten georganiseerd is, waarbij zowel klinische als niet-klinische groepen participeren.

Het geeft tevens aan hoe uniek Nederland is door de combinatie van fundamenteel en klinisch onderzoek binnen de Universitair Medische Centra.

Wij realiseren ons dat binnen andere gebieden, zoals de oncologie, het translationeel onderzoek anders gedefinieerd wordt. Voor de eenduidigheid lijkt het ons echter passender aan te sluiten bij de algemeen gehanteerde definitie zoals geformuleerd door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.

Persoonsgebonden stimuleringsprogramma's binnen het veld van hart- en vaatziekten zijn veelal gericht op de wetenschappelijke carrières van klinici. Binnen de Nederlandse Hartstichting is het dr. E. Dekker-programma, waar zowel klinische- als basale onderzoekers ondersteund worden, zeer succesvol. Ongeveer driekwart van de stipendiaten die de hoogste beurs verwierven binnen dit programma, is momenteel hoogleraar. Het dr. E. Dekker-programma stimuleert dan ook diverse opeenvolgende stadia van iemands (klinisch) wetenschappelijke loopbaan.

Zowel de graad van organisatie als de stimuleringsprogramma's hebben de translationele component van het hart- en vaatziektenonderzoek verstevigd. Daarin is in Nederland een uitstekende traditie opgebouwd. Het belang van het translationeel onderzoek in de huidige stand van de medische wetenschap/life sciences moge duidelijk zijn: veel nieuwe moleculaire targets en nog vele verbetermogelijkheden in de behandeling van hart- en vaatziekten. De huidige therapieën zijn veelal symptomatisch en vaak niet causaal, laat staan preventief.

Tegelijkertijd moet men er zich van bewust zijn dat door de snelle ontwikkelingen in het moleculair biologisch onderzoek een kloof dreigt te ontstaan met het klinisch onderzoek.

5 Industriële bedrijvigheid

In het algemeen kan gesteld worden dat grotere bedrijven zoals Philips, Organon en Unilever een belangrijk gedeelte van hun research gericht hebben op hart- en vaatziekten.

Philips Research is onlangs samen met Philips Medical Systems gestart met onderzoek op het gebied van Molecular Imaging. Doel van dat onderzoek is de introductie van nieuwe modaliteiten die de toepasbaarheid van bestaande Philips apparatuur vergroten. Het uiteindelijke doel van de inspanningen van Philips is de introductie van Molecular Imaging als technologie in de humane klinische diagnostiek en therapie. Philips' interesse in hart- en vaatziekten vloeit voort uit het reeds bestaande brede scala van apparatuur die speciaal voor dit toepassingsgebied is ontwikkeld.



De verwachting is dat met behulp van Molecular Imaging niet alleen onze inzichten in het ziekteproces zullen toenemen, maar ook hart- en vaatziekten vroeger op te sporen zijn en therapie op maat kan worden ingesteld.

Organon, farmaceutische business unit van Akzo Nobel, heeft een belangrijke researchlocatie in Oss. Organon Research heeft samen met de Universiteit van Maastricht een grootschalig programma gestart op het gebied van atherotrombose.

Doel van de inspanningen van Organon is de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen ter behandeling van atherothrombose. Meer in het algemeen, het vinden van nieuwe drugtargets en het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen op basis van genomics.

Van oudsher is Unilever geïnteresseerd in voeding en de relatie tot gezondheid. Daarbij richt Unilever Research zich met name ook op hart- en vaatziekten. Zo ondersteunt de Nederlandse Hartstichting samen met Unilever Research en Wageningen Universiteit een groot programma naar de effecten van verschillende omega-3 vetzuren op het voorkómen van hart- en vaatziekten. Doel van deze inspanningen is het op de markt brengen van optimaal samengestelde voedingsproducten.

Naast de bovengenoemde grote bedrijven zijn ook middelgrote bedrijven actief op het gebied van hart- en vaatziekten. Op het terrein van apparatuur zijn bijvoorbeeld Medtronics en Piemedical actief en op het terrein van voeding Numico.

Verder ontwikkelt zich rond de Universitaire kenniscentra een relatief groot aantal startende bedrijven zoals Farmatarget en Synapse die voor de ontwikkeling van bepaalde veelal diagnostische/therapeutische producten van belang zijn.

Hiermee geeft het hart- en vaatziektenonderzoek een belangrijke impuls aan nieuwe vormen van bedrijvigheid zowel in de grotere als in de spin-off industrie.

6 Waarom Nederland?

Er is een aantal aspecten te noemen waarom Nederland op de genoemde terreinen binnen het hart- en vaatziektenonderzoek een voortrekkersrol kan spelen:

- Het hart- en vaatziektenonderzoek in Nederland is aantoonbaar hoogwaardig onderzoek. Hiervoor wordt verwezen naar het eerder genoemde rapport 'Onderzoek onderzocht' van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (2004), waaruit blijkt dat binnen de totale medische research het Nederlandse hart- en vaatziektenonderzoek internationaal de hoogste impact heeft. Dit statement wordt ook onderbouwd door een studie van Schaper et al. (1999), evenals het onevenredig groot aantal bijdragen vanuit Nederland aan de bijeenkomsten van de American Heart Association en European Society of Cardiology. Het betreffende onderzoek scoort eveneens excellent in het laatste KNAW-rapport over het gezondheidsonderzoek (1999).
- Zoals eerder vermeld, is de organisatiestructuur van het onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten uitstekend. Nederland is uniek door de combinatie van fundamenteel en klinisch onderzoek binnen de Universitair Medische Centra. Binnen deze centra is het onderzoek naar hart- en vaatziekten effectief georganiseerd in zwaartepunten en/of instituten.



- Het betreffende onderzoek wordt op landelijk niveau gecoördineerd door het Nederlands Platform voor Hart- en Vaatziektenonderzoek van de Nederlandse Hartstichting. Door goede afstemming van het onderzoek wordt kwaliteitsverbetering nagestreefd. Eveneens kan op deze manier zo effectief mogelijk de beschikbare infrastructuur in Nederland benut worden.
- Zoals eerder aangehaald, is het onderzoek naar hart- en vaatziekten al ver in het traject van translationeel onderzoek. In Nederland is het een lopend traject met bewezen internationale kwaliteit. Hierin onderscheidt het hart- en vaatziektenonderzoek zich duidelijk van andere gebieden, zoals bijvoorbeeld kankeronderzoek.

7 Conclusies/advies

Binnen het hart- en vaatziektenonderzoek in Nederland heeft de translationele component een stevige basis en een uitstekende traditie opgebouwd. Tegelijkertijd moeten we constateren dat door de zeer snelle ontwikkelingen binnen het fundamentele moleculair geneeskundig onderzoek er opnieuw een kloof dreigt te ontstaan met het klinisch onderzoek. **Actie moet ondernomen worden** om te voorkomen dat dit plaatsvindt. De onderhavige notitie geeft aan op welke terreinen dit kan gebeuren.

In het begin van de jaren negentig heeft de Nederlandse Hartstichting besloten een langlopend programma op te zetten om de ontwikkelingen binnen de moleculaire biologie te introduceren in het hart- en vaatziektenonderzoek en de opgelopen achterstand daarin weg te werken.

Voor de Nederlandse Hartstichting was het geven van deze succesvol verlopen impuls een omvangrijke investering, binnen de mondiale onderzoeksetting was het echter kleinschalig en beperkt van impact. Met de manier van opzet en van aansturing van het Moleculaire Cardiologie Programma zijn wel goede ervaringen opgedaan. **Dat model zou nu weer gehanteerd moeten worden.**