

Vijftig jaar Federa

(1959-2009)

Een beknopte geschiedenis en vooruitblik van de
Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen



Deel II

Kennisdeling en regelneming in de medische wetenschap

onder redactie van:

J.W.W. Coebergh, J.J.L. Jacobs, A.J. Edwards van Muijen,
J.M. Fentener van Vlissingen, E. van Leeuwen

1. FEDERA autobiografisch 191
 2. Medisch Wetenschappelijke Dagen 217
 3. De context 235
 4. Regelneming 251
 5. Medische excursen 289
 6. Wetenschappelijke verenigingen 331
- Register van personen 371

1. Federa autobiografisch

*De FEDERA gezien door de ogen van bestuurders
uit verleden en heden*

1.1 Aan de ondergang ontsnapt

De Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen in Nederland (FMWV: FEDERA), wil echt wat betekenen voor bio-medische wetenschappers in Nederland, inhoudelijk en voor de ontwikkeling van hun carrière. Werkt het zo? Laat ik mijn verhaal vertellen.

In het begin van de jaren tachtig werd ik mij bewust van het bestaan van de FMWV. Ik had onderzoekers op de afdeling Pathologie van de rijksuniversiteit Groningen, waar ik werkte als staflid, horen vertellen over de FEDERA-dagen. Als het aankwam op inhoudelijke details sloegen ze grijze, dikke, klein-formaat abstract boekjes op. Er stond een rijtje in de boekenkast van Winston Bakker, die onder de bezielende leiding van Flip Hoedemaeker op de FEDERA-dagen verslag deed van de vorderingen in zijn onderzoek aan de pathogenese van glomerulonefritis. Hij vertelde me dat in principe iedereen zijn onderzoek daar kon presenteren. Je kon zelf een (mini)symposium organiseren als er geen geschikt forum was voor je eigen onderzoek.

Terug van mijn sabbatical in Philadelphia (Flip Hoedemaeker stond erop dat je als nieuw staflid een jaar naar het buitenland ging) had ik er behoefte aan met andere onderzoekers te praten over het onderzoek aan kiemceltumoren dat ik samen met Bauke de Jong in Groningen deed. Via de klappers van gesubsidieerde projecten van het KWF waren we die op het spoor gekomen: Dick Bootsma in Rotterdam, om maar eens iemand te noemen. In zijn lab in Rotterdam hadden ze net BCR-ABL, het eerste breukpunt ooit, gekloneerd. En ook Joop van Zoelen en Christine Mummery in het Hubrecht Laboratorium, en Ad Geurts van Kessel in Nijmegen (afkomstig uit het lab van Bootsma).

Ik heb de stoute schoenen aangetrokken en deze mensen benaderd met de vraag of ze het leuk vonden om samen met ons een minisymposium te houden over kiemceltumoren op de FEDERA-dagen, die dat jaar in Groningen werden gehouden. Het was 1986; Gerard Visser, gynaecoloog in Groningen, was toen tweede secretaris van de FEDERA. Ze vonden het een leuk idee. Het werd geweldig stimulerend voor ons allemaal. Het enige wat tegenviel was het

tamelijk lege zaaltje. Behalve wijzelf waren er nauwelijks toehoorders. En toch, dit minisymposium onder auspiciën van de FMWV was het begin van een jarenlange samenwerking. Vanaf dat moment kwamen de onderzoekers in Nederland die zich bezighielden met kiemceltumoren elke twee maanden bij elkaar in het Hubrecht laboratorium, waarvan Paul de Laat op dat moment hoofd was. Of ze waren professor, of ze zijn het, vroeger of later, allemaal geworden: Dick Bootsma, Paul de Laat, Joop van Zoelen, Ad Geurts van Kessel, Dick de Rooij, Christine Mummery, Bauke de Jong, Leendert Looijenga, Richard Sinke, en ikzelf.

Fantastische middagen waren het, waar we ongedwongen lieten zien wat ons het meest bezighield. Een serie prachtige KWF-projecten is daar ontstaan. Het onderzoek droeg wezenlijk bij aan het inzicht in de pathobiologie en de diagnostiek van kiemceltumoren, en dat doet het nog steeds.[1] Meer recent ook aan de diagnostiek en behandeling van abnormale geslachtsontwikkeling, die gepaard kan gaan met een, soms sterk, verhoogd risico op kiemceltumoren.[2] De groep is met regelmaat bij elkaar gekomen tot circa 1995. Intussen had de samenwerking met Dick Bootsma in de ‘Nederlandse Werkgroep Kiemceltumoren’ me naar Rotterdam gebracht. Hij zat in de Raad van Commissarissen van de Dr. Daniel den Hoed kliniek. Toen de positie van wetenschappelijk directeur van de Daniel vacant werd omdat Bob Löwenberg de eerste brugfunctionaris werd tussen de Daniel en het AZR, vroeg Dick mij of ik Bob wilde opvolgen. Ik hoefde niet lang na te denken. Het leek mij een spannende baan.

De FEDERA had ik intussen uit het oog verloren. Ik was dus verrast toen Ronald de Groot, lid van het bestuur, mij begin 1998 opzocht met de vraag of ik Dirk Ruiters wilde opvolgen als voorzitter van de FMWV. Ronald had ooit een beleidsnotitie van mij gelezen die mij in zijn ogen kwalificeerde voor het voorzitterschap. Het is mij nooit helemaal duidelijk geworden om welke notitie het ging, en of ik inderdaad de auteur was. Na zijn verzekering dat het maar weinig tijd hoefde te kosten, heb ik vrij argeloos ja gezegd. Het speelde mee dat ik wel wat terug wilde doen.

Werkende weg werd duidelijk dat de FMWV behoorlijke problemen had. In Nijmegen, waar de FMWV sinds mensenheugenis gevestigd was, had een aantal mensen, onder wie Dirk Ruiters, voorzitter, en Abert Verhofstad, jarenlang hun beste krachten gegeven aan de club. Volstrekt terecht vonden ze dat anderen nu aan de beurt waren. Ze hadden te maken met wetenschappelijke verenigingen die zich terugtrokken omdat ze de meerwaarde van de FMWV niet vonden opwegen tegen de (verwaarloosbare) contributie van vier gulden. Er was gedoe over wat de verenigingen nu wel of niet van het secretariaat mochten verwachten, vooral met betrekking tot contributieheffing. En er was een gecompliceerde verhouding met ZonMw vanwege het blad *Mediator*, oorspronkelijk het blad van de FMWV, maar steeds meer het mededelingenblad van ZonMw. Wie bepaalde de inhoud, en wat was een redelijke vergoeding voor de inzet van de FMWV? Wie kreeg het blad gratis en wie moest voor het abonnement betalen? Het leverde boeiende discussies op met Edvard Beem, Eduard Klasen, en later Henk Smid, ieder gebrand op instandhouding van een stevig onderzoekersnetwerk.

In overleg met mijn bestuur heb ik een ‘Beleids- en actieplan’ opgesteld waarvan de versie in trefwoorden uitvoerig is besproken met de aangesloten verenigingen en de voornaamste partijen waar we mee te maken hadden. Met dit plan hebben we enthousiaste collegae over-

gehaald zitting te nemen in het bestuur: Paul Nieuwenhuis (Groningen) als penningmeester, Epi Boven (Amsterdam), John Karemaker (AMC), later Berend Prakken (Utrecht), Frans Ramaekers (Maastricht) en Jan Willem Coebergh (Rotterdam/Eindhoven), om maar enkelen te noemen. Het plan werd de basis voor een doorstart met de verenigingen en ZonMw.

Niet triviaal was de verhuizing van het FMWV-bureau naar het pas geopende Josephine Nefkens Instituut (JNI) in Rotterdam, waarin alle researchlaboratoria werkend aan solide tumoren waren samengebracht met de afdeling Pathologie van het Erasmus MC. Dat pakte goed uit. De huisvesting was vrijwel gratis, een bijdrage in natura aan de FMWV vanuit Rotterdam. Ik kon als voorzitter binnenlopen als dat nodig was. Het JNI, op dat moment volledig onbekend in medisch-biologisch Nederland, kwam zo via het adres van de FMWV regelmatig onder de aandacht van de circa 12.000 onderzoekers in het bestand van *Mediator*.

Er kwam weer belangstelling van sommige verenigingen om hun secretariaat via het bureau van de FMWV te laten lopen. Op een gegeven moment waren er vier, vijf medewerkers met Janny de Vries als primus inter pares, en later Gert Jan van Steenbrugge via het Wetenschappelijk Secretariaat Oncologie dat onder andere ook de onderzoeksschool Molecular Medicine en de samenwerking in het verband van het South-West Cancer Centre ondersteunde. De inbreng van de FMWV in *Mediator* is tussen 1999 en 2003 versterkt door Wilfried Allaerts, gefinancierd door ZonMw.

Paul Nieuwenhuis bracht met een simpel kasboekstelsel transparantie in de financiële situatie, en stabiliteit in de relatie met ZonMw. Vanaf 1999 spitste de missie van de FEDERA zich via terriër Jan Willem Coebergh toe op 'regelneming', een door hem bedachte term die Van Dale gaat halen. In zijn strijd tegen de wildgroei van de regelgeving in het biomedisch onderzoek in Nederland jongleerde hij met de moeilijk leesbare, juridisch doorwrochte stukken van onze jurist, Evert-Ben van Veen. Zij zijn de geestelijke vaders van het belangrijkste product van de FMWV in 'mijn' periode, de Code Goed Gebruik (zie www.federa.org). Een sterk staaltje van regelneming dankzij vasthoudend, eindeloos delibereren met vertegenwoordigers van de verenigingen en onder andere het ministerie van Justitie en de KNAW. Het initiatief trok zozeer aandacht, ook internationaal, dat *Nature Reviews Cancer* ons vroeg er een opiniërend artikel over te schrijven.[3] De code is één van de meest geciteerde bronnen in onze artikelen over kiemceltumoren. Onze 'project-driven' tumorbank gebruiken we ook binnen de kaders van 'Goed gebruik'.

De guerrilla van Jan Willem bracht de FMWV voor het eerst in aanraking met professioneel, dus betaald, 'lobbyen'. Dat betekent zoiets als in Den Haag afwisselend in kroegen en ministeries vergaderen met invloedrijke, schrandere lieden, die de uitkomst van het proces in het onzekere laten. Eén van de uitkomsten was een controversieel stuk in *Medisch Contact* over een dreigend tekort aan medici, vooral huisartsen in grote steden, maar bovenal toeneemende problemen voor carrièreperspectieven van fundamentele/basale onderzoekers in de UMC's.[4] Een bijproduct van onze lobby voor een beter carrièreperspectief voor jonge onderzoekers. Het heeft landelijk de aandacht getrokken. Ik ben ervoor op het matje geroepen bij mijn decaan.

Aan de jaarlijkse medisch wetenschappelijke dag (MWD), een rudiment van de FEDERADAGEN, hebben we vanaf 1999 een publieksdag toegevoegd, een idee van Paul Nieuwenhuis.

De eerste was gewijd aan Voeding met een prachtig programma en fantastische sprekers. Een klein, zeer select publiek moest zich bij de Jaarbeurshallen een weg banen door de drommen die in een zure lucht van mayonaise langs oude auto's schoven.

De MWD's werden al sinds 1976 afgesloten met de uitreiking van de FEDERA-prijs. Het was buitengewoon dat ik op mijn eerste MWD als voorzitter in 1997 de prijs mocht uitreiken aan Dick Bootsma. Hij kon er zelf niet bij zijn vanwege de ernstige ziekte van zijn vrouw. Ik heb de oorkonde de volgende dag bezorgd aan het Manegelaantje in Rotterdam.

Bij de uitreiking van de prijs aan John Sulston in 2001 vertelde ik in mijn laudatie dat de FEDERA-prijs zijn kans op de Nobelprijs vergrootte. Er waren op dat moment onder de winnaars van de FEDERA-prijs al twee geleerden die later de Nobelprijs hadden gekregen. Het pleit voor de scherpte van de voorbereidingscommissie, met onder anderen Ronald Plasterk en Ciska Wijmenga, dat Sulston binnen een jaar hoorde tot die selecte groep.

Het is een te zware claim dat onder mijn voorzitterschap de FMWV van de ondergang is gered. Net zo min is waar dat zonder de FMWV mijn carrière niets zou zijn geworden. De FMWV was er wel op cruciale momenten. Zo was mijn bestuur er voor de FMWV in een cruciale fase. In de periode dat de FMWV de overgang maakte van een grote netwerkorganisatie voor alle medisch-biologische onderzoekers (die functie is overgenomen door grote gespecialiseerde wetenschappelijke verenigingen, en door de globalisering van het onderzoek door moderne media) naar een kleinere club, een horzel in de pels van de toenemende regelgeving van het biomedisch onderzoek in Nederland. Voor het voortbestaan van de FMWV is essentieel geweest dat ik een opvolger heb gevonden die dat aankon. Jan Willem Coebergh was die horzel-voorzitter, oprichter van COREON, de commissie regelgeving onderzoek. Daar wordt via samenscholing regelening beraamd. Zo maakt de FMWV echt verschil voor biomedische onderzoekers in Nederland, vaak zonder dat ze zich dat realiseren. Net zo min als de FMWV weet hoe zij de loopbaan van onderzoekers heeft beïnvloed. Mijn verhaal illustreert dat.

Ik liep op het JN1 net even binnen bij mijn collega Leendert Looijenga. Hij gebaarde dat ik me stil moest houden. Een déjà vu: telefonische vergadering van het bestuur van de FMWV. 'Houdt hij wel genoeg tijd over voor kiemceltumoren?', vroeg ik me bezorgd af.

Wolter Oosterhuis

Bronnen/noten

1. Oosterhuis, J.W., L.H. Looijenga, Testicular germ-cell tumours in a broader perspective, *Nature Review Cancer* 5 (2005) 210-222.
2. Cools, M., S.L. Drop, K.P. Wolffenbuttel, J.W. Oosterhuis, L.H. Looijenga, Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers, *Endocrine Reviews* 27 (2006) 468-484.
3. Oosterhuis, J.W., J.W. Coebergh, E.B. van Veen, Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients, *Nature Review Cancer* 3 (2003) 73-77.
4. Coebergh, J.W.W., J.M. Karemaker, J.W. Oosterhuis, Bottleneck in de zorg, *Medisch Contact* 59 (2004); nr. 3, 60.

1.2 Biowetenschappen en Maatschappij

Cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij begeleiden veel van de Medisch Wetenschappelijke Dagen van de FEDERA. Een logische samenwerking, want beide organisaties staan voor een goede overdracht van resultaten uit biomedisch onderzoek. Bijzonder is dat deze band niet alleen op een gemeenschappelijk doel berust, maar ook teruggaat op de verdiensten van één man. Dick van Bekkum was niet alleen een van de oprichters van de FEDERA, maar ook vanaf het begin betrokken bij de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij die in 1972 haar eerste cahier uitgaf. Aan hem de vraag wat de aanleiding was voor de eerste cahiers.

‘Terwijl nu elke medium wel over biowetenschappen bericht, was in de jaren zestig de aandacht in de pers nog minimaal. Daardoor was het grote publiek onvoldoende geïnformeerd om zinvol deel te nemen aan politieke discussies over toepassingen als DNA-identificatie, in-vitro-fertilisatie en orgaandonatie. Prinses Beatrix en prins Claus namen het voortouw om daar verbetering in te brengen met als resultaat de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij. Bij de voortschrijdende popularisatie blijven twee unieke punten van Biowetenschappen en Maatschappij overeind. Ten eerste proberen ze betrouwbare informatie te geven die ook verifieerbaar is. De informatie komt uit de “horse’s mouth”, van de vooraanstaande onderzoeker zelf, die schrijft zelf of geeft de informatie aan een goede journalist, maar de verantwoordelijke blijft de wetenschapper. Ten tweede wordt bij ieder thema ook veel aandacht besteed aan de maatschappelijke implicaties van de vooruitgang. Dat zie je nauwelijks nog in de kranten. Er zijn iedere keer nieuwe berichten, dan is zout niet goed voor de bloeddruk, dan weer wel, cholesterol moet worden verlaagd, en dan toch weer niet. Wat moet de lezer eigenlijk met die hapsnapberichten?’

Hoe langzaam gaat de wetenschap? ‘De meeste cahiers gaan tien jaar mee, dan pas heeft de wetenschap ze ingehaald. Er staat altijd een stuk basale wetenschap in, zoals wat is diabetes. We hebben enkele titels met overdrukken, bijvoorbeeld kanker. En een enkele keer gaat het snel, zoals met AIDS, waarover we voor en na de ontdekking van het virus een cahier uitgaven. Verder blijven de wetenschappelijke inzichten vaak lang stabiel in tegenstelling tot de maatschappelijke implicaties die soms snel veranderen. Dat was bijvoorbeeld met “Hoe bevalt de bevalling” het geval. Op het moment van schrijven was de thuisbevalling norm, terwijl de deskundigen al twijfels hadden, onder andere over de snelheid waarmee een vrouw alsnog naar het ziekenhuis kan komen. Mensen zijn hun eisen hoger gaan leggen, maar daarvoor hoef je niet een nieuw cahier te schrijven.’

Biowetenschappen en Maatschappij

Het initiatief tot de oprichting van de stichting BWM werd in 1969 genomen door prinses Beatrix en prins Claus. De stichting begeeft zich ook op het gebied van milieu; het eerste cahier was bijvoorbeeld ‘Zeven commentaren op het rapport van de Club van Rome’, en een recentere ‘Variatie in vee’. Vier keer per jaar wordt een cahier uitgegeven.
<http://www.biomaatschappij.nl>

Hebt u zelf een favoriet cahier dat uw eigen levenswijze veranderde? ‘Ze waren allemaal interessant, en in allemaal stond wel een eye-opener. Tot 2006 zat ik als bestuurslid meerdere keren in de redactie. Dat was inspirerend, want je leerde wat de toppers van een onderwerp wisten. Het was ook een voortdurende oefening in communiceren. Als ik in de redactie zat, moest ik de teksten echt goed begrijpen, want als wij het niet begrijpen, dan begrijpt het publiek het helemaal niet. Vaak moesten manuscripten terug naar de auteur met verzoek om opheldering. Daarna haalde de eindredacteur er toch nog moeilijke begrippen uit.’

Anja Edwards van Muijen interviewt Dick van Bekkum

1.3 Een lange relatie met de FEDERA in drie snapshots

Uit de wetenschappelijke loopbaan van prof.dr. Eduard Klasen

Snapshot rond 1975: *Onderzoeker, lid van de Nederlandse Anthropogenetische Vereniging (NAV)*
 ‘Als onderzoeker bezocht ik de FEDERA-dagen, in die tijd een rondreizend circus met posters en voordrachten. Het was een platform om je Nederlandse collega’s te ontmoeten en een eerste vingeroefening om jezelf te presenteren.’

Snapshot rond 1990: *Directeur NWO Medische Wetenschappen*
 ‘We probeerden NWO en FEDERA dichter bij elkaar te brengen. Uiteindelijk was het vehikel *Mediator*, dat de FEDERA enigszins medegefinancierd heeft. Ik stond tot mijn enkels in de modder in de polder bij Lelystad om een adverteerder binnen te halen. Dat was een breekpunt. Zo wilde ik het blad niet grootmaken. Daarna speelde de fusie tussen MW NWO en ZorgOnderzoek Nederland. De FEDERA had wel wat moeite met ZON, wat voor hun gevoel een wat softe business was. Maar na de fusie ebde dat gevoel weg.’

Snapshot rond 2005: *Lid Raad van Bestuur LUMC en voorzitter van de Bestuurscommissie Onderzoek en Onderwijs van de NFU, lid van de opvolger van de NAV, de Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica*

‘Veel overleg heb ik gehad met de vorige FEDERA-voorzitter, Oosterhuis, over de relatie met de NFU en de UMC’s. Dat scherpte zich daarna met Jan Willem Coebergh toe op de discussie rondom de Code Goed Gedrag. Ik zie en zag voor de FEDERA een heel belangrijke netwerkfunctie voor het veld, waarbij ik het inhoudelijk niet altijd met ze eens hoeft te zijn. Als bestuurder kijk je nu eenmaal anders. Het goede was dat ze heel erg actief waren op een aantal terreinen en ons alert hielden, het lastige was dat ze soms financieel van ons afhankelijk waren. Als voorzitter zag ik de mensen, stond dichtbij ze, en dan ontstaat sneller de bereidheid om te steunen. Dan kom je in een bestuursvergadering, en is er meer afstand, maar we zijn altijd goed het bos uitgekomen volgens mij. In ieder geval zijn we als NFU de FEDERA MWD-dagen financieel gaan steunen.’

Interview – Anja Edwards van Muijen

1.4 Trage massa's remmen snelle denkers

Snelle denkers zijn nodig voor het ontdekken van nieuwe mechanismen en het vinden van nieuwe en andere nuttige medische toepassingen. De vaart van de wetenschappelijke ontwikkelingen is de motor van de kenniseconomie en zorgt voor een (hopelijk) betere gezondheidszorg. Maar hoe aantrekkelijk is een medisch-wetenschappelijke carrière voor de brandstof, de snelle denkers? Ik schrijf dit stuk op persoonlijke titel, vanuit mijn ervaring, die ik spiegel aan die van mijn collega's en netwerkcontacten.

Regulatie en maatschappelijke ontwikkelingen maken het voor jonge onderzoekers steeds minder aantrekkelijk om zich bezig te houden met fundamentele of toegepaste wetenschap. De overheid, collectebusfondsen, universiteiten en regelgeving blijken vaak te fungeren als trage massa's, die snelle denkers inhiberen in plaats van stimuleren. De consequentie van dergelijk beleid is uitholling van wetenschap van binnenuit, omdat het vak onaantrekkelijk wordt. De ironie is dat die consequentie volstrekt ongewild is, want deze geldverstrekkers investeren juist omdat ze het belang zien van de toekomst van de wetenschap in Nederland, voor nieuwe medische ontwikkelingen en de kenniseconomie. Het rendement op die investering is echter mede afhankelijk van talentvolle mensen die het vak wetenschapper willen uitoefenen. Laat ik dit eerst toelichten en vervolgens ideeën ventileren om de vooruitgang van gezondheid en kennis met de snelheid van het licht te behouden.

Traagheid van de carrière. Investeren in wetenschap is een langetermijnproces waarvan het rendement pas na decennia zichtbaar wordt. Dat maakt het lastig om snel zicht te krijgen op de effecten van veranderd beleid voor de kenniseconomie. Het intermediaire resultaat, gemeten in kwantiteit en kwaliteit van promovendi, oogt goed. Mede dankzij de SMBWO opleidingen zijn deze breed inzetbaar binnen hun eigen wetenschappelijke deeldiscipline (zie Sectie 3.2). Gepromoveerde wetenschappers zien hun werk doorgaans als een goedbetaalde hobby. Ze werken zestig uur per week voor een salaris waar goed van te leven is, maar dat niet marktconform is in termen van opleiding, inzet en ervaring. De belangrijkste drijfveer van de meeste wetenschappers is echter niet geld, maar het plezier van het nieuwe ontdekken en/of toepassen. Dat blijkt ook uit de vele wetenschappers die na hun pensioen actief blijven, vaak zonder betaling.

Na hun universitaire studie en hun promotie krijgen de meeste biomedische en gezondheidswetenschappers tijdelijke postdoc banen. Deze tijdelijke posities wisselen naar gelang de contractduur, na een, twee jaren tot het maximum van vijf jaar dat volgens de flexwet is toegestaan voor personeel in tijdelijke dienst. Werkgevers profiteren optimaal van hun tijdelijk personeel dat in de meeste gevallen extern wordt gefinancierd door project subsidies van diverse fondsen. Op de eerste plaats krijgen ze gratis werknemers die hun prestige verhogen met wetenschappelijke publicaties. Niet zelden worden deze gratis werknemers van de derde geldstroom ook nog ingezet voor onderwijstaken van de universiteiten en UMC's. Daar bovenop rekenen de verschillende UMC's overhead: kosten van meer dan dertig procent zijn normaal, maar ook kosten boven de vijftig procent komen voor. Vanzelfsprekend moet apart worden betaald voor standaard- en bijzondere laboratoriumkosten.

Slechts weinig medische wetenschappers onder veertig jaar krijgen tegenwoordig een vaste onderzoekaanstelling. Het gevolg is dat ze nauwelijks pensioen opbouwen en weinig kredietwaardig zijn voor een hypotheek. Gelukkig wordt de pensioenleeftijd verhoogd tot 67 (en hopelijk tot zeventig) waardoor toch nog enige tijd gewerkt kan worden voor het aflossen. De wetenschap in Nederland volgt het systeem van 'up or out'; je wordt hoogleraar of je mag een ander vak gaan uitoefenen. In sommige andere landen in Europa en de VS, kunnen de goede, maar net niet excellerende scientists ook in andere lab-functies hun diensten bewijzen. Om in de polder wetenschapper te kunnen blijven, moet je naast volledige inzet en talent ook veel geluk en goede connecties hebben (een baas die je dit gunt). Binnen de disciplines die zich bezighouden met laboratoriumonderzoek gaat circa negentig procent van de gepromoveerde biomedische wetenschappers uit de wetenschap.

Doordat de gepromoveerde onderzoekers, hun opleiding en hun werk eenzijdig gericht zijn op de ideale onderzoeksbaan, komen niet alle afvallers goed terecht, ondanks hun veelal hoge kwaliteiten. Een talentvol, maar 'onervaren' persoon van eind dertig, begin veertig doet het op de Nederlandse arbeidsmarkt niet per definitie goed. Als een wetenschappelijk laboratorium-onderzoeker solliciteert op een HBO functie in het lab, dan wordt door potentiële werkgevers argwanend gekeken. Voor theoretisch geschoolden zijn wel goede loopbaanalternatieven, maar de transferable skills voor minder wiskundig opgeleiden zijn niet altijd evident. Wie zit te wachten op een collega die ervaring heeft met microscopie, celkweek, hanteren van proefdieren, kwantitatieve PCR, Western blotting en FACscan analyses? Omscholing tot ICT'er, accountant, docent middelbaar onderwijs of beleidsmedewerker houden de gepromoveerde op HBO-niveau, anderen kiezen voor andersoortige ambities in de vorm van hun eigen handelonderneming of worden huismoeder. De overheid zou als grootinvesteerder wakker moeten schrikken van dit lage rendement op een universitaire studie met vierjarig promotieonderzoek en vaak nog enkele jaren postdoc onderzoek.

Twee trage paden worden geblokkeerd. Klassiek kent de wetenschap twee richtingen: fundamenteel en toegepast. Beide takken van topsport kennen hun eigen drijfveren en financiële structuren. Dus worden ze apart besproken. In beide routes geldt dat onderzoekers steeds moeilijker onafhankelijk kunnen blijven.

John J. L. Jacobs (1968) studeerde in 1991 af aan de HLO Venlo en in 1994 aan de Universiteit in Utrecht. Hij promoveerde in de immunologie in 2003 en ontving hierin SMBWO erkenning. Zijn medisch-wetenschappelijk onderzoek was divers en werd uitgevoerd op het AMC, UMC Utrecht, VUMC, Universiteit Utrecht, Universiteit Leiden, TNO, ID Lelystad en Philips Biomedical Research. De hoofdspecialisatie van zijn onderzoek is immuuntherapie van tumoren. Hij participeert in een internationaal netwerk van klinici, veterinaire artsen en wetenschappelijk onderzoekers. Als voorzitter van de VMWO, secretaris FEDERA, bestuurslid van de SMBWO en lid van het organiserende PCDI postdoc retraite comité, is hij betrokken bij het carrièreperspectief van biomedisch wetenschappers.

Snel denken voor meer kennis. Fundamentele wetenschappers zijn primair geïnteresseerd in het oplossen van de puzzel. Ze graven diep op zoek naar het mechanisme achter de huidige

kennis. Hun onderzoek bevindt zich aan het front van de zuivere biologische wetenschap en wordt niet primair gestuurd door een mogelijke toepassing. De financiering is meestal door de overheid en collectebusfondsen die meer kennis van ziekten willen hebben in de verwachting dat toepassingen dan vanzelf komen. Het hoogste goed is publiceren in zogenaamde high impact journals, wetenschappelijke tijdschriften die in veel artikelen van anderen worden geciteerd. De jonge kennisenkers worden op verschillende manieren geremd in hun passie.

Ten eerste sturing op onderzoeksthema's selecteert voor oudere onderzoekers die meerdere projecten hebben. De casus is dat fundamentele wetenschap traditioneel de neiging heeft naar allerlei kanten uit te waaieren. Ze laat zich leiden door de impuls van nieuwe hypothesen die voortvloeien uit onverwachte data. Financiers willen echter controleren en komen dan met programma's en/of modieuze concepten voor sturing. Een ervaren groepsleider kan creatief omgaan met het palet aan onderzoeklijnen en daarmee een onderzoeksvoorstel schilderen dat past in het programma. Voor jonge onderzoekers die slechts binnen een of enkele thema's hebben gewerkt speelt toeval of de willekeur van het programma dan een erg grote rol voor hun mogelijkheid om financiering te krijgen. Immers niet de kwaliteit van hun onderzoek, maar het passend zijn binnen het thema is de belangrijkste voorwaarde voor het verkrijgen van financiering.

Ten tweede zijn er langdurige procedures die alleen onderzoekers met lange adem selecteren. Financiers willen graag garanties voor de haalbaarheid van het onderzoeksproject. Niet zelden wordt gevraagd om een aanzienlijk deel van de onderzoeksresultaten vooraf. Niet zelden gaat het om het equivalent van laboratoriumproeven van enkele manjaren. Die kunnen op de plank bij grotere groepen die al lang aan de weg timmeren, maar een jonge onderzoeker heeft grote creativiteit nodig deze ergens vandaan te toveren. De procedures zijn doorgaans lang en getrapt met oude peer review, waarbij men graag bekende namen ziet. Tussen het schrijven van de onderzoeksaanvraag en het krijgen van financiering zit vaak nog een jaar of meer. Dat is te overbruggen als het gaat om uitbreiding van het lab, maar wie voor zijn eigen salaris schrijft, neigt snel naar een carrière buiten de wetenschap.

Ten derde is er het inperken van risico's door geldverstrekkers en daarmee van het echte exploratieve onderzoek. Het spanningsveld tussen doen wat nog nooit iemand gedaan heeft en zekerheid van slagen is evident. Echt baanbrekend werk wordt zelden gefinancierd door subsidieverstrekkers. Het past meestal niet in het geplande programma van de financier en vaak ook niet in dat van een onderzoeksgroep. Mocht dit wel het geval zijn, dan wordt het onderzoek als te risicovol beoordeeld. Succesvolle wetenschappers maken creatief gebruik van reservepotjes voor hun wildste ideeën. Met steeds striktere koppeling tussen budget en project wordt deze speelruimte genivelleerd.

Snel denkende nieuwkomers kunnen beter handelen door zich aan te sluiten bij groepsleiders met enige budgettaire ruimte en daarmee de mogelijkheid om vrij onderzoek te kunnen doen. Aansluiten bij een groep omkadert de bewegingsvrijheid van snelle denkers. Het grote nadeel is dat wetenschappelijke groepen vaak relatief eenzijdig zijn met betrekking tot gebruikte technologieën en onderzoeksmethoden. Schaalvergroting vermindert dan het vermogen om nieuwe creatieve wegen te bewandelen op het kruispunt van nieuwe ontwikkelingen.

Snel denken voor meer kansen. Een heel andere tak van wetenschap is het toepassen van nieuwe kennis in nieuwe (therapeutische) kansen. Het uitgangspunt is doorgaans een nieuw ontdekt fundamenteel proces in de context van de klinische praktijk. De jonge ‘toegepaste denkers’ worden op meerdere manieren geremd in het bereiken van hun doel: ontwikkelingen van nieuwe of andere medische interventies.

Op de eerste plaats is de beoordeling van projecten in het nadeel van toegepaste onderzoekers. Financiers van wetenschappelijke projecten gebruiken de impact factors als maat voor het wetenschappelijke gehalte van de onderzoeksgroep. Preklinisch en klinisch onderzoek heeft een lagere wetenschappelijke impact, omdat zij wel de onderliggende publicaties aanhalen, maar nauwelijks vice versa. Hierdoor heeft dit onderzoek vaak een lagere impact factor dan fundamenteel en technologisch gedreven onderzoek (zie Sectie 5.11). Het gevolg is vaak een minder goede projectbeoordeling waardoor het toegepaste onderzoek naast het geld grijpt. Het belang van klinisch onderzoek wordt echter niet bepaald door hoe vaak de publicatie wordt aangehaald, maar door haar klinische relevantie, het nut voor de patiënten. Aangezien geld stuurt, schuift het wetenschappelijk onderzoek steeds meer richting fundamenteel en technologisch onderzoek. Financiers proberen de kool en de geit te sparen met het financieren van ‘translationeel onderzoek’, dat een vertaling maakt van fundamenteel en technologisch naar preklinisch. Deze term beoordeelt klinisch onderzoek echter niet op datgene wat het doel van klinisch onderzoek zou moeten zijn: namelijk patiënten te genezen. Een pleister op de wond is dat grote subsidiegevers zoals KWF, enkele procenten (helaas veel minder dan tien procent) van hun budget reserveren voor klinisch onderzoek dat als direct doel heeft een verbeterde therapie te ontwikkelen.

Op de tweede plaats het gebruik van statistische significantie in plaats van klinische relevantie. Dit heeft geleid tot de praktijk van grote klinische studies die alleen uit te voeren zijn door de farmaceutische industrie. Het leeuwendeel van de klinische studies wordt gefinancierd door de farmaceutische industrie met het oog op return on investment via medicijnverkoop. De regulerende autoriteiten in Europa (EMA) en de VS (FDA) hebben afgesproken dat een nieuwe interventie statistisch significant beter moet zijn. Fase III studies worden opgezet met zoveel mogelijk patiënten, liefst honderden tot duizend patiënten per groep. Ter vergelijking, in dierproeven wordt het aantal muizen per groep beperkt tot tien tot dertig. Dit is voldoende om statistische significantie aan te tonen bij klinisch relevante effecten, waarbij de ethische overweging speelt dat kleine effecten geen groot dierenleed kunnen verantwoorden. Bij duizend patiënten per groep kan een verschil in overleving van enkele weken statistisch significant zijn. De vraag is echter of dit klinisch relevant is, zeker als de controlegroep niet goed is, of suboptimaal wordt behandeld. Vele fase II studies tonen interventies met grotere preklinische beloften, echter deze komen zelden in de kliniek tot een fase III studie. De reden is dat investeerders de grote financiële kosten niet vinden opwegen tegen de opbrengst van medicijnverkoop bij een geslaagde studie. Het meeste wordt verdiend aan medicijnen die een patiënt moet blijven slikken, ergo chronisch ziekhouden. Een korte goedwerkende therapie is commercieel oninteressant. Dit frustrereert gepassioneerde wetenschappers die na jaren ploeteren eindelijk een middel hebben gevonden dat in het lab werkt tegen kanker, dat niet getest wordt in de kliniek. Slechts weinig klinisch onderzoek is zuiver investigator-initiated, aangezien het zonder far-

maceutische sponsoring schier onmogelijk is om klinische fase III studies uit te voeren.

Op de derde plaats ‘return on investment’. De farmaceutische industrie is gericht op het terugverdienen van investeringen. Het liefst worden medicijnen aan een zo breed mogelijke groep patiënten voorgeschreven, ook als het onderzoek slechts laat zien dat slechts een kleine groep hier profijt van heeft. Sterker nog, medicijnen die voor de ene patiënt met darmkanker een (goed) therapeutisch effect heeft, kan voor de andere schadelijk zijn. De arts-onderzoeker Characiejus^[1] laat zien dat het toedienen van medicijnen aan deze laatste groep strijdig is met het *primum non nocere*, dat hij en zijn collegae hebben gezworen. Het zijn geen nieuwe gegevens. Marktwerking vraagt om omzet, en therapeutisch ingrijpen is goed voor de bedrijfsresultaten ook als hiervoor geen goede therapeutische redenen zijn. De farmaceutische industrie investeert niet of nauwelijks in onderzoek om niet in te grijpen, aangezien hier geen of weinig economisch gewin valt te behalen. Voor idealisten die medisch onderzoek doen in de hoop bij te kunnen dragen aan verbetering van patiëntenbehandeling is dit frustrerend. Dure onnodige behandelingen met bijwerkingen zijn dubbel pijnlijk in het licht van het onbetaalbaar worden van de medische zorg.

Massale focus versus netwerken. Overheid en universiteiten richten zich op het vormen van steeds grotere clusters van wetenschappers. In de miljarden verslindende technische natuurkundige projecten is de noodzaak van massa evident. Technologische verfijning vraagt om een clustering van mankracht. In de medische sector zijn de technologieën echter veelkleurig en divers. Toch willen overheid en universiteiten dat biologen, medisch onderzoekers en gezondheidswetenschappers zich in grotere clusters gaan samenvoegen. Daarmee wordt een massa gecreëerd die solide is, maar ook log, eenzijdig en statisch.

Medische wetenschappers werken echter niet in dode massa’s maar in levende netwerken. De grote diversiteit van technologieën en onderzoeksmethoden is juist aanvullend en versterkt elkaar. Als voorbeeld van de netwerken: onderzoek naar micro-RNA’s reguleert de aflezing van DNA dat getranscribeerd wordt naar messenger RNA dat vertaald wordt naar eiwitten die een functie hebben in, op of tussen cellen die georganiseerd zijn in weefsels als onderdeel van een organisme. De hyperspecialisaties zijn on(be)grijpbaar voor niet-intimi. Kleine teams van wetenschappers zijn super gespecialiseerd in hun eigen mini-niche van dit veelzijdige onderzoek. Indien de noodzaak bestaat om verschillende specialisaties te combineren zoeken ze dat specifieke team op in hun netwerk. Die collega’s zitten maximaal op de afstand van een email en samples worden binnen enkele dagen met de post verstuurd. De nieuwe connecties maken meters, maar een bureaucratische organisatie gaat daar lichtjaren achterlopen. Razendsnelle, promiscue wereldwijde interacties zijn niet te organiseren in welke formele organisatiestructuur dan ook.

Snel denken om de traagheid te overwinnen. ‘Partir est mourir un peu’ zeggen de Fransen. Zo voelt dat ook voor de vele ex-wetenschappers. Gezien het hoge aantal uittrekkers zou meer aandacht moeten worden besteed aan een goede uitvaart naar andere loopbanen. Als negentig procent van de gepromoveerden in het lab niet gaat doen waarvoor ze primair zijn opgeleid, dan moet de opleiding daar op inspringen tijdens de promotie-opleiding en de postdoc banen.

In aanvulling op SMBWO eisen voor promovendi, zouden postdocs door additionele opleiding breder inzetbaar kunnen worden op de arbeidsmarkt (zie Sectie 6.1). Denk aan management vaardigheden, didactiek, statistiek, beleid, financiën, schrijven, ICT, etc. Ze nemen hun creatieve analytische vermogens mee als meerwaarde naar hun nieuwe uitdaging. Wetenschappers als docent bovenbouw HAVO/VWO of HBO zouden een kwaliteitsimpuls aan het middelbaar onderwijs kunnen geven. Talenten die niet de crème de la crème zijn, blijven toppers op de arbeidsmarkt die wij niet down moeten laten.

Selectie van de blijvers hoeft niet alleen op het schrijven van mooie plausibele verhaaltjes voor subsidiegevers. Wie wetenschap als een passie ervaart wil niet de huid van een nog te schieten beer verkopen, maar wordt liever gehonoreerd op grond van goed uitgevoerde studies. Howy Jacobs[2] lanceerde het idee om (jonge) toppers vrijheid van onderzoek te geven op grond van hun werk en niet op grond van hun aanvragen. Dan ontstaat ruimte voor talentvolle onderzoekers om programma-onafhankelijke projecten uit te voeren. Niet de plannen vooraf, maar de behaalde onderzoeksresultaten bepalen dan na een aantal jaren wie financiering krijgt.

De output kan worden beoordeeld op scientific impact factor, maar ook op klinische relevantie van de onderzoeksresultaten. Zeker, de vernieuwingsimpuls, *veni, vidi, vici*, biedt een aantal mogelijkheden, maar ik vind deze nog te sterk verankerd in het traditioneel denken over de wetenschap. Voor deze impulsen worden talenten binnen de afdeling gescout en gecoacht. De rol van de afdeling en het hoofd hebben vaak een erg grote invloed op de kansen op het krijgen van een subsidie. Beter is het om jonge wetenschappers de vrijheid te geven om hun eigen netwerk op te zetten, los hun standplaats. Dat maakt het carrièreperspectief voor medische wetenschappers aantrekkelijker doordat ze zelf nieuwe kansen krijgen om zich te ontwikkelen en te bewijzen.

Nog een aanbeveling: koppel medische wetenschap los van financiële prikkels voor bedrijven. In het huidige systeem wordt meer verdiend aan medicijnen die de patiënt ziek houden, dan aan geneesmiddelen die patiënt beter maken. De therapeutische verbetering zou bepalend moeten zijn voor de registratie van een nieuw middel. Veelbelovend onderzoek moet in een vroeg stadium worden beoordeeld op klinische relevantie. Indien de interventie commercieel niet interessant is dan is het middel juist interessant voor verzekeraars en overheid die gezondheidskosten willen beheersen. Geneesmiddelen zijn commercieel oninteressant als ze goedkoop zijn, of als de dosis laag en kort is. Mijn review[2] laat zien dat lage lokale doses van immuunfarmaca een groter therapeutisch effect hebben tegen kanker dan hogere systemische doses van vaak geregistreerde geneesmiddelen. Commercieel gezien volstrekt oninteressant en zelfs stupide, maar het werkt wel helend voor de patiënt en vermindert ziektekosten.

Stewart en Kurzrock[3] hebben als medisch-wetenschappelijk onderzoekers geparticipeerd in vele klinische trials tegen kanker. Vanuit hun jarenlange ervaring en inzicht gooiden zij de knuppel in het hoenderhok. Naar analogie van het keerpunt van de Eerste Wereldoorlog stelden zij dat de oorlog tegen kanker niet in een breed loopgravenfront moet worden gevoerd, maar dat op vele kleine fronten doorbraken kunnen worden geforceerd. In deze discussie wordt gesteld dat minimumeisen voor een klinisch relevant effect voor nieuwe geneesmiddelen bijdragen aan een oplossing. Een nieuw middel mag alleen geregistreerd worden indien het een klinisch relevant effect heeft; binnen het kankeronderzoek wordt gedacht aan termijnen van

minimaal vijftig procent langer en/of minimaal zes maanden langere overleving. Dergelijke klinisch relevante resultaten worden in meerdere kleinere studies gehaald met statistische significantie. Registratie op basis van ‘no relevant cure, no pay’ haalt de perverse prikkel weg voor ‘me too’ medicijnen, die klinisch gezien niets toevoegen, maar door gehaaide proefopzet wel statistisch significant gemaakt kunnen worden. Gemaakt, omdat ze het objectief gezien niet zijn. Een gehaaide proefopzet met een net niet optimale dosis van de controlebehandeling en optimale afstemming van de behandeling op het te beoordelen primaire resultaat, kan een wiskundige vraag nauwkeurig sturen.

Het is makkelijk om dit stuk te lezen als de verwoording van de teleurstelling van een wetenschapper die het net niet gemaakt heeft. Maar hoe zit het met artsen die wel hoogleraar zijn geworden? Characiejus, Stewart en Kurzrock zijn al genoemd. In Nederland heeft Fred Falkenburg een fonds opgericht om enkele procenten van het KWF onderzoeksgeld te reserveren voor het opzetten van een ontwikkeltraject van fundamentele research naar kliniek. Van Bekkum heeft niet alleen stevige kritiek (zie Sectie 3.3), maar ook het Cinderella Therapeutics initiatief opgestart (zie Sectie 5.2). Oner en Dhert[4] roepen op voor de oprichting van een onafhankelijk onderzoeksfonds voor de financiering van klinische studies, onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Misschien kan het nog effectiever: stop de registratie van middelen die klinisch niet relevant zijn, waardoor de economische prikkel om hierin te investeren verdwijnt. Dan wordt de geldverslindende medische technologie goedkoper en effectiever. Dat is beterschap en winst is voor alle ziekenzorgpremiebetalers.

John J.L. Jacobs

Bronnen/noten

1. Characiejus D., et al., ‘First do no harm’ and the importance of prediction in oncology, *The EPMA Journal* 1 (2010) 369-375; G.H. Jacobs, These are your rights, *EMBO Reports* 12 (2011) 981.
2. Jacobs, J.J.L., et al., Local, rather than systemic immunotherapy has therapeutic efficacy against metastasized cancer, *Trends in Cancer Research* 7 (2011) 1-14.
3. Stewart, D.J., R. Kurzrock, Cancer: the road to Amiens, *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009) 328-333, 3062-3064.
4. Oner, F.C., W.J.A. Dhert, Perspective. Challenging the medico-industrial-administrative complex, *The Spine Journal* 11 (2011) 698-699.

Dit boek

- Aardweg, G. van den, et al., Voor het belang van de Medisch Wetenschappelijk Onderzoeker (Sectie 6.1).
 Bekkum, D.W. van, Vijftig jaar Federa, allemaal Cinderella (Sectie 3.3).
 Bekkum, D.W. van, Nieuwe onderzoeksweg brengt research in Nederland (Sectie 5.2).
 Jacobs, J.J.L., Technologische revolutie vraagt om een andere biomedische wetenschapper (Sectie 5.11).
 Otter, W. den, et al., SMBWO zorgt voor kwaliteit (Sectie 3.2).

1.5 Wat de toekomst brengen moge...

Inleiding. Waar kan de FEDERA zich in de komende jaren het best op richten als samenwerkingsverband van biomedische en gezondheidswetenschappers? Een antwoord op deze vraag wordt in hoge mate bepaald door de toekomstige ontwikkeling van de gezondheidszorg en de betekenis daarvan voor de medische wetenschappen in ons land. Omdat de zorg steeds meer ‘evidence-based’ is of geacht wordt te zijn en zich steeds nieuwe ziekten zullen aandienen, al was het alleen in de vorm van medische en maatschappelijke neveneffecten. In 2007 is door ABNAMRO en door het ministerie van VWS de toekomst van onze gezondheidszorg verkend vanwege hun centrale positie bij de beleidsbepaling hierin. Er werd gebruik gemaakt van de scenario-benadering. Deze toekomstverkenningen resulteerden in twee rapporten: *Naar een onbezorgde toekomst*[1] en *Niet van later zorg*. [2]

Het lijkt erop dat deze rapportages – paradoxaal genoeg vanwege de inmiddels opgetreden financiële crisis – in 2012 niet aan actualiteit hebben ingeboet en daarom bruikbaar zijn voor deze toekomstverkenning. In beide rapporten staan marktwerking, kostenbeheersing en de rol van overheid en particulier initiatief in de zorg centraal. Zij zullen in belangrijke mate medebepalend zijn voor de mogelijkheden voor en de beperkingen aan de beoefening van de medische wetenschappen. Anders geformuleerd, hoe staat het met de maatschappelijke waardering voor of van deze wetenschappen of wat hebben ‘we’ er in de toekomst met zijn allen voor over? Een korte toelichting op en enkele opmerkingen over genoemde toekomstverkenningen, alvorens tot de ‘eigen’ scenario-ontwikkeling voor de FEDERA over te gaan.

Twee toekomstverkenningen in de gezondheidszorg: ABNAMRO en VWS. In deze rapporten wordt gewerkt met een assenstelsel van de krachten welke bepalend zijn voor de ontwikkeling van gezondheidszorgsbeleid. De rapportages bevatten elk vier scenario’s. Hieruit is voor de eigen scenario-ontwikkeling een keuze gemaakt. Deze scenario’s zijn onderling vergeleken op een aantal hoofdelementen: economische groei, verantwoordelijkheid voor de zorg, het sociale stelsel, wetenschap, ontwikkeling en innovatie, arbeidsparticipatie, demografie en internationalisering. In elk van de acht scenario’s worden voor deze elementen verschillende eindtoestanden van verandering zorgvuldig maar beknopt beschreven.

1. *Naar een onbezorgde toekomst*

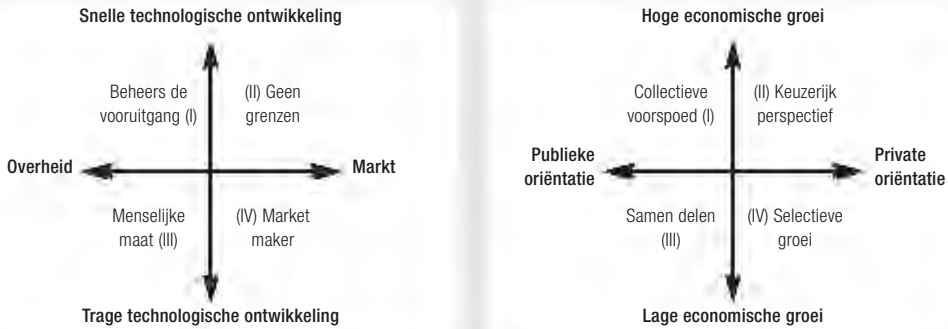
In de rapportage van ABNAMRO wordt overheidsbemoeiing tegenover marktwerking in de zorg (horizontale as) geplaatst en een trage tegenover een snelle technologische ontwikkeling in de gezondheidszorg (verticale as), waaruit de volgende vier scenario’s resulteren: (I) Beheers de vooruitgang; (II) Geen grenzen; (III) Menselijke maat; en (IV) Market maker.

Scenario II ‘Geen grenzen’ bevat een schets van de gevolgen van een combinatie van een snelle technologische ontwikkeling en de introductie van volledige marktwerking voor de gezondheidszorg.

Ondanks de veelzijdigheid en complexiteit van de problematiek is het ABNAMRO rapport kort en bondig. Het is toegespitst op de hoofdzaken van de veranderingen in de gezondheidszorg. Daarbij is niet alleen vooruitgekeken, maar ook over de grenzen van ons land heen. Dit

Assenstelsel scenario's ABN/AMRO en VWS

Elk kwadrant van de twee assenstelsels vormt de basis voor een scenario, als een combinatie van twee ontwikkelingen. De scenario's zijn te beschouwen als een eindstand van de gevolgen van die ontwikkelingen.



laatste sluit onder meer aan bij de ervaringen van de ABNAMRO in andere Europese landen met name met de investerings-problematiek in de gezondheidszorg, het verstrekken van leningen aan ziekenhuizen.

Het rapport begint met de bespreking van de huidige situatie in Nederland en van een aantal trendmatige ontwikkelingen welke van belang zijn voor het beleid ten aanzien van de gezondheidszorg. Voor de consequenties van de vergrijzing voor de gezondheidszorg bestond weinig aandacht. Een viertal scenario's wordt aansluitend op deze trends uitgewerkt.

Naar een onbezorgde toekomst is meer dan een toekomstverkenning. Er wordt een voorspelende waarde aan de scenario's toegedend en er wordt ingegaan op de noodzaak tot verandering van het zorgstelsel en de overwegingen van de overheid hierbij. Scenario-II 'Geen grenzen' zou de meest aannemelijke ontwikkeling aangeven en is daarom basis voor onze scenario-ontwikkeling.

2. Niet van later zorg

Ook in de rapportage van het ministerie van VWS wordt de gezondheidszorg voornamelijk als een economisch vraagstuk beschreven, van schaarste, van vraag- en aanbodverhoudingen, kosten, financiën en investeringsmogelijkheden. Ook hier wordt met een assenstelsel gewerkt. De horizontale as geeft de richting van maatschappelijke ontwikkelingen aan: Collectivering versus Individualisering, de verticale as economische groei: hoge versus lage economische groei. Voor hoge economische groei zoals nagestreefd in de 'Lissabon doelstelling van de EU' [3] wordt expliciet het belang van wetenschappelijk onderzoek en ontwikkeling voor Europa aangegeven, doch niet uitgewerkt voor Nederland. Deze rapportage bevat een sterke, hoewel niet geëxpliciteerde, ideologische component, marktwerking in de zorg. Op basis van de combinaties van factoren die in het assenstelsel de ontwikkeling van de zorg aangeven zijn vier scenario's uitgewerkt: (I) Collectieve voorspoed; (II) Keuzerijk perspectief; (III) Samen delen; en (IV) Selectieve

groei. De functie van dit 185 pagina's tellende rapport is de lezer aan het denken te zetten over de noodzaak en onontkoombaarheid van veranderingen in de zorg, maar niet om de toekomst te voorspellen, aldus de rapporteurs. Het geeft een aantal vergezichten, waarbij hun blik nauwelijks over de grenzen van ons land reikt. Het weerspiegelt voor wat betreft de gezondheidszorg deels de politieke agenda's van zowel het kabinet-Balkenende 4, als het eerste kabinet-Rutte.[4]

Voor de 'eigen' scenario-ontwikkeling is scenario IV 'Selectieve groei' als basis gekozen. Hierin wordt de toekomst van de gezondheidszorg geschetst in Nederland bij een lage economische groei en hierbij wordt gestaag collectieve verantwoordelijkheid overgeheveld naar het individu, zoals ook anno 2012 steeds meer realiteit wordt.

Wat de toekomst brengen moge... In deze 'eigen' toekomstverkenning is dus een keuze gemaakt voor twee scenario's, een uit elk van beide in 2007 opgestelde rapportages: (1) ABNAMRO: 'Geen grenzen'. In de toekomst bepalen een snelle technologische ontwikkeling tezamen met de introductie van volledige marktwerking de mogelijkheden en beperkingen van de zorg; en (2) VWS: 'Selectieve groei'. De toekomst wordt gekenmerkt door langzame economische groei, waarbij de Lissabon-doelstellingen uit 2001 niet worden gehaald. In de gezondheidszorg worden collectieve verantwoordelijkheden meer en meer naar het individu overgeheveld.

Deze scenario's vormen min of meer elkaars contrast. Beide zijn door mij verder uitgediept op hun consequenties op basis van literatuuronderzoek (Desk Research), enquêtering onder medische professionals en discussies met hen in groepsverband. Deze activiteiten werden toegespitst op hun rol in de gezondheidszorg, vooral op zaken als professionele autonomie, ontwikkeling van deelspecialisatie, man/vrouw verhoudingen en juridisering van de zorg. De gekozen scenario's zijn verder uitgewerkt op de volgende punten: (1) Uitgangspunten; (2) Leidende vraag; (3) Positie ziekenhuizen: Hoe ziet het ziekenhuislandschap eruit?; (4) Geneeskunde: in welk verband wordt deze beoefend?; (5) 'Consumerism' en de arts-patiënt relatie; en (6) Verschuivende man-vrouw verhoudingen in de professionele zorg.

Voor de FEDERA van belang is wat de plaats wordt van de biomedische en gezondheidswetenschappen en het carrièreperspectief van de jonge onderzoeker in de gezondheidszorg, gegeven de in beide scenario's geschetste **toekomst**en.

AD-A. Geen grenzen

(1) Uitgangspunten: Marktwerking is bepalend voor functioneren, beleid en beheer in de gezondheidszorg en de daaraan verbonden onderwijs-, opleidings- en onderzoekactiviteiten. Het inspelen op de behoeften en eisen van de snel groeiende aantallen patiënten, 'zorgconsumenten in de zorgmarkt' (m.a.w. de in de jaren 70 gevreesde medicalisering is een gegeven) komt centraal te staan. Er worden geen grenzen en beperkingen aan de vraag naar zorg gesteld anders dan afgeleid van de rendementseisen van investeerders, instellingen en/of verzekeraars. Hun belangen, dus van deze belangrijkste 'spelers' in de zorg, bepalen structuur en functioneren van de instellingen en daarmee de omvang en kwaliteit van de zorg, nogmaals volgens de opstellers van dit scenario.

S. Terpstra heeft een veelheid van toekomstverkenningen en scenario's op zijn naam staan in de oncologie (1980-1988, 1998-2004, 2008-2010) reumatologie (1990), orthopedie (2000-2002), KNO (2010), nierfunctie vervangende behandelingen (1976) en niersteenvergruizing (1985), openhartchirurgie (medio jaren zeventig).

(2) Leidende vraag: *Wat brengt het nieuwe op?* Het nieuwe wordt veel ruimer gezien, dan alleen medisch-technologische ontwikkelingen. Met name zullen fusie en schaalvergroting bepalend zijn voor de ontwikkeling van de gezondheidszorg enerzijds en verandering van zeggenschap over de instellingen anderzijds. Door fusie en schaalvergroting kan beter aan de eisen van investeerders, verzekeraars en aandeelhouders tegemoet worden gekomen. Dit wordt met name bepaald door betere mogelijkheden voor de bedrijfsvoering in de instellingen en tot uitdrukking komen in de secundaire arbeidsvoorwaarden van de medewerkers. De mogelijkheden voor verdergaande deelspecialisatie, kostenbeheersing en het vervullen van 24-uurs beschikbaarheidsfuncties worden in belangrijke mate bepalend voor exploitatie en rendement van de 'zorgbedrijven'. Verandering in zeggenschap over de instellingen heeft ingrijpende gevolgen voor de bestuurlijke en eigendomsverhoudingen, want de belangen van de eigenaars van instellingen, investeerders en verzekeraars overheersen. Deze 'stakeholders' zijn ook 'geïnternationaliseerd', en er is dus ook sprake van 'multinationals' of 'corporate zorgketens'. Hun managers en de verzekeraars worden geacht de dienst uit te maken in de zorg. Ze kunnen risicodragend kapitaal aantrekken, investeren, winst maken en uitkeren. De gezondheidszorgorganisaties werden zorgondernemingen, wier oriëntatie op de zorg allereerst wordt bepaald door winstverwachtingen en ontwikkelingen in Europees verband.

(3) Ziekenhuizen: Hoe oogt het 'ziekenhuislandschap' in de nabije toekomst? De overheid is teruggetreden uit de zorg en bemoeit zich nauwelijks meer met zorginstellingen. Het in de jaren zeventig ingezette fusieproces van ziekenhuizen is, na stagnatie tussen 1995 en 2005, gestaag doorgezet. Er functioneren in Nederland nog zestig zelfstandige gezondheidszorgorganisaties, waarvan de kern door ziekenhuizen wordt gevormd. Er resteren zes Universitaire Medische Centra. Deze functioneren primair als 'Medical Schools' en staan onder direct toezicht van de overheid, tevens eigenaar en opdrachtgever met betrekking tot de aantallen en hoedanigheid van op te leiden zorgprofessionals. Deze ziekenhuizen bedienen voornamelijk zorgconsumenten uit de lagere inkomenssegmenten van de 'zorgmarkt'. De kleinere ziekenhuizen zijn opgegaan in grotere verbanden en functioneren soms nog als buitenpoli voor de grotere ziekenhuizen. De 24-uursfuncties zijn gecentraliseerd, evenals het OK-bedrijf en de gespecialiseerde kapitaal- en kennisintensieve behandel-, diagnostische- en ondersteunende faciliteiten. In het verlengde van het samengaan van ziekenhuizen (horizontale fusies) heeft zich gelijktijdig een ander soort fusieproces voltrokken. Door ziekenhuisketens zijn groepspraktijken van huisartsen, praktijken van fysiotherapeuten, apotheken, instellingen voor revalidatie, verpleegtehuizen en thuiszorg opgekocht en geïntegreerd in de ziekenhuisorganisatie (verticale fusie of integratie in de bedrijfskolom). De 'schotten' tussen eerste, tweede en derde lijn zijn hierdoor vervallen. De aldus ontstane zorgorganisaties worden bestuurd en geëxploiteerd als één geheel. Binnen deze organisaties functioneren tal van super-gespecialiseerde klinieken op basis van gedifferentieerde tarieven. Feitelijk zijn er regionale zorgmonopolies ontstaan dan wel versterkt.

(4) Geneeskunde: In welk verband wordt in dit scenario de geneeskunde bedreven? Door horizontale en verticale fusie ontstane schaalvergroting en zorghiërarchieën is dus een verdergaande deelspecialisatie in de geneeskunde mogelijk geworden. Substitutie van specialistische geneeskunde binnen deze instellingen naar eerstelijnszorg op grond van bedrijfseconomische overwegingen is daardoor eveneens mogelijk en is voornamelijk een kostprijs-technische kwestie geworden. Deze situatie maakt het voor het management ook mogelijk om gemakkelijk op nieuwe winstgevendende mogelijkheden in de geneeskunde in te spelen. De invloed van professionals, arts en/of wetenschapper, hierop is gemarginaliseerd. De verantwoordelijkheidstelling voor de beroepsuitoefening is veranderd, de bestuurders zijn eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van zorg en medisch handelen. Verzekeringspremies voor aansprakelijkheid van medisch handelen zijn een structureel en aanzienlijk onderdeel van de secundaire arbeidsvoorwaarden voor artsen en andere beroepsbeoefenaren, waar vrije beroepsuitoefening uitzonderlijk wordt.

Geen grenzen en de FEDERA

Voor de FEDERA is van belang wat binnen 'Geen grenzen' de plaats zal zijn van de medische wetenschappen en in het verlengde daarvan het carrière perspectief van de jonge onderzoeker in de gezondheidszorg? De behoefte aan en de waardering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek en de carrièreperspectieven in wetenschap worden hoofdzakelijk door een tweetal vragen bepaald: (1) Wat brengt het nieuwe op?; en (2) Wat zijn de effecten van de zorg en feiten over de kwaliteit ervan?

Beide domeinen kennen hun eigen dynamiek en consequenties voor wetenschapsbeoefening en wetenschappers. Voor wat betreft het nieuwe zijn onderzoek en ontwikkeling bepalend voor de rendementsverwachtingen van de 'zorg-conglomeraties' op de lange termijn. Het nieuwe is de bron van winst. De zorgondernemers investeren op wereldniveau in nieuwe ontwikkelingen. Zij zijn als 'multinationals' actief op de medisch-biologische en technologische markten en domineren daarbij in belangrijke mate de onderzoeksagenda van toonaangevende medisch-wetenschappelijke instituten voor wat betreft de onderzoeks- en ontwikkelingslijnen.

In de behoefte aan informatie over effectiviteit, efficiency en kwaliteit van de zorg wordt door deze ondernemingen voorzien door hun stafbureaus aangevuld met de diensten van consultancy firma's. Daarbij speelt de noodzaak van informatievoorziening gericht op de consequenties van de formalisering en 'juridisering' van de zorg. Ook deze informatie is vitaal voor de rendementen. Het gebruik van informatiseringstechnologie en het beheersen van de hierbij behorende methodologie zijn hierbij een cruciale factor. De instituten, vakgroepen etc. welke zich traditioneel met deze zorgvraagstukken bezighielden zijn gemarginaliseerd en functioneren voornamelijk als opleidingsinstituten in verband van 'medical schools'.

De arbeidsmarkt voor de jonge medische wetenschapper is in deze toekomst allereerst die van medewerker bij de multinational: wetenschapper in industrieel verband of als stafmedewerker in dienst van een zorgconglomeraat of 'consultancy' firma. Hun carrièreperspectief wordt allereerst bepaald door het management van deze organisaties: waar vinden we de beste en goedkoopste talenten?

(5) 'Consumerism': De arts-patiënt relatie wordt een 'dienstverlener-consument' relatie. De zorg is sterk geformaliseerd en vergaand 'gejuridiseerd'. Financiële zorgrisico's zijn beperkt door standaardisering en protocollering van diagnostiek en behandeling. Investerings in kapitaalintensieve voorzieningen zoals voor beeldvorming, 'units voor vroegdiagnostiek,

bestralingsunits en geavanceerde laboratoria, in geïntegreerde informatiesystemen en in reorganisaties zijn winstgevend door schaalvergroting, risicobeperking en verdergaande informatisering van de besluitvorming in en over de geneeskunde. Deze winstgevendheid bepaalt de verhouding ‘dienstverlener-consument’ in de zorg.

(6) Man-vrouw verhoudingen: Deze zijn voor artsen en andere beroepen in de zorg ingrijpend veranderd. De beoefening van de geneeskunde geschiedt overwegend door vrouwen. Secundaire arbeidsvoorwaarden domineren de arbeidsverhoudingen.

Voor de FEDERA is van belang wat binnen ‘Geen grenzen’ de plaats zal zijn van de medische wetenschappen en in het verlengde daarvan het carrièreperspectief van de jonge onderzoeker in de gezondheidszorg? De behoefte aan en de waardering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek en de carrièreperspectieven in de wetenschap worden hoofdzakelijk door een tweetal vragen bepaald: (1) Wat brengt het nieuwe op?; (2) Wat zijn de effecten van de zorg en feiten over de kwaliteit ervan?

Beide domeinen kennen hun eigen dynamiek en consequenties voor wetenschapsbeoefening en wetenschappers. Voor wat betreft het nieuwe zijn onderzoek en ontwikkeling bepalend voor de rendementsverwachtingen van de ‘zorgconglomeraten’ op de lange termijn. Het nieuwe is bovenal een bron van winst. De zorgondernemers investeren op wereldniveau in nieuwe ontwikkelingen. Zij zijn als ‘multinationals’ actief op de medisch-biologische en technologische markten en domineren daarbij in belangrijke mate de onderzoeksagenda van toonaangevende medisch-wetenschappelijke instituten voor wat betreft de onderzoeks- en ontwikkelingslijnen. In de behoefte aan informatie over effectiviteit, efficiency en kwaliteit van de zorg wordt door deze ondernemingen voorzien door hun stafbureaus aangevuld met de diensten van adviesbureaus. Daarbij speelt de noodzaak van informatievoorziening gericht op de consequenties van de formalisering en ‘juridisering’ van de zorg. Ook deze informatie is vitaal voor de rendementen. Het gebruik van informatiseringstechnologie en het beheersen van de hierbij behorende methodologie is hierbij cruciaal. De instituten, vakgroepen etc. welke zich traditioneel met deze zorgvraagstukken bezig hielden zijn gemarginaliseerd en functioneren voornamelijk als opleidingsinstituten in verband van ‘medical schools’. De arbeidsmarkt voor de jonge (bio)medische (gezondheids)wetenschapper is in deze toekomst allereerst die van medewerker bij de multinational: wetenschapper in industrieel verband of als stafmedewerker in dienst van een zorgconglomeraat of ‘consultancy’ firma. Hun carrièreperspectief wordt allereerst bepaald door het management van deze organisaties: waar vinden we de beste en goedkoopste talenten?

Ad-B Selectieve groei

(1) Uitgangspunten: Voor het beleid ten aanzien van de gezondheidszorg staan twee uitgangspunten centraal: kostenbeheersing en het zekerstellen van de toegankelijkheid tot de zorg. Dit zijn primair politieke aangelegenheden. Het beleid in dezen wordt onder ministeriële verantwoordelijkheid uitgevoerd met bijbehorend ambtelijk toezicht. Gereguleerde marktwerking is in dit scenario een instrument voor kostenbeheersing.

(2) Leidende vraag is in dit scenario: *Wat mag het kosten, opdat we de zorg betaalbaar en voor een ieder toegankelijk houden?* Er worden duidelijk financiële grenzen aan de zorg gesteld, uitkomst van politieke processen, van compromissen, uitgewerkt in wet-, en andere regelgeving en aanvullende maatregelen. Deze processen zijn primair gericht op de beheersing van de kosten van de zorg. De ontwikkeling van de gezondheidszorg wordt in grote lijnen bepaald door de ‘doctrines’ van de WHO: het ontwikkelen en handhaven van een krachtig beleid van de overheid ten aanzien van onderwijs en opleiding en de nadruk op preventie en versterking van de eerste lijn.

Onderzoek, ontwikkeling en innovatie van de zorg worden primair als kostenverhogende factoren gezien. Meer en meer worden de beslissingen hierover centraal, op nationaal niveau, genomen en gebaseerd op economische analyses, bijvoorbeeld via ‘Technology Assessment’ studies. Met behulp hiervan wordt het basispakket van de ziektekostenverzekering aangepast. Geleidelijk aan wordt overgegaan van collectieve naar individuele verantwoordelijkheid voor het betalen van de zorg. Men kan door bijverzekeren of door zorgsparen zich zekerstellen van zorg.

Gelijke toegankelijkheid van de zorg staat centraal in het beleid voor de zorg, maar deze moet wel betaalbaar blijven. De overheid bemoeit zich hier actief mee en stelt daartoe het macro budget voor de zorg vast en houdt hier de marktpartijen strikt aan. In het verlengde van gelijke toegankelijkheid heeft de overheid de inkomens van artsen in het bijzonder van medisch specialisten tot een sociaal aanvaardbaar niveau teruggebracht, vergelijkbaar met de omliggende landen. Daarnaast voert ze een actief preventiebeleid en versterkt de eerstelijnszorg, omdat zo de kosten van de zorg beheerst kunnen worden. Alleen hoogst noodzakelijke zorg wordt collectief vergoed, inkoop van andere zorg geschiedt op de private markt door hoge en midden inkomensgroepen-solidariteits-overdrachten, de gezondheidsverschillen groeien en een tweedeling in de zorg begint zich af te tekenen.

(3) Ziekenhuizen. Hoe ziet het ziekenhuislandschap er uit? Dat verschilt niet veel van het huidige. Mede onder druk van patiëntenverenigingen en verzekeraars zijn omvang, structuur en positie van de ziekenhuizen geleidelijk aan veranderd. Er functioneren in Nederland nog tachtig ziekenhuizen. De kleinere ziekenhuizen zijn alle verdwenen. De zorgorganisaties, in het bijzonder de ziekenhuizen, hebben bijna allemaal Nederlandse eigenaars. Deze mogen onder strikte condities kapitaal aantrekken, investeren in hun instellingen, beperkt winst maken en uitkeren. Hierbij wordt uitgegaan van gereguleerde marktwerking. Competitie tussen instellingen wordt als een cruciaal element voor kostenbeheersing en kwaliteitsverbetering gezien. Om kosten en kwaliteit te bewaken functioneert een omvangrijk centraal apparaat van normstellende en controlerende organen. Digitalisering wordt voor het beheersen van de kosten van de zorg cruciaal geacht. Er zijn acht Universitaire Medische Centra. Deze functioneren als ‘Medical Schools’. Zij vormen evenals de andere ziekenhuizen de kern van een netwerk met andere zorgorganisaties. Ook scholen met opleidingen voor beroepen in de gezondheidszorg behoren hiertoe. Deze netwerken vormen één organisatie en staan onder één bestuur. Voor de universitaire medische centra worden deze benoemd door en staan onder direct toezicht van de overheid. Alle 24-uursfuncties van de instellingen zijn regionaal gecentraliseerd, evenals het OK-bedrijf en de hoog gespecialiseerde behandel-, diagnostische- en ondersteunende faciliteiten.

(4) Geneeskunde: In welk verband wordt de geneeskunde bedreven? In het verlengde van het samengaan van ziekenhuizen heeft zich gelijktijdig een ander fusieproces voltrokken. Ziekenhuizen zijn samengegaan met eerstelijnsvoorzieningen: huisartsenpraktijken, apotheken, praktijken voor fysiotherapie, revalidatie etc. Deze zijn tezamen met de ziekenhuizen georganiseerd in zorgketens, maar blijven zelfstandig functioneren. Feitelijk zijn er zo regionale zorgmonopolies ontstaan dan wel versterkt. Deze staan onder streng toezicht van de overheid. Door de zo ontstane schaalvergroting zijn vergaande deelspecialisatie en concentratie van de specialistische geneeskundige zorg mogelijk geworden. Met het oog op een betere, laagdrempelige toegankelijkheid van de zorg is daarnaast substitutie van specialistische geneeskunde binnen deze instellingen door eerstelijnszorg vergaand ingevoerd. Daarnaast zijn delen van meer routinematige geneeskundige zorg overgedragen aan speciale ‘Nurse practitioners’, ook wel verpleegkundig specialisten genoemd. De verantwoordelijkheidsstelling voor de beroepsuitoefening is vergaand gereguleerd, de bestuurders zijn eindverantwoordelijk voor de kwaliteit van de zorg en het medisch handelen. Verzekeringspremies voor beroepsaansprakelijkheid zijn een structureel onderdeel geworden van de secundaire arbeidsvoorwaarden voor arts-specialisten. Vrije beroepsuitoefening binnen deze zorgorganisaties kent een neergaande trend.

(5) ‘Consumerism’: Door de introductie van gereguleerde marktwerking is de beschikbaarheid van artsen voor patiënten een van de belangrijkste factoren voor concurrentie geworden. De factoren veiligheid, kwaliteit en beschikbare tijd bepalen de arts-patiënt relatie. ‘Consumerism’ heeft in samenhang met overheidsbeleid een aantal neveneffecten welke in belangrijke mate de dienstverlening zijn gaan domineren. Het overheidsbeleid gericht op substitutie zou tot een structurele afname van de behoefte aan ‘dure’ artsen kunnen leiden. Echter een aantal andere ontwikkelingen heeft dit gecompenseerd en zelfs tot een stijgende behoefte aan artsen geleid. Door vergaande formalisering en juridisering van de zorg en door ‘consumerism’ gedreven, wordt een substantieel deel van het tijdsbeslag van artsen aan administratieve zaken ten behoeve van verzekeraars en het afhandelen van veiligheids- en kwaliteitsprotocollen besteed, ook al wordt vergaand gebruik gemaakt van digitalisering.

(6) Man-vrouw verhoudingen: Deze zijn voor artsen en andere beroepen in de zorg ingrijpend veranderd. De beoefening van de geneeskunde is overwegend een beroep van vrouwen geworden. De secundaire arbeidsvoorwaarden domineren de arbeidsverhoudingen.

Wat zijn de plaats van de medische wetenschappen en het carrièreperspectief van de jonge onderzoeker in de gezondheidszorg van de in ‘Selectieve groei’ geschetste gezondheidszorg? De behoefte aan en de waardering van het medisch wetenschappelijk onderzoek wordt in dit scenario hoofdzakelijk vanuit een beperkt aantal domeinen bepaald: (1) Wat kan onderzoek bijdragen aan de kostenbeheersing in de zorg?; en (2) Wat kan onderzoek bijdragen aan de gezondheid van de bevolking?

De basis van de maatschappelijke waardering van de wetenschapsbeoefening in de gezondheidszorg is research en ontwikkeling. Dit is een kostenpost en dus willen we dat overal elders zo goedkoop mogelijk inkopen. Daardoor worden onderzoek en innovatie op een beperkt aantal deelgebieden mondjesmaat toegestaan. Onderzoek en ontwikkeling verlopen traag evenals innovatie. De ‘beleidsblik’ is gericht op het eigene, het vertrouwde. Van de medische weten-

schappen hebben die vakgebieden welke de gezondheid van de bevolking kunnen bevorderen en vaststellen prioriteit. Het perspectief van de jonge wetenschapper wordt allereerst bepaald door mogelijkheden van de overheidsinstellingen werkzaam op het gebied van preventie en vroegdiagnostiek.

Samenvatting en slotopmerkingen

In onze eigen scenario's zijn de gevolgen geschetst van huidige en toekomstige veranderingen in de gezondheidszorg voor de medische wetenschappen. Het zijn gevolgen van die ontwikkelingen, waarop de overheid en 'stakeholders' in ons land invloed kunnen uitoefenen. In beide scenario's is op zes punten aangegeven wat de gevolgen van een bepaald beleid op de lange termijn kunnen zijn. De positie van de medische wetenschappen en het carrièreperspectief van de jonge wetenschapper wordt dus bepaald door de vraag of beleidsmakers de gezondheidszorg – als een kans zien voor het maken van winst, als een mogelijkheid voor ondernemen – of primair als een kostenfactor.

- Beiden lijken een nogal beperkte basis voor de maatschappelijke waardering van de medische wetenschappen.

Het scenario 'Geen grenzen' weerspiegelt in grote lijnen als eindsituatie voor ons land de huidige situatie in de VS en 'Selectieve groei' die in Groot-Britannië.

Deze scenario's gingen niet in op de culturele en ideologische aspecten van hoe men een land bestuurt en de ruimere betekenis van wetenschapsbeoefening in dit verband. In beide scenario's wordt aan informatisering of digitalisering voor de gezondheidszorg een cruciale betekenis toegedacht. Dit geldt zowel voor de beheersing van de kosten van de zorg als voor de vernieuwing in de zorg. Dit wordt als een gegeven beschouwd. De beoefening van de geneeskunde en bijbehorende biomedische en gezondheidswetenschappen vraagt derhalve om een aantal kanttekeningen. De VS zijn doorgaans wereldwijd het voorbeeld voor innovatie, van vooruitgang door wetenschappelijke en technologische ontwikkeling. Maar in hoeverre geldt dat ook voor digitalisering in de gezondheidszorg? Ondanks de mogelijkheden hiervoor is men op dit terrein in de VS lang terughoudend geweest. Dat is in de jaren tachtig ingrijpend veranderd, met als gevolg een buitenproportionele toename van de uitgaven voor beheer en administratie. Bij de bespreking van de rapportage van VWS is geweest op de impliciet aanwezige ideologie van de marktwerking. Voor de gezondheidszorg in ons land lijkt deze ideologie, ooit met verve uitgedragen door de Burke Stichting, bepalend te zijn voor de beleidsontwikkeling. De informatievoorziening van de patiënt/consument in de gezondheidszorg wordt vanuit dit gedachtegoed cruciaal. Digitalisering blijkt in de visie van vele politici een vitale factor voor de 'modernisering' van de gezondheidszorg te zijn. Maar juist hier blijkt de balans tussen een 'top down' of 'bottom up' besturing vitaal. Maar als een technisch-economisch hulpmiddel wordt opgevoerd, dan zijn mogelijkheden beperkt dan wel spelen culturele aspecten een hoofdrol bij de ontplooiing ervan. Het gaat hierbij ook niet in de eerste plaats om wat maatschappelijk aan zorg en het daaraan verbonden wetenschappelijk onderzoek wordt besteed. De VS hebben uitgedrukt in procenten van het BNP de kostbaarste zorg van de

wereld (maar besteden ook het meest aan R&D). De zorg wordt ondanks dat door haar bevolking laag gewaardeerd. Tussen de dertig en veertig procent van de bevolking is niet of onvoldoende verzekerd. Juist hier groeien en bloeien 'zorgcorporates' en het wetenschappelijk onderzoek en liggen de beste carrièreperspectieven voor onderzoekers, ook voor de onze.

Maar, kan het anders, kan het beter, voor ons land, voor Europa? In 'Lissabon' (in hetzelfde jaar dat de Euro operationeel werd) is er voor Europa een poging gedaan om het beleid t.a.v. economie en wetenschap te integreren met een sociaal beleid. Aan wetenschap en ontwikkeling werd daarbij een cruciale rol toebedacht. Een bloeiende gezondheidszorg en bloeiende wetenschap blijken goed samen te gaan in bijvoorbeeld Scandinavië. Laat de FEDERA dit eensgezind vanuit dit perspectief uitdragen. Dit gaat veel verder dan beperking van regelgeving alleen.

Drs. S. Terpstra, bedrijfseconoom,
vrijgevestigd consultant.
Groningen
(geschreven in februari 2012)

Bronnen/noten

1. Bokeloh, P.H. et al., *Naar een onbezorgde toekomst* (ABN AMRO, 2007).
2. Ministerie van VWS, *Niet van later zorg* (Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2007).
3. De Lissabondoelstelling: Tijdens de Europese top van regeringsleiders in Lissabon in 2000 is afgesproken dat Europa in 2010 een topospositie inneemt in de wereldeconomie. Op cruciale terreinen als onderwijs en werkgelegenheid zijn deeldoelstellingen geformuleerd zoals voor het aantal deelnemers aan een leven lang leren en het aantal werklozen. Maar sindsdien liggen de Europese investeringen in onderzoek en ontwikkeling met 1,9% van ons BNP ver onder het niveau van de VS en Japan en in slechts twee van de nadien toetgetreden landen haalde men meer dan 1% van het BNP. In 2010 blijkt de Lissabondoelstelling van 3% dus ver buiten bereik. <http://www.lerenenwerken.nl>
4. Zie het laatste hoofdstuk van 'Niet van later zorg', Overheidssturing in Nederland.
5. *39 Choices in health care: A report by the Government Committee on Choices in Health Care*. (Rijswijk: Ministry of Health, Welfare and Cultural Affairs, 1992), p. 24: 'Anticipating the future by engaging stakeholders to craft national strategic plans through evidence-based information and scenarios on likely future trends. Significant growth of private education and services should be anticipated, necessitating the targeting of public funds for health equity, promotion and prevention. Public action in information, regulation and delegation are key functions for mixed public and private systems.'
6. *World Health Report 2008: Primary Health Care, Now More Than Ever* (Genève: WHO) p. 11.
7. Special Report van *The Economist*: Vijay Vaitheeswaran: 'Medicine goes digital', 'HIT or miss', 'Flying Blind': <http://www.Economist.com/specialreports>

De slotopmerkingen zijn grotendeels ontleed aan rapportages van *The Economist*. De volgende punten werden als cruciaal beschouwd: (1) De wijze waarop een ander georganiseerd wordt. Hierbij zijn twee tegenstellingen cruciaal: 'Bottom up' versus 'Top Down' en 'Grootschaligheid' versus 'Kleinschaligheid'. Zonder balans bij deze tegenstellingen ontstaan grootschalige efficiency-verliezen en demotivatie bij de gebruikers en daarmee onbetrouwbaarheid van de systemen. (2) 'Incentives' voor de gebruikers: medisch, paramedisch

en verpleegkundig om de extra tijd nodig voor ontwikkeling, de betrokkenheid daarbij en het gebruik ervan zeker te stellen. (3) Monopolievorming bij leveranciers van ‘software’ en ‘hardware’. (4) Monopolievorming van de verstrekkers van informatie, dat kunnen verzekeraars, zorgverleners, overheden en anderen zijn, bv industrieën in de zorg. Dit laatste is alleen te voorkomen met ‘patient empowerment’.

1.6 De FEDERA in 2010-2019

De toekomst van de FEDERA is sterk afhankelijk van de creativiteit van de afzonderlijke delen van haar achterban en hangt natuurlijk samen met werkgelegenheid voor biomedische en gezondheidswetenschappelijke onderzoekers (in academie en bedrijfsleven). Er zou een verband moeten zijn met de beleving van, anticipatie op en gevolgen van demografische en epidemiologische ontwikkelingen in Nederland en natuurlijk de medische ontwikkelingen, die ook doorwerken in de vraag naar gezondheidszorg en verzorging van zorgbehoefte, op alle leeftijden. Maar met de immer onstuitbare behoefte er meer van te begrijpen, aan preventie te doen en nazorg (er blijken veel vaker te doorgronden langetermijn neveneffecten van vroege behandelingen of invloeden dan ‘we’ ooit dachten). Wie naar de onderwerpen kijkt van de medisch-wetenschappelijke dagen van de laatste vijftien jaar (normale looptijden in ‘onze’ pijnpijnen van investeringen en kennisontwikkeling) ziet dat onder het motto ‘Nieuwe kennis, nieuwe kansen’ (sinds 2006) aandacht werd besteed aan: (1) Kanker, in het bijzonder van de dikke darm, huid en borst (1998, 2003, 2007); (2) Voeding en obesitas (1999, 2008); (3) Beweging en bewegingsstelsel (2002, 2008, 2012); (4) Zwangerschap en geboorte en gezondheid op jonge leeftijd (2005, 2008); (5) Dementie, veroudering en ouderdomsziekten (2000, 2009); (6) Ons genoom (2001) en de rol van genen en ziekte (2007, 2008, 2011); (7) (auto)immuunziekten, infecties en vaccinatie (2006, 2010); (8) Medisch-technologische ontwikkelingen in diagnose, vaccinontwikkeling en therapie (1998, 2006, 2012).

Aangezien de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) sinds 2010 de facto niet meer bestaat zullen nieuwe terreinen van gezondheidsonderzoek minder snel structureel betreden worden, maar zouden wetenschappelijke verenigingen de medisch-wetenschappelijke dagen van de FEDERA beter kunnen benutten door samen een onderzoeksagenda te ontwikkelen. Ontwikkelingen in de biomedische en gezondheidswetenschappen zelf en de maatschappelijk-politieke perceptie daarvan zullen vertaald moeten worden in programma’s voor kennis- en kundeontwikkeling, waartoe steeds vaker ZonMw of NWO wordt ingeschakeld. De fondswerf-ontwikkeling bij de charitatieve fondsen wijst enerzijds op het belang van steeds grotere eenheden, maar anderzijds vindt de fondswerfing ook meer gefragmenteerd (elke patiëntengroep en soms zelfs elke patiënt zijn eigen fonds!) De betrachte grote haast wordt ongetwijfeld versterkt door de mogelijkheden van de elektronische snelweg. De UMC’s groeiden hard de laatste tien jaar, maar toch waren er drie ‘hevige’ overheidssubsidie-explosies, gevoed met aardgascapital na 2006, elk van 150 miljoen: (1) via TI-Pharma met een grote rol voor Organon, dat meteen succes had; (2) Via CTMM; en (3) in 2010 (Biomaterialen) werden op tijdelijke basis honderden banen geschapen via door grote Nederlandse bedrijven gecoördineerde programma’s. Het geld werd valorisenderwijze uitgegeven richting Organon (spoedig daarna

overgenomen door Schering Plough en MSD, Philips Medical Systems, daarbij de omschakeling naar biomedisch bedrijf ondersteunend en DSM (dat eveneens een transformatie doormaakt van chemische naar biomedische industrie).

Het lijkt er op dat de nasleep van de financiële crisis van 2008/2009 'ons' nog sterker die kant op wijst, blijkens ook het motto 'Kennis, kunde, kassa' van het kabinet-Rutte en in de optuiging van het ministerie van Economische zaken met Landbouw (een als succesvol beschouwde voor veel export zorgende sector met weliswaar een gigantische ecologische voetafdruk). Daarheen wijst ook het beleid van de huidige minister van VWS die marktwerking predikt alsof haar eigen leven er van afhangt en – inderdaad – het beleid grotendeels door adviesbureaus laat bepalen, waarin oud-politici van de grote partijen het hoogste woord hebben.

Ook is een interessante ontwikkeling gaande binnen de, ook door de belastingbetaler, zwaar gesubsidieerde KNAW (via haar wetenschappelijke instituten, www.know.nl). Hier werd in 2011 een wetenschapsagenda met negenenvertig thema's voorzien, waarvoor de staatssecretaris van Onderwijs en Wetenschappen maar weinig belangstelling toonde. Erop stonden de volgende dertien (30%) voor het FEDERA-netwerk belangwekkende onderwerpen: (1) Oorzaken en gevolgen van klimaatverandering; (2) Wat hebben we aan het menselijk genoom?; (3) Hoe kunnen wij kanker beter de baas worden?; (4) Hoe verbeteren wij gezondheid, preventie en zorg?; (5) Kunnen wij onze afweer beter afstellen?; (6) Hoe gezond kunnen wij ouder worden?; (7) Hoe kunnen we gezonder eten?; (8) Hoe kan een plooibaar orgaan als het menselijk brein zich ontwikkelen?; (9) Zijn onze hersenen wie wij zijn?; (10) Hoe verlopen biochemische reacties in levende cellen?; (11) Kunnen wij zelf een levende cel in elkaar zetten?; (12) Kunnen we organen nabootsen op een chip?; en (13) Hoe kunnen we nieuwe vormen van sociale ongelijkheid tegengaan?

Een 'ding' is zeker: deze bovenal door onderzoekers opgestelde authentieke wetenschappelijke agenda (uiteraard aanvechtbaar etc.) laat zich vermoedelijk niet eenvoudig rijmen met het nu vigerende beleid van 'kennis, kunde, kassa'. Hiervoor lenen zich al meer de bij 'onze' MWD aan de orde gekomen bovenstaande onderwerpen. Maar de keuze is aan de lezer en aan vele geïnteresseerden: dat zijn niet meer de wetenschappers zoals vroeger wellicht met een kleine groep ambtenaren en politici, maar een veelheid van staakhouders, vooral ook de charitatieve fondsen, en uiteindelijk parlement en regeringen. Het FEDERA bestuur heeft hierover geen eenduidige opvatting en streeft die ook niet na. Wel lieten we in dit hoofdstuk (Sectie 1.5) een ervaren scenario-ontwikkelaar, plannenmaker en intensief volger sinds 1970 van het medisch-wetenschappelijke bedrijf hierover aan het woord. Deze heeft het bestuur op ons verzoek de laatste vijf jaar intensief gevolgd. Hij duikelde enkele belangwekkende, in 2007 via onze inmiddels eigen ABNAMRO en ministerie van VWS ontwikkelde, scenario's op voor onze volksgezondheidszorg en het bijbehorende onderzoek en zette die naast elkaar. Sommige lezers worden opgewekt van de mogelijke uitkomsten, anderen zullen hoofdschuddend door het leven gaan waar schaarstes dreigen. De functie is echter discussie en vooral niet stilzitten, want er gaat waarschijnlijk wel meer veranderen in deze woelige tijden binnen Europa en waarom zou Nederland, liggend op een kruispunt van vier Europese culturen in de breedste zin des woords – de Angelsaksische, Scandinavische, Duitse en de Franse/mediterrane – niet

‘gewoon’ het beste voorbeeld kunnen volgen met de beproefde, maar professioneel bepaalde en uitdagende mix van activiteiten in plaats van de meer financieel bepaalde (wat de een wil laten uitgeven, wil de ander graag besparen) keuze tussen het commerciële en het ambtelijke?

In de tussentijd zullen wij onderzoekers samen met de patiënten –om wie het allemaal gaat- zeker alert blijven om samen met onze Europese collega’s en leedverwanten onze professionele verantwoordelijkheden te dragen en aldus vrijheid bevechten via regelneming. Dit doen we samenscholenderwijs sinds een jaar of twintig, af en toe via een gedragscode, maar bovenal vereend argumenterend en met gedegen juridische steun. Hieruit vloeien niet alleen enorme regulatoire, ambtelijke besparingen voort – vooral ook in de sfeer van het toezicht en de toezichtbevredigende functionarissen binnen onze organisaties –, er wordt ook hierdoor innovatoire ruimte geschapen. Vermoedelijk vinden ‘we’ dit belangrijker, naarmate we zelf meer de biomedische wetenschapsagenda kunnen bepalen. Hieruit vloeit vermoedelijk ook veel meer carrièreperspectief voort, dan in de andere perspectieven van stukloon of loon-slavernij ligt opgesloten.

Jan Willem Coebergh

2. Medisch Wetenschappelijke Dagen

Anja Edwards van Muijen interviewt hoofdpersonen voor een terugblik op de MWD's 1999-2011 en een vooruitblik

2.1 Voeding en gezondheid: belangstelling publiek blijft (MWD 1999)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. H.K.A. Visser, emeritus hoogleraar Kindergeneeskunde, voorzitter MWD-commissie 1999

Hoe verliep de Medisch Wetenschappelijke Dag in 1999? ‘Er waren in de Jaarbeurs veel leken voor de Publieksdag en veel minder artsen voor het wetenschappelijk deel. Een gebruikelijk beeld.’

Hoe komt het dat artsen minder belangstelling hebben voor dit onderwerp dan het publiek? ‘Ten eerste is voeding stiefmoederlijk bedeed in het geneeskundecurriculum. Leerstoelen voeding zijn traditioneel nauwelijks te vinden bij de faculteiten geneeskunde, maar wel in Wageningen, waar ze aanknoopten bij de productie van voeding. Ten tweede leeft het ook in de praktijk niet, want het betekent praten met patiënten, en die tijd hebben dokters nauwelijks. Ten derde doen artsen maar weinig aan bijscholing op voedingsgebied. Kinderartsen doen er nog het meest aan.’

Het programma van de MWD bestreek het hele scala van voeding en gezondheid, wat sprong er voor u uit? ‘We hadden goede sprekers. De items van toen zijn nu eigenlijk nog allemaal actueel, maar ik zal er drie uitlichten: voeding en ontstaan van ziekten, klinische voeding, en obesitas.’

Bij welke ziekten is voeding tegenwoordig een belangrijke factor? ‘Twee belangrijke voorbeelden zijn hart- en vaatziekten en kanker. Kromhout van de grote Zutphenstudie sprak over de relatie tussen voeding en hart- en vaatziekten zoals de beschermende werking van vette vis. Sinds 1999

FEDERA-prijs 1999

D. Kromhout, In search of dietary determinants of coronary heart disease (Zutphen & Seven Countries Study)

is het aantal hart- en vaatziekten sterk gedaald, wat behalve aan verbeteringen in bypassoperaties, dotteren en cholesterol verlagende geneesmiddelen ook te danken is aan betere voeding. Indertijd werden basale verbanden tussen voeding en kanker vermoed, nu is juist minder duidelijk welke verbanden er precies bestaan.’

Wat waren en zijn de ontwikkelingen rond klinische voeding? ‘In 1999 begon men de verworven kennis rondom sondevoeding en speciale voeding na een operatie toe te passen in de kliniek. Nu is klinische voeding een geaccepteerd fenomeen, en willen we een stapje verder gaan door het niet alleen individueel aan zieke patiënten te geven, maar ook om ziekten te voorkomen aan grotere groepen mensen. Hoewel er al veel op de markt is, zijn de claims niet altijd even sterk onderbouwd. Om de etiketteksten werkelijk te onderbouwen is nog veel onderzoek nodig, waarbij de EU waakhond moet zijn.’

Wat zijn de voornaamste ontwikkelingen rond obesitas? ‘Overgewicht was tien jaar geleden al een probleem, maar nu een majeur probleem, zelfs ook bij kinderen. We hebben een verleden van grote follow-up onderzoeken zoals het Zutphen-onderzoek, nieuw zijn follow-up onderzoeken van kinderen in Groningen en Rotterdam. Door het volgen van deze kinderen hopen we de determinanten van obesitas te achterhalen en daarmee een goede preventie van zowel obesitas als ermee samenhangende ziekten als diabetes te ontwikkelen.’

Welk onderwerp kwam in 1999 niet aan de orde dat u nu belangrijk genoeg zou vinden voor een MWD? ‘Het effect van ondervoeding op heel jonge leeftijd is een groot praktisch probleem, waar wetenschappelijk nog veel onduidelijk is. Uit een studie in Amsterdam kwam een verontrustend resultaat. Van het cohort dat tijdens de hongerwinter ondervoed was in de zwangerschap, blijkt de volgende generatie ook minder gezond te zijn. Het mechanisme daarachter kenden we tot voor kort niet. Het blijkt te komen door veranderingen in methylgroepen in het DNA, die overdraagbaar zijn op de volgende generatie. Het is opmerkelijk: de kinderen met een gestoorde groei in utero en in het eerste levensjaar, hebben later meer kans op een hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten, longziekten en diabetes. Met de studie GenerationR in Rotterdam met maar liefst tienduizend kinderen – waarvoor ik in mijn afscheidscollege in 1995 een voorzet gaf – wil men dit soort effecten gaan vervolgen. Of die veranderingen in methylgroepen ook weer terug gedraaid kunnen worden, is nog niet duidelijk. Bij de GenerationR studie worden de kinderen al in de zwangerschap onderzocht en langdurig vervolgd, mogelijk komt daar iets uit.’

Wat kan de MWD in de toekomst betekenen voor het publiek? ‘De MWD kan nieuwe wetenschappelijke inzichten beter tot het publiek laten doordringen. Nu zie je dat de Gezondheidsraad tot de slotsom komt dat ouderen extra vitamine D nodig hebben. Dus zou in verpleeghuizen iedere patiënt een pilletje vitamine D aangeboden moeten krijgen. Dat gebeurt niet, de huisartsen vonden het advies wetenschappelijk niet voldoende onderbouwd. Er valt dan al gauw het woord medicalisering. Het is ook bedroevend hoe weinig vrouwen foliumzuur slikken voorafgaand aan een zwangerschap. De medici en verloskundigen weten het wel, maar bereiken kennelijk die vrouwen niet. Hierin zijn de *Libelle* en *Margriet* van meer betekenis dan de huisarts, en kan de MWD ook een behoefte invullen.’

2.2 Dementie: van enkelvoudige aanpak naar complexiteit (MWD 2000)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Frans Verhey, hoogleraar Ouderenpsychiatrie en Neuro-psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, organisatiecomité MWD 2000, Dementie

In 2000 was de MWD gewijd aan dementie. Wat was in 2000 nieuw in het veld van de dementie? ‘De cholinesteraseremmers waren net gelanceerd, dus de eerste ervaringen ermee kwamen los. Helaas bleken ze slechts symptomatisch te werken. En nu zijn we ondanks veel voortgang in de pathogenetische inzichten nauwelijks opgeschoten met de ontwikkeling van medicijnen. Een echte remedie is – terwijl we daar al vijftientig jaar naar uitzien – nog niet gevonden.’

Waar ziet u wel voortuitgang? ‘Allereerst in ons inzicht dat dementie een ingewikkelde aandoening is. In het verleden werden alle kaarten op bèta-amyloid gezet als boosdoener in de plaques. Pogingen tot immunisatie hebben tot dusver weinig opgeleverd, patiënten gingen klinisch niet vooruit. Kwam de interventie misschien te laat, en zouden we de diagnose Alzheimer veel eerder moeten stellen, liefst voordat de eerste klachten beginnen? Of moet worden bekeken of de hypothese wel helemaal juist was, is bèta-amyloid wel de basisvoorwaarde voor neurodegeneratie? Dat bèta-amyloid toxisch zou zijn, is nog niet overtuigend aangetoond. En dat maakt dat verslechtering van bloedvaten weer een kandidaat wordt bij het ontstaan van Alzheimer. Tegelijk vervalt dan het strikte onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie zoals dat eerder in de kliniek werd gemaakt.’

Deed men ook andersoortig onderzoek? ‘Ja, er is ook op populatieniveau gekeken naar het ouder worden van het brein. Wat daar bijvoorbeeld uitkomt, is dat nóch seniele plaques, nóch verslechtering van de bloedvaten, nóch tangles, zeg maar in elkaar geplofte zenuwen, op zichzelf dé oorzaak van dementie zijn. Wel zijn het sleutelfactoren en hangt de combinatie van deze drie consistent samen met dementie. Maar daarmee weten we nog niet of ze de echte oorzaak zijn. Er gingen stemmen op dat dementie het resultaat is van schade die je eerder in het leven hebt opgelopen, een combinatie van genetische risicofactoren, leefstijl en zaken als hypertensie.’

Het onderscheid tussen Alzheimer en dementie vervaagde, zei u. Welke ziekte is het wel? ‘Het is zelfs nog steeds de vraag of er wel een principieel verschil is tussen normale veroudering en ziekte. We accepteren dat een auto na tien, vijftien jaar versleten is, maar het was jarenlang taboe om dat van dementie te zeggen, want de ziekte van Alzheimer was een ander proces dan veroudering. Het is echter een feit dat van de honderdjarigen meer dan zeventig procent Alzheimer heeft. En het merendeel van de ouderen heeft plaques in de hersenen, evenals biomarkers van dementie in het hersenvocht (de liquor). De waarden vallen binnen het Alzheimerprofiel, maar de mensen hebben vaak nog nergens last van. Omgekeerd kun je stellen dat normale veroudering en cognitieve achteruitgang berusten op Alzheimerafwijkingen. Voor de leeftijd normale achteruitgang van het geheugen gaat naadloos over in de ziekte van Alzheimer.’

Nu tien jaar later zien we het verschil tussen normaal verouderen en Alzheimer genuanceerder. De splitsing hebben we in feite te danken aan een politieke beslissing in de VS in de jaren zeventig. Men besloot dementie een ziekte te noemen, want als het geen ziekte was,

FEDERA-prijs 2000

Prof. dr. Dick Swaab, hoogleraar Neurobiologie, Dementia: the little we know of forgetting

Voorzitter Verhey van de MWD gaf aan dat er sinds 2000 weinig voortgang zit in de behandeling van dementie. Hoe schat u dat in, kan er een snelle voortgang verwacht worden als er een aanpassing komt in de agenda van de onderzoeker? 'Vanaf het begin heb ik gezegd, dat men niet moet hopen op een snelle doorbraak. Een mogelijke behandeling zal voor een volgende generatie zijn, niet voor deze. Mijn globale idee is dat de ziekte van Alzheimer een vervroegde veroudering van het brein is, dus moet je de verouderingsproblematiek oplossen, nog wel op het niveau van de hersenen. Het idee is dat het gebruik van een hersencel schade tot gevolg heeft, net zoals de motor van een auto beschadigd raakt als je ermee rijdt. Voor een hersencel zijn er natuurlijk herstelmechanismen, maar die lopen altijd wat achter. Sommige mensen kunnen beter herstellen, en blijven de dementie een hele tijd voor. Andere mensen lijden heel veel schade, zoals boksers, maar ook mensen met hart- en vaatziekten. Er zijn genetische vormen waardoor de schade ernstiger is, maar uiteindelijk loopt de curve van Alzheimer exponentieel op met de leeftijd en krijgen we het allemaal als we niet "gered" worden door kanker of een hartinfarct.'

Hoe kun je die veroudering te lijf gaan? 'We hebben altijd nog hoop, hoor. In ons onderzoek hebben we de activiteit van alle genen die tot expressie komen in het brein gevolgd. Tot onze verbazing zagen we bij patiënten die nog prima functioneerden, waarbij je het allereerste begin van de ziekte alleen maar onder de microscoop kon zien, een activatie van rond de vijfhonderd genen, terwijl op het moment dat de geheugenklachten beginnen die activatie inzakt. Dat betekent dat het brein zichzelf activeert in de beginfase van het ziekteproces, blijkbaar als een vorm van compensatie. Nu proberen we of we die activiteitsveranderingen van genen kunnen nabootsen, en of geneesmiddelen ingezet kunnen worden om de activiteit van die genen te reguleren. Daardoor hopen we de ziekte uit te stellen, maar ook dit is weer een project dat niet onmiddellijk tot een toepassing zal leiden.'

kwamen geen fondsen voor onderzoek beschikbaar. Beneden de 65 jaar noemde men het voortaan de ziekte van Alzheimer, en erboven seniele dementie. De vraag is inmiddels niet meer of men Alzheimer krijgt, maar wanneer men het krijgt. De meerderheid van de mensen krijgt Alzheimer, en vaak ook cognitieve afwijkingen.'

Hoe kan men dementie voorkomen? 'We kunnen nu nog geen specifieke adviezen geven die veel zoden aan de dijk zetten. Wel weten we dat actief blijven, sociaal, lichamelijk en met je hersenen, helpt. Dat zou je tegen elke oudere en zelfs tegen elke jongere willen zeggen. Alles wat goed is voor het hart, is ook goed voor het brein. In hoeverre bepaalde voeding Alzheimer kan voorkomen is nog onduidelijk. Wel kunnen we de ziekte tegenwoordig in een vroeger stadium ontdekken. Terwijl mensen nog nauwelijks klachten hebben, kunnen we via MRI en via biomarkers in de liquor (bepaalde eiwitten, dit dateert van de laatste drie jaar) afwijkingen vaststellen. Onlangs zijn in de VS de criteria voor dementie herzien. Daarnaast is er nog discussie over de criteria waarbinnen de biomarkers dementie aangeven.'

Welke onderwerpen vindt u voor de toekomst belangrijk, en zouden op een toekomstige MWD belicht kunnen worden? 'De nieuwe immuuntherapieën die zich tegen het amyloid richten moeten eerder worden ingezet, in heel vroege stadia van Alzheimer. De interactie tussen amyloid en vaatproblemen dient verder uitgezocht te worden. De positie van biomarkers bij

de diagnostiek van Alzheimer moet verder worden uitgezocht. Er is behoefte aan interventies die zich ook op de andere processen richten, zoals de vorming van abnormaal tau. Bovendien is er aandacht nodig psychosociale zorg, zoals de ondersteuning van mantelzorgers. Ten slotte is onderzoek nodig naar de organisatie van zorg om de kwaliteit van leven te verhogen en liefst daarbij de middelen zo efficiënt in te zetten.’

2.3 Het genoom – van alfabet naar verhaal van oorzaak en gevolg (MWD 2001)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Cisca Wijmenga, hoogleraar Humane Genetica, UMC Groningen, organisatiecomité MWD 2001, Het genoom

Hoe was de toestand op het gebied van het genoom rond de MWD 2001? ‘De genetica en bioinformatica stonden toen nog in de kinderschoenen. We hadden John Sulston de FEDERA-prijs toebedacht voor zijn werk aan *C. elegans*. Hij had uitgezocht hoe dat genoom in elkaar zit, en dat was een voorloper voor het humane genoom, dat in dat jaar 2001 op 15 februari in draft bekend werd. Het mooie van het humane genoom project was dat alle informatie direct beschikbaar was voor de community. Het opstellen van het humane genoom was te vergelijken met de missie om op de maan te staan. We hadden – heel naïef en in de euforie van het moment – het idee, en nu gaan we alle problemen oplossen. Achteraf moet ik zeggen dat we eigenlijk meer nieuwe vragen kregen dan nieuwe oplossingen. Het ontrafelen van het genoom bleek te vergelijken met bergklimmen. Je gaat de berg op, en pas staande op de top zie je de volgende bergtoppen die nog klaarliggen om beklommen te worden.’

Wat heeft u verbaasd aan de ontwikkelingen in de afgelopen tien jaar? ‘We dachten aan medicijnen voor ziekten op grond van de informatie uit het gen. Nu denken we ook aan chronische ziekten en oud worden. Wat we tien jaar geleden echt niet gedacht hadden, is dat we nu het hele genoom binnen twee weken in kaart kunnen brengen, en dat voor slechts vijfduizend euro, en over een paar jaar wellicht onder de duizend euro.’

Bent u teleurgesteld in de ontwikkelingen? ‘Nee, want het is veel ingewikkelder dan we toen dachten, en ten tweede kun je pas nadenken over oplossingen als je weet wat de onderliggende mechanismen zijn. Niet van ieder gen begrijpen we al wat het doet. Het is te vergelijken met een regel in een boek. We kunnen de regel zien, maar weten niet wat de spaties en wat de woorden zijn, dus we kunnen het niet lezen. En dan moet je het begrijpen ook nog omzetten naar behandelingen. Ik verwacht in de geneeskunde pas over zo’n tien jaar nieuwe interventies. Je ziet wel de teleurstelling bij het publiek doordat de wetenschap bij het bereiken van de mijlpaal te veel verwachtingen heeft geschapen.’

Zijn er nog meer beloften? ‘Een andere belofte, die trouwens al gerealiseerd is, is het veel sneller stellen van een diagnose. Het opsporen van een fout in een gen kon jaren duren, terwijl we nu in een paar weken zekerheid kunnen bieden. Ook heel mooi is, dat heel veel vakgebieden bij elkaar zijn gekomen doordat dezelfde techniek, het opsporen en vergelijken van basenparen, gebruikt wordt. Bijvoorbeeld humane genetica kijkt hoe ziekten ontstaan, naar variaties in

DNA en of het uitmaakt of iemand uit Afrika of Europa komt. Daar haakt de antropologie dan bij aan. We zien de evolutionaire krachten terug in het genoom, welke infecties we hebben doorgemaakt, zo is bijvoorbeeld een afdruk van een pestepidemie terug te vinden.’

FEDERA-prijs 2001

J.E. Sulston, Society and the human genome. John Sulston kreeg een jaar na de FEDERA-prijs in Stockholm de Nobelprijs 2002 uitgereikt voor zijn ontdekkingen aangaande de genetische regulatie van de orgaanontwikkelingen en geprogrammeerde celdood. Hij deelde de prijs met Sydney Brenner en H. Robert Horvitz.

Zijn er andere voorbeelden uit de geneeskunde? ‘De microbiologie maakt tweeledig gebruik van het genoom, want de mens is gastheer van miljoenen bacteriën in de darm. Men bestudeert het bacteriegenoom én in het humane genoom de relatie van bacteriën met het immuunsysteem van de mens. De soort en hoeveelheid bacteriën in het darmkanaal bepalen mede welk eiwit iemand goed kan opnemen, hoeveel cholesterol iemand uit de darm opneemt. Zelfs het lichaamsgewicht wordt er mede door bepaald. Mensen die veel te zwaar zijn, blijken een bacteriepopulatie te hebben die heel efficiënt koolhydraten afbreekt, waardoor ze meer calorieën opnemen dan mensen met minder efficiënte bacteriën. Erg magere mensen zouden wel eens bacteriën te gast kunnen hebben die slecht zijn in het afbreken van voedingsstoffen. De diagnostiek wordt bovendien verfijnder. Bij een kankerbiopt moet je in de pathologie tot nu toe bijvoorbeeld van kleuring van cellen uitgaan, terwijl je binnenkort in kan zoomen tot op een basenpaar. Mits de interpretatie gelijke tred houdt, is hier grote winst te halen. De aanwezigheid van bepaalde mutaties kan dan helpen bij het kiezen van het juiste behandeltraject en medicijn. Waar de techniek ook toegepast zal worden, is binnen de prenatale diagnostiek. Men zoekt naar foetaal DNA in het bloed van een zwangere vrouw, dan zijn bijvoorbeeld bij het syndroom van Down dan drie chromosomen 21 te vinden, en dat met een niet-invasieve test. De uiteindelijke mogelijkheden zijn ongekend.’

Ongekende mogelijkheden, veel mogelijkheden, voor hoeveel is er budget? ‘Er gebeurt heel veel onderzoek in het buitenland, zodra mensen wetenschappelijk en economisch belang zien, is er ook geld voor het onderzoek. In Nederland blijft het achter. In de VS draait bijvoorbeeld een groot kankergenoomproject, waaraan Nederland een beetje bijdraagt door ook materiaal te verzamelen. In het verleden heeft Nederland veel goede eigen DNA-verzamelingen opgebouwd, van goed gekarakteriseerde patiënten. Gelukkig hebben we nu een heel interessant nationaal project, het genoom van Nederland, waarbij we van vijfhonderd ongerelateerde Nederlanders, die uit alle provincies komen, het genoom bepalen. Zo krijgen we een genoomkaart van Nederland voor verschillende toepassingen. Door de overheid is geld gedoneerd om biobanken aan elkaar te koppelen. Dit is een uniek project, het gebeurt elders in de wereld niet op deze schaal. Misschien kunnen we zo wat achterstand inlopen, en zelfs inhalen.’

2.4 Huidkanker – van genetische analyse naar medicijn (MWD 2003)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Rein Willemze, hoogleraar huidziekten UMC Leiden, organisatiecomité MWD 2003, de Huid – dermato-oncologie

Hoe verliep de MWD en de Publieksdag? ‘Bij navraag blijkt bij veel mensen op mijn afdelingen de Publieksdag het meest op het netvlies te staan, hoe tientallen dermatologen aanwezig waren op hun vrije zaterdag om de patiënten en patiëntenverenigingen voor te lichten. Verder hield Fiona Watt als prijswinnaar een heel stimulerende voordracht. Leuk is dat haar bezoek aan de MWD mede heeft geleid tot een structurele samenwerking met onze groep.’

FEDERA-prijs 2003

Fiona Watt, Epidermal stem cells and the genesis of skin tumors

Welke ontwikkeling vindt u belangrijk in de dermato-oncologie? ‘De laatste tien jaar staat onderzoek naar genetische en epigenetische veranderingen centraal, die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van de verschillende vormen van huidkanker, en bij de progressie ervan. We zijn nog steeds met de genetische ontrafeling bezig, en hebben daarvoor steeds grotere studies nodig. Inmiddels kennen we een aantal “pathways”, manieren waarop signalen in de cel worden doorgegeven (signaaltransductie). Net is bijvoorbeeld een beloftevolle studie naar een medicijn voor een bepaald type melanomen, vemurafenib, gepubliceerd.

In 2003 waren al “pathways” bekend die bij melanomen gestoord zijn en die een ongeremde groei van cellen tot gevolg hebben. Onder andere was net BRAF bekend. BRAF geeft signalen door van groeifactorreceptoren op het celoppervlak naar de kern. De meest algemene mutatie in BRAF (BRAF-V600E) wordt in dertig tot zestig procent van de melanomen gevonden.

BRAF-V600E activeert het MAPK-ERK signaaltransductie “pathway”, dat het proliferatieve en metastaserende potentieel van tumorcellen bevordert. Een eerste medicijn dat dit BRAF V600E remt, werkte in de praktijk vrijwel niet. In juni 2011 publiceerde een internationale studiegroep het resultaat van een ander medicijn: vemurafenib. Dit werkt specifiek op BRAF-V600E. Uit de studie blijkt dat bij mensen met een gemetastaseerd melanoom dat deze mutatie heeft, dit medicijn een beter effect heeft dan het gebruikelijke dacarbazine. Spannend is de speurtocht naar andere tumoren die ook de BRAF-V600E mutatie kennen, en dus ook behandeld kunnen worden met dit medicijn.

Wat zijn toekomstige ontwikkelingen? ‘Onderzocht wordt hoe resistentie tegen middelen ontstaat en welke andere “pathways” meedoen bij het ontstaan van melanomen en andere vormen van huidkanker en hoe die te remmen. In de praktijk blijkt het remmen van één “pathway” vaak niet voldoende, dus in de toekomst zullen we veel meer van combinaties van medicijnen gebruik moeten gaan maken.’

Bronnen/noten

Chapman, Paul B., et al., Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation, *New England Journal of Medicine* 364 (2011) 2507-2516.

Ernstoff, Marc S., (Editorial) Been There, Not Done That – Melanoma in the Age of Molecular Therapy, *New England Journal of Medicine* 364 (2011) 2547-2548.

2.5 Zwangerschap: van pre-eclampsie naar vroeggeboorte (MWD 2005)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Fred Lotgering hoogleraar Obstetrie aan UMC St Radboud, Nijmegen, voorzitter organisatiecomité MWD 2005, Zwangerschap en bevalling

Welk onderwerp stond in 2005 op de MWD centraal? ‘Oorzaken van zwangerschapshypertensie (pre-eclampsie) waarover onderzoek meer inzicht had geleverd. We kozen het onderwerp mede omdat pre-eclampsie een van de grotere problemen in de zwangerschap is. Gebleken was, dat pre-eclampsie al heel vroeg in de zwangerschap ontstaat, namelijk bij de invasie van trofoblastcellen in het bloedvat naar de placenta (spiraalarterie). Normaal vreten de trofoblasten het spierwandje weg, waardoor het bloedvat maximaal verwijdt en niet reageert op vaatvernauwende stoffjes. Als het spierwandje niet helemaal wordt weggevreten, dan blijft het vat vatbaar voor samentrekken. Het gevolg is dat het kind als het groter is, bijvoorbeeld rond de 30-38 weken, te weinig bloed krijgt toegevoerd. Het kind probeert de bloedtoevoer te vergroten door de bloeddruk van de moeder te verhogen. Zo krijgt het kind wel meer bloed, maar schiept tegelijk het nieuwe probleem van hypertensie van de moeder.

Kreeg de MWD nog publiciteit? ‘Er verscheen een leuk artikel in *NRC*, zodat het probleem onder de aandacht van het grote publiek kwam.’

FEDERA-prijs 2005

G.J. Burton, Maternal-fetal interface in early human pregnancy

Welke wetenschappelijke voortgang is sinds 2005 over dit probleem geboekt? ‘Het beeld van toen is verder bevestigd, een vroege immunologische oorzaak van pre-eclampsie gevolgd door een onvoldedige ingroei van trofoblastcellen in de vaten. Verder gaat het stapje voor stapje, want in basisonderzoek is spectaculaire vooruitgang helaas zelden mogelijk. Zo weten we wel dat de placenta een stof moet afscheiden waarmee het de bloeddruk van de moeder verhoogt, want bloed van een zwangere met pre-eclampsie veroorzaakt in het diermodel hoge bloeddruk. Maar die stof is nog niet geïdentificeerd.’

Kan er al meer over de preventie van pre-eclampsie worden gezegd? ‘Preventie is niet eenvoudig. Momenteel kan een vrouw pas ziek verklaard worden als de gynaecoloog een te hoge bloeddruk en eiwituitscheiding door de nier vindt. Maar de echte oorzaak ligt ver voor deze diagnose. Als er causaal al wat kan helpen, dan zijn dat maatregelen al heel vroeg in, of misschien zelfs voor

de zwangerschap. We hebben voor adviezen geen solide wetenschappelijke basis, maar kunnen wel zeggen dat een goede fysieke conditie van de vrouw waarschijnlijk zal helpen.‘

Stel er is volgend jaar weer een MWD over zwangerschap, voor welk onderwerp zou u dan pleiten in de organisatiecommissie? ‘Wat we in 2005 niet konden voorzien was de recente ophef over de licht hogere perinatale sterfte in Nederland in vergelijking met de andere EU-landen. Ik zou bij een volgende MWD zwangerschap als onderwerp pleiten voor een van de vier grote factoren die bijdragen aan de perinatale sterfte (de Big-4), dat zijn vroeggeboorte, te klein kind, aangeboren afwijkingen en foetale nood. Mijn voorkeur gaat uit naar vroeggeboorte, want dat is wereldwijd het grootste probleem in de verloskunde. Helaas gaat in Nederland veel onderzoeksgeld naar epidemiologie, doelmatigheid, en beleid, terwijl de echte ontwikkelingen op dit vlak zullen moeten komen van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. In de VS vindt wel veel van dit verdiepende onderzoek plaats. Het zou mij leuk lijken om de nieuwe inzichten op een MWD onder de aandacht van collega’s te brengen.’

2.6 Kanker: gestage voortgang over de hele linie (MWD 2007)

Terug- en vooruitblik met Dr. Vera J. de Ru, voorzitter MWD-commissie 2007, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Oncologie (NVvO)

Welke onderwerpen kwamen tijdens de MWD 2007 aan de orde? ‘We selecteerden de highlights van dat jaar over de preventie en diagnose van kanker, over lokale en systemische therapie bij patiënten en over hun kwaliteit van leven. Als ik zo terugkijk, dan hebben we toen niets gemist, wat nu wel aan de orde is.’

*Hoe verliep de MWD? ‘Het was leuk om die als NVvO samen met de FEDERA te organiseren, het was goed geregeld, en voor de publiekslezingen waren veel mensen gekomen. Ook achteraf was er nog vraag naar het boekje *Kanker de nieuwe aanpak* van Biowetenschappen en Maatschappij.’*

Wat betreft preventie werd in 2007 de darmkankerscreening als een potentiële toevoeging gezien, wat is nu de stand van zaken? ‘Inmiddels heeft de Gezondheidsraad zich erover gebogen en een positief advies gegeven, omdat er een weinig belastende methode is om bij heel veel mensen in een vroeg stadium darmkanker te ontdekken en te voorkomen. Maar de minister zegt dat er geen geld is. Ik vind dat het advies gewoon gevolgd zou moeten worden.’ (Noot: enkele weken na dit interview stemde de minister in met de invoering van deze screening).

Is er in de preventie nog meer nieuws? ‘Ja, obesitas heeft zich gevoegd bij de risicofactoren. Behalve aan hart- en vaatziekten blijkt vetzucht dus ook bij te dragen aan kanker, en niet eens zo weinig, men schat acht tot vijftien procent.’

Welke ontwikkeling vindt u belangrijk in de diagnostiek? ‘Een nieuwe generatie MRI-apparaatuur, de 7Tesla, waarmee je nog kleinere tumoren, en dus vroeger, kunt opsporen. Omdat in principe meer mensen kunnen blijven leven als een tumor ontdekt wordt wanneer die kleiner is, zou deze 7Tesla-MRI winst kunnen gaan opleveren.’

Wat is een interessante ontwikkeling in de lokale therapie? ‘De bestralingsgebieden worden steeds kleiner, en dat betekent een betere kwaliteit van leven voor de patiënt. Qua chirurgie is de intraoperatieve fluorescentie belangrijk, onlangs zijn de resultaten bij de eerste tien mensen met eierstokkanker gepubliceerd. Deze kanker kan in de buikholte zitten, als minuscule erwten. Met het oog zagen de chirurgen er gemiddeld drie, met hulp van die fluorescentie maar liefst acht. En dan snap je ook waarom deze kanker na een operatie gewoonlijk zo vaak terugkomt.’

FEDERA-prijs 2007

J.G.M. Klijn, Ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek en behandeling van borstkanker

In 2007 was aan de orde of systemische therapie meer op maat kon. Is daar voortgang in? ‘Ja, er is inmiddels een nieuw soort medicijn: een PARP-remmer. PARP is een enzym dat een rol speelt bij het herstel van DNA. Bij remming van PARP kan de kankercel zijn DNA niet goed meer herstellen. Bij bepaalde erfelijke vormen van kanker kan dit medicijn helpen. Mooi om te zien is dat deze therapie een resultaat is van jarenlange onderzoeken naar reparatie van genen en van signaaltransductie. Een tweede vondst is receptorconversie. Tot voor kort werd hormonale therapie gestaakt als er toch uitzaaiingen kwamen. Maar nu is gebleken dat de receptor na verloop van tijd toch weer gevoelig kan worden voor hormonale therapie. Ik denk dat dit nieuwe perspectieven zal bieden. Ten derde hebben we nu een predictieve marker waarmee we kunnen kijken of iemand zal reageren op trastuzumab. Zo niet, dan kun je iemand een onnodige en kostbare behandeling besparen. Een aanzet hiertoe was in 2007 al bekend, nu wordt geprobeerd om het principe uit te breiden naar andere kankersoorten.’

Kanker krijgen betekent nogal wat, het is een confrontatie met het kunnen doodgaan. Hoe staat het momenteel met de psychosociale zorg? ‘Voor de behandelaar is het belangrijk te onderscheiden wie extra hulp nodig heeft, en vooral niet de “stoere patiënt” te missen, die wel begeleiding nodig heeft. Daartoe is recent de richtlijn “Detecteren behoefte psychosociale zorg” samengesteld.’

Hoe ziet u de toekomst tegemoet met dreigende bezuinigingen in zowel zorg als onderzoek? ‘Als er gesneden wordt, dan zou de kankerzorg achteruit kunnen gaan. Ik sta helemaal achter transparantie, laten zien wat je doet met het geld. Maar marktwerking in de kankerzorg is moeilijk. Er zijn landelijke richtlijnen die in alle ziekenhuizen gelden. Er zijn overal goede artsen. Veel behandelingen kunnen in alle ziekenhuizen even goed worden uitgevoerd, maar voor sommige operaties en behandelingen kan een ziekenhuis de patiënt beter naar een ander ziekenhuis verwijzen. Daarvoor heb je vertrouwen en een open communicatie tussen ziekenhuizen nodig. Bij marktwerking raakt dat verstoord, want dan heeft men er belang bij dat alles in het eigen centrum plaatsvindt. Al met al komt concurreren de kankerzorg niet ten goede.’

In 2007 werd gedebatteerd over de nieuwe kosten in de kankerzorg. Hoe ziet u dat in de toekomst? ‘De middelen in de zorg zijn beperkt. Bij tachtigplussers wordt anders gewogen, niet eens zozeer omdat er minder geld naar hen mag gaan, maar omdat bij hen de bijwerkingen van

de therapie sterker zijn, en ook speelt hun eigen beleving mee. Zij staan dichterbij het sterven. Maar de echte afweging kan de arts pas maken met de patiënt voor zich. Iemand kan op papier zestig zijn, maar als je haar ziet tachtig lijken, en omgekeerd. De keuzes zijn voor dokters heel lastig, want die ervaren geen curatie vaak als verliezen. Terwijl het voor de patiënt soms beter is als er niet nog een kuur volgt. Wanneer zaken eerder bespreekbaar worden gemaakt, en een tachtigplusser zegt, het is mooi zo, dan is dat beter. Maar wanneer iemand veertig is, met een levensverwachting van een paar maanden, dan heeft die er waarschijnlijk veel voor over om twee maanden te winnen. Het is daarbij een misverstand dat het allernieuwste, het duurste, ook het beste is. Alsof alles maakbaar is. Het is belangrijk om je af te vragen waarom je van de standaard zou afwijken.’

Een hot item op de MWD 2007 waren de vele regels rondom het wetenschappelijk onderzoek naar kanker. Hoe staat het er nu mee? ‘Voor onderzoekers is er nog steeds veel te veel papierwerk. In de directe zorg valt vooral op dat het administreren ten bate van de DBC’s zeer veel tijd kost. Tijd die dokters en onderzoekers veel beter zouden kunnen gebruiken. Waarom geen simpel “vier categorieën”-systeem: herhalings-, standaard-, ingewikkelder – of zeer innovatieve behandeling, waarbij een limitering geldt van de laatste twee categorieën. Verder schrijven verpleegkundigen eerst op papier hun bevindingen op, en vervolgens tikken ze op een computer de gegevens in. Maar met patiënten praten is toch belangrijker dan over hen schrijven. Ik heb een toekomstvisioen waarbij draadloze (hand)computers het opnemen en vastleggen van bloeddruk enzovoorts overnemen, zodat de verpleegkundige alleen hoeft op te schrijven: mw. verdrietig. Als dit efficiënter kan, dan zal het de zorg ten goede komen.’

2.7 Obesitas: niet meer alleen (MWD 2008)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Jaap Seidell, hoogleraar aan de VU, Amsterdam, voorzitter organisatiecomité MWD 2008, Obesitas

Hoe heeft u de MWD 2008 ervaren? ‘Als een dag met een zeer gevarieerd programma, dat was de bedoeling, omdat obesitas door complexe factoren ontstaat. De MWD kwam op het goede moment, want als vanuit een organisatie als de FEDERA, met haar veelvoud aan wetenschappers, van genetici tot chirurgen, aandacht voor een probleem wordt gevraagd, dan is het een serieus probleem.’

Wat was een opvallend nieuw gezichtspunt? ‘Rudy Leibel, moleculair-geneticus uit New York, liet zien hoe sterk obesitas wordt bepaald door fysiologische regelmechanismen die ervoor zorgen dat iemand niet zal afvallen, en hoe, als het iemand dan toch is gelukt om af te vallen, lichaam en brein alles op alles zetten om het verlies weer goed te maken.’

De toehoorders, en zeker de diëtisten, wisten toch al wel dat afvallen zo ontzettend lastig is? ‘Ja, ze wisten dat afvallen weerbarstig is. Alleen, als het de patiënt niet lukte om af te vallen, dan dachten ze dat patiënten zich niet aan hun adviezen hadden gehouden of dat ze niet gemotiveerd genoeg waren. Daar zijn behandelaars anders over gaan denken. Obesitas wordt nu gezien als een chronische ziekte, waarbij het hoofddoel is om niet verder aan te komen.’

‘Zoveel dagen als de MWD met multidisciplinariteit heb ik ook internationaal niet gezien.’

Welk nieuws bracht het wetenschappelijk onderzoek de laatste jaren? ‘We hebben veel meer inzichten over de regulatie van de energiebalans, over de sturing van gedragsimpulsen, over hormonen in het maag-darmkanaal, maar het meest essentiële inzicht is misschien wel dat de regulatie nog complexer is dan we al dachten. Saillant is daarbij dat die complexiteit zich uitstrekt voorbij het individu. Preventie en behandeling kun je niet beperken tot die ene mens, want die leeft in een systeem. We weten meer over de maatschappelijke processen die ervoor zorgen dat mensen meer eten en minder bewegen, en nog belangrijker: we beginnen te begrijpen hoe deze processen te beïnvloeden zijn.’

Hoe zet men die complexiteit om in een juiste aanpak van obesitas? ‘Door velerlei multidisciplinaire verbanden, zo is in 2008 het Partnerschap overgewicht (PON) ontstaan waarin zorgverleners en patiëntenorganisaties samenwerken. In 2009 is in de Tweede Kamer een debat gewijd aan de kabinetsnota “Overgewicht uit balans: de last van overgewicht”, waarin een integrale aanpak van overgewicht werd voorgesteld. Vanaf 2010 functioneert het Convenant Gezond Gewicht, met nog meer partijen dan PON. Ook de universiteiten doen mee, en wel met academische werkplaatsen, waar meerdere disciplines, zoals pedagogen, epidemiologen, genetici, samen met praktijkmensen, zoals de GGD, huisartsen, een probleem bekijken.

Ten slotte is er het Consortium Integrale Aanpak Overgewicht, een samenwerking tussen academische werkplaatsen uit Maastricht, Leiden, Amsterdam, Rotterdam, Nijmegen. CIAO doet onderzoek naar de integrale aanpak van overgewicht in wijk, dorp of stad.’

Hoe is de toestand in 2011 en de komende jaren? ‘We moesten eerst samen, als zorgverleners, patiënten en zorgverzekeraars, afspreken wat er dient te gebeuren, en dat heeft in november 2010 in de zorgstandaard Obesitas geresulteerd. Het gaat onder andere om de juiste combinatie van preventie en curatie, waarbij schotten worden gesloopt, niet alleen op de werkvloer, maar ook tussen de financiering van preventie en zorg. Je komt er niet mee door ziekten te behandelen, het gaat om mensen in hun omgeving. Maatschappelijke ontwikkelingen zijn nodig om obesitas te stoppen. Helaas dreigen nu bezuinigingen op voedings-, psychologische en bewegingsbegeleiding. Tja, de politiek is een reflectie van het denken in de maatschappij, zegt men. Het draagvlak om mensen te steunen die het moeilijk hebben, lijkt kleiner te worden. Aan de positieve kant staan een aantal projecten, zoals “Jongeren op gezond gewicht (JOGG)”, dat behalve in Amsterdam ook in een achttal andere gemeenten goed op gang is.’

En over welke onderwerpen verwacht u dat een MWD over vijf tot tien jaar voortgang kan melden? ‘Nog veel meer over de complexiteit, in 2008 gaven we een eerste signaal hoe complex het is. Er zijn dan veel meer resultaten bekend over deze multi-aanpak, over zaken die werkelijk werken, en over vervolgstappen voor het verminderen van de obesitasgolf.’

FEDERA-prijs 2008

R. Leibel, Genetics of obesity management

2.8 Veroudering: van onderzoek naar praktijk (MWD 2009)

Terug- en vooruitblik met prof.dr. Dorly Deeg, hoogleraar Epidemiologie van de veroudering aan het VU medisch centrum, lid van het organisatiecomité MWD 2009 en winnaar van de FEDERA-prijs.

In 2009 ontving u de FEDERA-prijs, en gaf daarop diverse interviews waarin u ervoor pleitte de pensioenleeftijd niet voor iedereen te verhogen. Die discussie is nog niet uitgewoed. Wat is nu uw standpunt? 'Ik ben nog steeds niet voor een algemene leeftijdsverhoging. Nieuw onderzoek onderbouwt dat. Mensen die tussen de 55 en 59 jaar met pensioen gingen, bleken vooral om gezondheidsredenen te stoppen. Wie op 60-, 61-jarige leeftijd met pensioen ging, kon zich over het algemeen het Zwitserleven-gevoel veroorloven, terwijl er bij de 62- tot 65-jarigen twee groepen waren. Een deel was hoog opgeleid en was gemotiveerd om door te gaan, de anderen werkten door om financiële redenen. Maar er speelt nog een dringender probleem. Oudere mensen, en dat begint al bij 55, krijgen geen nieuwe baan meer. Werkgevers zouden andere eisen aan mensen moeten stellen of de omstandigheden aanpassen voor minder gezonde mensen.'

Het begrip kwetsbaarheid werd op de MWD 2009 gepresenteerd als methode om veroudering in kaart te brengen. Hoe staat het daar nu mee? 'Ik vind het zelf een nuttig begrip, want kwetsbaarheid is toch net iets anders dan lichamelijke beperkingen. Het gaat erom hoe de mens functioneert, hoeveel kracht iemand nog heeft, hoeveel energie, of men wel eens somber is, mensen mist. Door het bepalen van de kwetsbaarheid komt de focus meer op mensen die echt hulp nodig hebben, die omvallen, letterlijk en figuurlijk, door gebeurtenissen waarbij steviger ouderen overeind blijven. Dit voorjaar heeft het Sociaal Cultureel Planbureau gerapporteerd over kwetsbare ouderen.[1] Vanuit deze rapportage lopen lijnen naar nader onderzoek.'

Kunt u een voorbeeld geven van onderzoek dat een facet van kwetsbaarheid heeft helpen oplossen? 'Het is bijvoorbeeld bekend dat eenzaamheid samengaat met een gemis aan intieme relaties. Bij ouderen valt hun sociale wereld langzaam, en soms snel, in elkaar doordat mensen om hen heen wegvallen door sterfte. Dus is het zaak te compenseren, bijvoorbeeld door het organiseren van sociale activiteiten, of met cursussen waarin mensen leren contacten te leggen. In Nederland zijn deze sociaal-wetenschappelijke gegevens vertaald in overheidsbeleid, nog wel tenminste, want het is uitermate riskant wat nu geschrappt gaat worden aan voorzieningen.'

FEDERA-prijs 2009

D. Deeg, Vier mythen over veroudering

Welke prioriteiten vindt u dat in het onderzoek naar veroudering gesteld moeten worden? 'Het verminderen van de gevolgen van ziekten zou meer belangstelling moeten krijgen. Er is nu veel onderzoek naar het voorkómen van ziekten, maar dat is niet in het belang van de vele ouderen die al ziek zijn. Lichamelijke beperkingen door ziekten zullen minder snel optreden door een vroegere diagnose, een goede behandeling, en door meer in te zetten op revalidatie,

ergotherapie en juiste hulpmiddelen. Bovendien is meer aandacht voor een goed welbevinden nodig, want depressie en angst komen veel voor bij ouderen. Deze aandoeningen hebben nu meer impact dan nodig, omdat ze bij ouderen slecht herkend worden. Lichamelijke ziekten maskeren de psychische aandoeningen, waardoor de arts denkt dat daar de moeheid en pijn vandaan komen. Of men denkt dat die angst bij de ziekte hoort, terwijl het echt puur angst kan zijn. Dat is helemaal jammer, omdat uit recent onderzoek blijkt dat ook ouderen goed te behandelen zijn. Ten slotte zou het mooi zijn als de ontwikkeling van dementie iets vertraagd kon worden.'

Stel u mag over vijf tot tien jaar opnieuw een MWD over veroudering organiseren, welke onderwerpen zouden dan hopelijk op het programma staan? 'Er is veel onderzoek op medisch-biologisch gebied, dus wat nieuwe snufjes zullen er wel zijn op dat gebied. Het vele onderzoek naar hart- en vaatziekten heeft inmiddels geleid tot een lagere sterfte en hogere kwaliteit van leven, dus ik hoop dat over bijvoorbeeld chronische longziekten, beroerte en gewrichtsklachten ook voortgang te melden is. Zeker is dat er meer bekend zal zijn over de interactie tussen genetische en fysiologische mechanismen en de samenhang met de omgeving, de epigenetica. Ten slotte hoop ik dat er meer aandacht komt voor de interactie tussen lichaam en geest. Een barrière is dat het onderzoek verspreid is over veel disciplines, dus de interdisciplinaire benadering moet meer gestimuleerd worden. Het interessante van de MWD was en zal zijn dat alle disciplines er bij elkaar komen.'

Bron

1. Cretien van Campen (red.), *Kwetsbare ouderen. Landelijk beeld van de groeiende groep ouderen met meervoudige gezondheidsproblemen* (Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau, 2011).

2.9 Hepatitis (MWD 2010)

Terug- en vooruitblik met dr. Greet Boland, projectleider van Nationaal Hepatitis Centrum (NHC), voorzitter organisatiecomité MWD 2010, Hepatitis

Wat was uw indruk na de MWD Hepatitis? 'Vergeleken met het jaarlijkse congres dat we vanuit het Hepatitis Centrum organiseren, was het plezierig dat er ook andere organisaties bij betrokken waren. Het winstpunt is dat ook anderen inzien dat hepatitis een belangrijk thema is voor de gezondheidszorg.'

Wat is en doet het Hepatitiscentrum? 'Het initiatief voor het Hepatitis Centrum kwam in 1995 vanuit patiëntenverenigingen, omdat patiënten merkten dat er weinig kennis was over hepatitis. Als eerste stap stelden artsen informatie samen voor het web en voor brochures. Nu is het een centrum waar men terecht kan met vragen.'

FEDERA-prijs 2010

S. Schalm, Hepatitis

Welk onderzoek was belangrijk om hepatitis beter te bestrijden? ‘Bij de start van het centrum was er veel vaccinatie-onderzoek, wat heeft geresulteerd in goede vaccins. Nu ook de vaccinatie hier in Nederland is ingevoerd, is dit onderzoek wel uitgekristalliseerd. In Nederland is hepatitis een laag-prevalente ziekte, maar in veel andere landen in Azië, Afrika, ligt de prevalentie tussen de vijf en tien procent. We zien hier, en ook in Engeland en Duitsland, een hogere prevalentie bij allochtonen dan bij autochtonen. En dat maakt het lastig. Stel je bent geïmmigreerd en ze vragen je “ben je wel gezond?”, dat komt niet echt gastvrij over. Naar het bereiken van de bevolkingsgroepen met een hoge prevalentie gebeurt in Nederland sociaal-wetenschappelijk onderzoek. Fundamenteel onderzoek doen we minder, wel is Nederland goed in de mede-ontwikkeling van nieuwe medicijnen. We werken deskundig en gedetailleerd mee, vooral aan de klinische onderzoeksfase van nieuwe medicijnen.’

Zijn er nog na-effecten van de MWD geweest voor het Hepatitis Centrum? ‘Door het contact met de prijswinnaar Solko Schalm, is de opzet van het project BIBHep, Bewustzijn, Identificatie en Behandeling van Hepatitis in de Gezondheidszorg, zeker versneld. Het is een scholingsprogramma over chronische hepatitis voor huisartsen. Wij gaan lokaal werken, waarbij de plaatselijke specialist uit het ziekenhuis de inhoudelijke kant doet, en wij de organisatie.’

Welke ontwikkelingen ziet u in de nabije toekomst? ‘Mogelijk zien we grote verbeteringen in de behandeling van chronische virale hepatitis, ook hepatitis-C zal beter te genezen zijn. Hepatitis-B zal net als HIV een chronische ziekte worden met een continue onderdrukking van de virusactiviteit, waarbij nadelige effecten voorkomen kunnen worden. Er zijn ook meer antivirale middelen te verwachten, waarbij hepatitispatiënten profiteren van de uitkomsten van het HIV-onderzoek.’

2.10 Chronische inflammatie (MWD 2011)

Bij de andere Medisch Wetenschappelijke Dagen kijken we wat de MWD over het verleden vertelt, bij deze recente MWD doen we het andersom. De MWD vertelt het heden en een emeritus hoogleraar het verleden.

Chronische inflammatie, psychiatrie en metabool syndroom

De MWD op 17 juni was een fascinerende dag waarop bleek dat uiteenlopende ziekten als vetzucht, schizofrenie, schildklierziekten, depressie, suikerziekte en aderverkalking veel meer met elkaar te maken hebben dan we tot nu toe dachten.

1. Macrofagen zijn meer dan een leger. Van macrofagen dacht men vroeger dat ze ervoor waren om indringers te doden. Een vechtleger dus. Het nieuwe inzicht is dat de macrofagen continue actief zijn. Ze liggen dus niet stil in een hinderlaag te wachten tot er eindelijk indringers zijn, maar werken steeds actief mee om de balans te bewaren in het lichaam. Het is dus een soort vredeskorp, net zoals het endocriene en neuronale systeem. En zitten er alleen macrofagen in dit korp? Nee, het is een systeem van macrofagen met een paar gerelateerde cellen, dat samen wel het Mononucleair Phagocyte System (MPS) wordt genoemd. Het MPS is afgesteld op een ijkpunt, als het ware een thermostaat: de inflammostaat.

FEDERA-prijs 2011

Göran Hansson, Immunologische oorzaken en behandelingen van atherosclerose

2. Een verkeerd afgestelde 'inflammostaat' heeft vele gevolgen. Wanneer de inflammostaat verkeerd staat afgesteld, kan dat tot velerlei ziekten leiden, zoals autoimmuunziekten door een fout in de tolerantie van lichaamseigen cellen, aderverkalking doordat het repareren van vaten misgaat, en obesitas en diabetes type-2 doordat het vetmetabolisme ontspoot. Ook ziekten van de geest kunnen ontstaan doordat de macrofaag op hol is geslagen. Bij schizofrenie en bipolaire stoornis wordt gedacht dat de onbalans van de macrofagen zorgt voor een stoornis in de neuronale huishouding. Deze nieuwe oorzaak doet de hoop leven dat ook nieuwe therapieën mogelijk worden.

3. 'Inflammostaat' maakt inzichtelijk waarom sommige patiënten getroffen worden door zowel geestelijke als lichamelijke ziekten. Recent onderzoek laat vermoeden dat eerder gevonden verbanden tussen ziekten, bijvoorbeeld een drie keer zo hoge kans op een auto-immune schildklierziekte en op suikerziekte bij mensen met een bipolaire stoornis, terug te voeren zijn op dezelfde oorzaak: een slecht functionerend MPS. Drie andere verbanden zijn: bij schizofrenie een verhoogde kans op metabool syndroom, hart-en vaatziekten en diabetes-type 2, bij postpartum psychose meer kans op een schildklierziekte (Hashimoto's thyreoïditis) en samenhang tussen gedrag en vetzucht.



Göran Hansson (re) ontvangt de oorkonde behorend bij de Federaprijs uit handen van voorzitter J.W.W. Coebergh.

Acute en chronische ontsteking – van monocyt naar macrofaagactivatie

Terugblik met prof.dr. R. van Furth, emeritus hoogleraar Interne Geneeskunde en Infectieziekten (LUMC), die in Nederland aan de basis stond van het onderzoek naar acute en chronische ontstekingen.

‘Toen ik na mijn promotie over *In vitro* immuunglobuline productie door menselijke weefsels en cellen in 1964 op de afdeling Infectieziekten begon te werken, ben ik op aanraden van professor W.R.O. Goslings gaan onderzoeken hoe fagocyten bacteriën onschadelijk maken. Hij stond er vervolgens op dat ik een jaar naar de VS zou gaan om nieuwe technieken te leren en mij te oriënteren op het gebied van infectie en ontsteking. Ik ging naar het laboratorium voor Cellulaire Immunologie van de Rockefeller University in New York waar toen professor Jim Hirsch hoofd was. Toen ik was ingewerkt, vroeg ik mij af “waar komt de monocyt vandaan?”

Ik kreeg van professor Zanvil Cohn een proefschrift in handen gedrukt en had mijn onderzoeksonderwerp te pakken. Ik ging in het beenmerg van muizen kijken naar de voorlopercellen van de monocyt, en hoe monocyt, en hoe monocyt zich tot macrofaag ontwikkelen.’

U ging verder met onderzoek waarin de monocyt een grote rol speelde. Hoe ging dat in zijn werk? ‘In New York konden wij vaststellen dat monocyt ontstaat uit een delende voorlopercel in het beenmerg en dat in de weefsels monocyt, zonder te delen, differentiëren in macrofaag.[1] Toen ik in 1968 terugkwam, heb ik in Leiden een lab opgezet. In de volgende jaren werden de voorlopercellen van de monocyt in het beenmerg, de promonocyt en de monoblast, geïdentificeerd. Tevens werd de kinetiek van deze beenmergcellen, en ook van de in het bloed circulerende monocyt en van de macrofaag in verschillende organen, zoals longen, lever, buikholte, uitvoerig gekarakteriseerd zowel in rust als tijdens een ontsteking. Macrofaag kunnen vele soorten micro-organismen opeten, doden en afbreken. Onderdelen van deze afgebroken micro-organismen zijn dan geschikt om samen met andere cellen de humorale en cellulaire immuunrespons te stimuleren.’

Zijn er bepaalde omslagpunten in het monocytonderzoek aan te wijzen? ‘Nee, niet echt. Onderzoek gaat langzaam, kennis wordt vergaard, verspreid en aanvaard. In 1908 kreeg Metchnikoff al een Nobelprijs voor zijn ontdekking van de macrofaag. Daarna duurde het ruim vijftig jaar voor het macrofaagonderzoek door professor Zanvil Cohn opnieuw werd opgepakt. In 1974 beschreven Ralph Steinman en Zanvil Cohn de dendritische cel.[2] Dit onderzoek toonde aan dat monocyt ook kunnen differentiëren in dendritische cellen, die hun celoppervlak vergroten door uitlopers (dendrieten) te maken en die betrokken zijn bij de inductie van de immuunrespons door T- en B- lymfocyten. In 1972 postuleerden wij het Mononucleair Phagocyt System,[3] dat de samenhang van al deze cellen omvat en inmiddels in de tekstboeken is opgenomen. Tevens organiseerden wij in Leiden, samen met professor Zanvil Cohn, in de periode 1970 tot 1990 vijf Mononucleaire Phagocyte Conferences, waaraan alleen experts mochten deelnemen die bovendien alle een voordracht moesten houden. De uitvoerige proceedings van deze bijeenkomsten werden als boek gepubliceerd.

Pas na mijn pensionering in 1994 kwam de moleculaire biologie tot bloei. Ik betreur het dat dit niet eerder is gebeurd. Uit ons onderzoek kwamen namelijk vragen over de humorale regulatie van de monocytvorming die we niet konden beantwoorden daar wij niet vol-

doende materiaal konden verzamelen. Met de huidige micromethoden kan men deze vragen makkelijk beantwoorden.’

Ralph Steinman kreeg in 2011 de Nobelprijs voor geneeskunde en fysiologie voor zijn onderzoek naar dendritische cellen. Steinman is de eerste persoon die de Nobelprijs postuum kreeg toegekend, omdat hij overleed tussen het besluit en de bekendmaking van de toekenning.

Zag u nog andere veranderingen in het bedrijven van wetenschap? ‘Er is meer openheid over hoe je met menselijk lichaamsmateriaal omgaat. Dit vind ik goed. Destijds werd het normaal gevonden om materiaal van operaties of foetaal materiaal zonder meer te gebruiken. Dit heb ik zeer veel gedaan voor mijn promotie-onderzoek.’

Heeft u in het verleden met de FEDERA te maken gehad? ‘Het leuke van de FEDERA-dagen was de verscheidenheid aan onderwerpen. Ik was in 1975 medeoprichter van de Vereniging voor Infectieziekten en wij hebben ons meteen aangemeld bij de FEDERA.’

Bronnen/noten

1. *Journal of Experimental Medicine*, 1970.
2. Steinman, R.M., Z.A. Cohn, Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro *Journal of Experimental Medicine* 139 (1974) 380-397.
3. Furth R. van, Z.A. Cohn, J.G. Hirsch, J.H. Humphrey, W.G. Spector, H.L. Langevoort, The mononuclear phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells, *Bulletin of the World Health Organization* 46 (1972) 845-852.

3. De context

De FEDERA en medisch-wetenschappelijk onderzoek in de context van opleiding en samenwerking met commercie

3.1 Samenwerking tussen academische en commerciële biomedische en gezondheidsonderzoekers: verleden, heden en toekomst

Speciale Bijeenkomst in Oudaen, Utrecht, dinsdag 20 december 2011. Aanleiding: het vijftigjarig bestaan van de FEDERA. Organisatie: Jorine Boet, FEDERA. Deze bijdrage kwam tot stand door bijdrage van MSD zonder verdere inhoudelijke bemoeienis anders dan via de keuze van het thema.

Alom gevoelde toenemende spanningen op de onafhankelijkheid van biomedische wetenschappers bij grote wetenschappelijke en maatschappelijke uitdagingen, ogenschijnlijk resulterend in een heuse kloof tussen onderzoekers van academische en commerciële huize, terwijl – zo leert bestudering van de FEDERA-geschiedenis – tot in de jaren negentig redelijk harmonieus met elkaar werd opgetrokken met name via de organisatie van de toenmalige FEDERA-dagen (zie Sectie 1.1), maar ook in de SMBWO (certificering van opleidingen, zie Sectie 3.2).

De bijeenkomst resulteerde in een levendige samenkomst van vele jaren van ervaring, vrij uitgewisseld. Het was geen uitputtende analyse met een precieze duiding van remedies. Hoewel de invalshoeken van de diverse professionals uit diverse disciplines behoorlijk varieerden, was er redelijke overeenstemming over de belangrijke determinanten voor vruchtbare samenwerking tussen biomedische wetenschappers in universiteiten en hoogwaardige bedrijven. In de spirit van de bijeenkomst staan ‘rijp en groen’ door elkaar.

Aandacht kregen vooral: het geruchtmakende (maar nog weinig aandacht krijgende) rapport *Innovatie vernieuwd; opening in viervoud* van de WRR (2008); het artikel ‘Shared value; how to reinvent capitalism – and unleash a wave of innovation and growth’ van Porter en Kramer in de *Harvard Business Review* (2011); en (later toegestuurd) het artikel ‘Perspective. Challenging the medico-industrial-administrative complex’ van F.C. Oner en W.J.A. Dhert en F.C. Oner, ‘Perspective. Challenging the medico-industrial-administrative complex’ in *The Spine Journal* (2011, p. 698-699).

Programma bijeenkomst 20 december 2011

Kan de synergie (van vroeger) tussen academische en commerciële biomedische en gezondheidswetenschappelijke onderzoekers weer terugkomen?

- 13.30 Opening/welkom door middagvoorzitter mr. Nicole Kien, voorstellen en verwachting
- 13.45 Probleemdefinitie in historisch perspectief (notitie FEDERA van augustus):
Prof.dr. Jan Willem Coebergh geeft toelichting
Elke deelnemer Commentaar en accenten (max. 5 minuten per deelnemer)
- 15.30 Ordening
- 16.00 Context en waardering van Innovatie
Prof dr. ir. Bart Nooteboom (opsteller WRR rapport over Innovatie, 2008): clusters versus speerpunten
Prof.dr. Adam Cohen: gedeelde waarden, halve smart (naar Porter en Kramer, HBR 2011)
Prof dr. Jan Willem Coebergh: het klinisch-epidemiologisch kader
- 16.30 Hoe verder: met het oog op toekomstige ontwikkeling aan vraagzijde en arbeidsmarkt/carrière perspectief en technologie aan aanbodzijde?
Belichting 'Best practices' door deelnemers
Vraag: in welke landen loopt 'het' beter? waardoor dat zou kunnen komen.
Stelling: Scandinavische landen zijn het lichtend voorbeeld
- 18.00 Samenvatting en herdefinitie probleem

Verleden

Produceren en onderzoeken lagen in één hand, bedrijf (bijv. Organon honderd jaar geleden: slager en endocrinoloog; Wellcome: jaren tachtig: vier Nobelprijswinnaars daar werkzaam). Hogere eisen aan de kwaliteit in de hele keten maakten schaalvergroting van de industrie noodzakelijk, wat evenzeer gold voor academische afdelingen. Meer uitwisseling van mensen.

Investeren en rendement. Academia had relatief meer vaste inkomsten en kon risico's nemen met onderzoek waarvan op de korte termijn geen profijt werd verwacht. Farmaceutische industrie kon door redelijk aantal producten dat de markt haalde de investering in research eruit halen.

Beeldvorming. Farmaceutische industrie en hun producten werden over het algemeen ervaren als winst voor de maatschappij (behalve in geval van onveilige situaties van laat opgemerkte schadelijke bijwerkingen).

Regelgeving. Strengere toelatingseisen geneesmiddelen ontstonden na o.a. Softenon-bijwerkingen en DES.

Mensen. Biomedische en gezondheidkundige wetenschappers waren meestal van oorsprong opgeleid als arts, farmacoloog of biochemicus. Wetenschappers van onder andere Organon, Unilever en Philips Duphar maakten deel uit van het Nederlandse FEDERA-netwerk (o.a. betrokken bij het instellen van de FEDERA-prijs).

Heden

De grote farmabedrijven wijzigden vrijwel zonder uitzondering hun business model. Bij het aflopen van patenten op blockbusters blijkt eigen R & D onvoldoende te renderen. Daarom pogingen tot versnellen van de innovatiecyclus.

Interessante trend in Nederland: ogenschijnlijk ontslaat ‘big pharma’ duizenden deelnemers, maar anderzijds vele start-ups van nieuwe bedrijfjes, waardoor grotere kans op het delen van kennis enerzijds, maar anderzijds wellicht belemmerd door valorisatie.

Wellicht steeds meer het accent op het belang van ‘de eigen’ academische organisatie, terwijl er vroeger meer een open werkplaats was.

AGRO/Food: interessant voorbeeld van wetenschapsgebied, waarin ‘kennis, kunde, kassa’ lijkt te werken met de nodige politieke steun (CDA), een (landbouw)universiteit (LUW) en een Universiteit met veel biologie (UU) en voorts toonaangevende Nederlandse bedrijven (zoals Nutricia/Danone, Unilever) vinden elkaar in ontwikkeling en vermarkting van speciale producten.

Uit ‘Innovatie vernieuwd’, WRR: ‘Nederland neemt wat de productiviteitsontwikkeling in EU-lidstaten betreft een middelmatige positie in, dit in schril contrast met het BBP per hoofd waar ons land hoog scoort. Een en ander duidt erop dat de (interne) verandering van ons bedrijfsleven, maar ook van onze nationale economie, trager verloopt dan de veranderingen in de voor ons zo belangrijke omgeving. Voor een open economie als de Nederlandse die zo afhankelijk is van ontwikkelingen in die omgeving is dit zorgelijk.’

Investeren en rendement. Valorisatie volgens universiteiten: iets ontwikkelen, en achterhouden voor het public domain, om het buiten de poort (vaak dichtbij) te gelde te maken. Blijkt veelvuldig te falen, vroeg of laat.

Van de omzet van de commerciële partijen gaat ‘slechts’ vijf tot tien procent naar R&D, en hooguit vijf procent naar fundamenteel onderzoek. Maar is het op grote schaal maken en vermarkten van hoogwaardige producten niet ook een kunst (Video 2000, Philips)?

Reactie van Michel van Agthoven, werkzaam in farmaceutische bedrijfstak: ‘Het genoemde percentage ligt hoger – zie bijvoorbeeld de EU Industrial R&D scoreboard (http://iri.jrc.es/research/docs/2010/SB2010_final_report.pdf) waarin de farmaceutische industrie voor wat betreft R&D-percentage met kop en schouders boven andere industrieën uitsteekt. Ik betreur het dat wordt gesproken over ‘de winsten van farma’ alsof die het hogere of enige doel zouden zijn waarvoor de farmaceutische industrie in het leven is geroepen. Dat laatste wil ik met klem bestrijden. Zoals hierboven al aangegeven: de farmaceutische industrie komt uit wetenschap voort, die in combinatie met passie leidt tot de ontwikkeling van nieuwe producten ten dienste van de patiënt.’

Ti-Pharma, Centre Translational Molecular Medicine, BioMedicalsMaterials worden beëindigd, ook omdat de aanpak te weinig beklijfde, te ad hoc, te weinig fundamenteel. Niet verbazingwekkend wanneer er plotseling veel geld wordt verstrekt aan grote Nederlandse bedrijven, en onderzoekers die hun onderzoeksagenda aanpasten. Weliswaar veel AIO’s aan het werk, maar met weinig perspectief daarna.

Klinisch onderzoek vindt overwegend plaats in academische centra, maar zou gezien de kwaliteit van aanwezige expertise ook goed kunnen geschieden in algemene ziekenhuizen met veel opleidingen.

Waarom zoveel te betalen voor geneesmiddelen met een marginale toegevoegde waarde boven placebo?

Paradox van overheidsinvestering: Nederland kent de laagste overheidsinvestering in biomedisch onderzoek, maar heeft wel de hoogste output aan publicaties. Te verklaren door forse investeringen in infrastructuur en in postgraduate opleidingen.

Reële tegenstellingen indien belang van aandeelhoudersvalue alleen op korte termijn-handelen uitdraait; zeker is dat processen van scholing en ontwikkeling een lange adem nodig hebben.

Als meedoen aan clinical trials saai werk is, waarom doen universitaire onderzoekers toch mee, anders dan voor de verdiensten, die weer gebruikt worden voor financiering van eigen ander onderzoek.

Wetenschap is meer dienstbetoon dan 'uurtje factuurtje' en tijdschrijven, hetgeen helaas in zwang gekomen is. Het product is de hefboom om veel geld te verdienen.

Het scherper zorg inkopen van zorgverzekeraars zal de ruimte voor vernieuwing inperken.

Beeldvorming. Het afbakenen van commercie en academie lijkt wel een doel op zich geworden in alle codes met betrekking tot belangenverstrengeling.

De winsten van farma worden (vaak negatief) beschouwd als behaald te zijn ten koste van de maatschappij die verplichte zorgpremies afdraagt aan de verzekeraars.

Hoeveel ruimte is er om te innoveren? De overheid moet ruimte creëren. Streven naar 'unlocking people'. Nederland heeft een excellente infrastructuur, die echter veel beter benut zou kunnen worden.

Inherent beperkte onderzoeksvrijheid bij VENI en VIDI, mede door risicomijdende beoordeling, of juist kansen?

Ideëenconstipatie door te weinig vrije ruimte, alleen wanneer 'briljante' ideeën van een AIO te weinig ruimte krijgen? De percentages toegekende fondsen zijn te laag. Er zijn inderdaad tendensen tot risicomijdende beoordeling van subsidieaanvragen.

Ondanks aanbidding van wel 10.000 innovatieve projecten per jaar aan een farmaceutisch bedrijf, daalt het aantal nieuwe geneesmiddelen zeer sterk (tot enkele per jaar).

Regelgeving. Weinig voorbeelden van regelgeving die onderzoek had belemmerd, werden genoemd. Heeft hier o.a. de code Goed Gebruik voor gezorgd en de relatief goede uitvoering van de WMO na de inwerkingtreding van de EU 'guideline' uit 2001?

In de EU is de regelgeving rondom medische hulpmiddelen afwijkend van die voor geneesmiddelen. Men werkt met 'notified bodies', technische instituten die de beoordeling verzorgen. Voorbeeld: de invoering van een nieuwe pacemaker kost aldus achttien maanden.

Draagt informatietechnologie bij aan soepeler proces of juist aan remmen van processen, bijv. snel en niet overdacht reageren per e-mail?

Mensen. Hoewel de bedrijven enthousiast waren over deze bijeenkomst, was er te weinig tijd om mee te discussiëren. Druk, druk, druk o.a. met dossiers.

Belangenverstrengeling is normaal onder onderzoekers.

Er zijn veel integere wetenschappers, wat rotte appels, veel goede prikkels, enkele perverse prikkels. Systeemprikkels, zoals carrière, geld, roem, lokken uit.

Jongere onderzoekers hebben te weinig vrijheid, tijd én geld.

Negen van de tien promovendi moeten na hun promotie buiten academia verder zonder dat ze hierop voldoende zijn voorbereid.

Toekomst

Organisaties die gespitst zijn op 'creating shared value' (Porter, Kramer 2011) blijken beter 'profit' en 'non-profit' met elkaar te verknopen. Nestlé, Shell als bedrijven ook op 'people' en 'planet' gericht. Tendens naar Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen. Ook kunnen traditionele non-profit stichtingen een BV als werkmaatschappij oprichten: CHDR dat bijv. ook veel aan onderwijs doet, en Stichting Cinderella met een werkmaatschappij in een BV.

Uit 'Innovatie vernieuwd', WRR, 2009: 'Innovatie is voor een belangrijk deel fundamenteel onzeker, waardoor planning zeer beperkend kan zijn. Het gaat om de organisatie van het toeval en het faciliteren van creatieve destructie.'

Vier openingen: naar buiten en voor verrassingen, samenwerking, buitenstaanders. 'Aanbevolen wordt dat de overheid zorgt dat marktwerking binnen universiteiten niet zo ver gaat dat de basis voor exploratie wordt afgebroken. Valorisatie (exploitatie) dient niettemin bevorderd te worden, maar het gaat dan niet alleen om toepassing van wetenschappelijke kennis, maar ook om de inspiratie daartoe (in exploratie) vanuit ervaringen in de praktijk.' 'Voor de opening voor innovatieprojecten die vastlopen in systeemfalen in de vorm van onoplosbare patstellingen tussen belanghebbenden kan men denken aan een 'deblokkadebrigade', die waar mogelijk helpt om patstellingen te doorbreken.'

Uit: Challenging the medico-industrial-administrative complex. F. C. Oner, W.J.A. Dhert. The Spine Journal 11 (2011) 698-699: 'We support fully the efforts of the editorial board of the *Spine Journal* to meet this serious challenge for "the integrity in spine publications." Drastically sharpening of the criteria for scientific publications in our professional community is a first step to avoid clinical decision making being tempted to use biased publicities. Although vigilance from the side of the editorial boards of the medical journals is absolutely necessary, we cannot ignore the deeper causes of this crisis. There is a need for a structural and institutional reform to reorganize the relations between the medical industry and the medical research to free the investigators from commercial pressures and interests. One possible suggestion would be the development of an independent worldwide fund created by a small global tax on all medical products, which can provide the investigators with necessary grants to conduct their research independently in pursuit of knowledge and wisdom in the service of present and future patients. For the future of our profession and our scientific integrity, we should take action now.'

Investeren en rendement. In de eerste fase van de ontwikkeling van een middel of apparaat, industrie en academie samen laten optrekken, als dat tot een werkzaam product leidt, het product veilen voor de maakindustrie (bijv. Sage Bionetworks).

Nut van verdeelfunctie NWO en ZonMw? Waarom niet direct geld gegeven aan UMC's? Goed ondernemerschap. Contract Research ten bate van wetenschappelijke dienstverlening of als een commercieel bedrijf?

Van gezamenlijk vijandbeeld en ergens tegen zijn naar gezamenlijke vriendbeeld en ergens voor zijn. Een gezamenlijk doel kan tot vertrouwen leiden.

De overheid moet blijven investeren in universiteiten, het breed opleiden van wetenschappers.

Potentie van Cinderella: zal nog moeten blijken, maar vormt in elk geval goede aanvulling op bestaande situatie.

Dienstinnovatie minsten even belangrijk als productinnovatie.

Optimistisch wanneer kapitalistische, industriële en academische belangen samenvallen via een heldere missie.

Regelgeving. Vooral richten op het uitbannen van perverse prikkels.

Mensen. Bied jongeren niet de helpende hand maar daag ze uit: wat willen jullie? Geef kansen Bied alle academici ruimte voor precompetitief onderzoek.

Begeleid de opgeleide wetenschappers die niet in academia kunnen blijven naar een ander-soortige functie, zoals toezichthouder, adviseur of docent.

M. van Agthoven, werkzaam in farmaceutische bedrijfstak: 'Met het toekomstbeeld ben ik het uiteindelijk wel op diverse punten eens met wat geschreven is, zonder nu op specifieke details in te gaan. Mijn idee is dat er om te beginnen veel meer begrip nodig is van elkaars 'business model'. Dit geldt zowel voor bedrijven als voor de academie. Als we dat begrip hebben, dan vinden we daarin volgens mij een sleutel tot samenwerking. Samenwerking die noodzakelijk is om stappen vooruit te zetten ten dienste van de patiënt. Het betekent ook dat er samenwerking met overheden nodig is. Daar zijn ook nog wel wat grenzen te doorbreken als het gaat om het verder brengen van de zorg. De belangrijkste is mijns inziens nog steeds het silo denken in financiële termen. Gezondheidszorg levert immense maatschappelijke winsten op. Winsten die echter in veel gevallen niet verzilverd kunnen worden doordat geldstromen aan verschillende ministeries toekomen. Tenslotte moeten we met zijn allen laten zien wat we waard zijn. Dat is ook de reden dat ik 'overal en nergens' een lans breek voor het doen van observationeel onderzoek, maar dan wel onderzoek waarin vooral wordt samengewerkt tussen partijen. Observationeel onderzoek brengt immers, meer dan bijvoorbeeld alleen het effect van geneesmiddelen, in kaart wat de zorg als geheel oplevert. Dat betekent mijns inziens ook dat iedereen die bij die zorg betrokken is zich gezamenlijk zou moeten willen inspannen om dat zichtbaar te maken. Dat is de ultieme motivatie. Misschien kan ik dan niet precies zien welk deeltje van de zorg 'ik' verbeterd heb, maar daar gaat het ook niet om: samen kunnen we vooral tonen wat 'we' bereikt hebben.'

Deelnemers waren:

Drs. Anja Edwards van Muijen, wetenschapsjournalist, verslag bijeenkomst

Prof.dr. JWW Coebergh,, epidemioloog-sociaal geneeskundige, VvE, voorzitter FEDERA

Dr. J. Martje Fentener van Vlissingen, dierenarts, NVP, penningmeester FEDERA

Dr. John J. L. Jacobs, immunoloog, VMWO, SMBWO, secretaris FEDERA

Prof.dr. Evert van Leeuwen, ethicus, DB FEDERA
 Prof.dr. Dick van Bekkum, radiobioloog, Cinderella
 Prof.dr. Adam Cohen, farmacoloog, CHDR
 Mr. Robert Berkelbach van den Sprenkel, adviseur, voorheen MSD
 Drs. Jan Willem Dorpema, bioloog, BioFarmind
 Drs. S. Terpstra, bedrijfseconoom, zelfstandig adviseur
 Mr. Evert-Ben van Veen, gezondheidsjurist, MedLawconsult
 Mr. Nicole Kien, jurist, Kien advocaten (voorzitter)

3.2 SMBWO zorgt voor kwaliteit in de opleidingen voor biomedische en gezondheidswetenschappelijke wetenschappers

De Nederlandse overheid stimuleert de kenniseconomie met een geldelijke beloning aan universiteiten per afgerond proefschrift. In de laatste twintig jaar is het aantal promoties verdubbeld tot een kleine 4000 per jaar. De groei van het aantal medische dissertaties ging van ongeveer 500 naar bijna 1300, van 25 procent naar 33 procent van het totaal.

De waarde van een promotie is ook afhankelijk van de kwaliteit van de bijbehorende onderzoekersopleiding. Daarvoor bestaan in Nederland nog geen algemeen geldende eisen en een promotie opleiding is niet verplicht voor het verdedigen van een proefschrift. Hierdoor kunnen belangrijke niveaueverschillen tussen de diverse scholingstrajecten voor promovendi ontstaan.

SMBWO

Om een goede promotieopleiding te garanderen hebben de FEDERA en de Vereniging van Medisch-Wetenschappelijke Onderzoekers (VMWO) de handen ineen geslagen en in 1981 de Stichting voor opleiding tot Medisch-Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker (SMBWO) opgericht. De SMBWO is een coördinerende organisatie voor postdoctorale opleidingen op medisch-biologisch gebied in Nederland. In haar bestuur zijn vertegenwoordigd de FEDERA, de VMWO (zie Sectie 4.1), de universitaire medische centra en de wetenschappelijke beroepsverenigingen.

De volgende verenigingen hebben in 2011 hun postdoctorale opleiding tot onderzoeker geregeld via de SMBWO: Nederlandse Academie van Voedingwetenschappen, Vereniging voor Epidemiologie, Nederlandse Vereniging voor Farmacologie, Nederlandse Vereniging voor Fysiologie, Nederlandse Vereniging voor Immunologie, Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, Nederlandse Vereniging voor Pathologie en Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. Het bestuur van de SMBWO is in deze controlerende taak onafhankelijk en bestaat uit vertegenwoordigers van bovengenoemde verenigingen.

Opleidingseisen. De eisen voor de opleiding zijn: een proefschrift, publicaties in wetenschappelijke tijdschriften, een brede theoretische kennis van het vakgebied en een brede kennis van laboratoriumtechniek in het eigen vakgebied. De SMBWO kent op dit moment (2012) een elftal specialisatierichtingen (zie tabel).

SMBWO specialisatierichtingen, met erachter vermeld het aantal erkende, gepromoveerde onderzoekers

Epidemiologie	624
Experimentele Pathobiologie	99
Farmacologie	139
Humane Genetica #	
Immunologie	411
Medische Fysiologie	159
Medische Microbiologie	135
Parasitologie	22
Toxicologie #	272
Voedingwetenschappen	129

Klinische Moleculaire Biologie in de Pathologie (recent)

hanteren sinds enige jaren weer een eigen opleiding en erkenningsbeleid

De SMBWO heeft een Algemeen Reglement met de globale eisen voor alle opleidingen. De wetenschappelijke verenigingen leveren ieder voor hun eigen vakgebied een Commissie van Toezicht en Beoordeling (CTB). Een CTB maakt een opleidingsreglement voor het eigen vakgebied dat rekening houdt met de eisen uit het Algemeen Reglement. De CTB zorgt ervoor dat er opleiders zijn voor het eigen vakgebied in de verschillende universiteiten en UMC's. Wanneer een nieuwe kandidaat zich tot een opleider wendt, dan maken de opleider en de kandidaat een opleidingsplan, rekening houdend met het reglement voor het vakgebied en de opleiding die de kandidaat al heeft gehad. De opleider ziet toe dat het opleidingsplan conform de afspraken wordt uitgevoerd. Na onafhankelijke toetsing op juiste hantering van de criteria, het opleidingsplan en de procedure besluit het bestuur van de SMBWO of de betreffende kandidaat aan de eisen voldoet. Tenslotte ontvangt de kandidaat erkenning als Medisch Biologisch Wetenschappelijk Onderzoeker in het vakgebied middels een individueel certificaat van erkenning.

Kwaliteit. De SMBWO controleert de kwaliteit van de opleiding voor promovendi. Dit geeft een duidelijke en goed beschreven meerwaarde aan de doctorstitel. De SMBWO streeft naar landelijke erkenning van de huidige en nieuwe specialisatierichtingen in het medisch-biologisch onderzoek. Daarmee zou een minimale opleidingseis kunnen worden toegevoegd aan biomedische promoties, om kwaliteit van de wetenschappers met doctorstitel te waarborgen. De toenemende internationalisering van het wetenschappelijk onderwijs en onderzoek maakt het noodzakelijk om internationaal erkende kwaliteitseisen te stellen aan postdoctorale opleidingen, die aansluiten op de Angelsaksische masters degree.

De SMBWO streeft naar standaardisering van opleidingseisen voor promotieopleidingen op medisch-biologisch gebied naar Europese normen.

Prof.dr. W. den Otter, experimenteel pathobioloog, oud-voorzitter VMWO, oud-secretaris SMBWO

Dr. E. de Heer, immunoloog, experimenteel pathobioloog, secretaris-penningmeester SMBWO

Dr. J.J.L. Jacobs, immunoloog, voorzitter VMWO, secretaris FEDERA, SMBWO-lid (namens VMWO en FEDERA)
 Prof.dr.J.C. Wilschut, medisch microbioloog, viroloog, voorzitter SMBWO

Bron

Aardweg, G. van den, et al., Voor het belang van de Medisch Wetenschappelijk Onderzoeker (Sectie 6.1).

Meer informatie:

www.smbwo.nl

www.vmwo.nl

3.3 Vijftig jaar Federa, allemaal Cinderella

Rede uitgesproken tijdens de officiële FEDERA lustrumviering in het AMC op 15 maart 2012

Beste Feestvierders. In 1959 – het jaar van de geboorte van de FEDERA – was het medisch-wetenschappelijk onderzoek (MWO) in de naoorlogse bloeiperiode. De regering en de bevolking van de westerse landen geloofden nog in research: zonder de ‘small backroom boys’ was de oorlog nooit gewonnen. Dankzij de zegeningen door de wetenschap voortgebracht had de wederopbouw ons nieuwe welvaart gebracht.

De medische faculteiten, Fungo, het Preventiefonds en de Gezondheidsorganisatie TNO zorgden voor voldoende financiering van alles wat de geleerden belangrijk vonden om te bestuderen. De onderzoeksbudgetten groeiden. De FEDERA was een prachtige dochter uit een gelukkig huwelijk tussen universiteit en maatschappij.[1]

Twintig jaar later ging het mis. Maar al twintig jaar later ging het mis en het bleef misgaan tot ons wereldje nu volledig op zijn kop is gezet en de gezondheidsresearch het stiefkind is geworden van onze welvaartstaat. De overheid kwam erachter dat er langzamerhand zulke substantiële bedragen aan research werden gependend, dat het beleid niet meer kon worden overgelaten aan een stel wetenschappers die in ivoren torens leefden en wier dialect men niet eens verstond. Waar veel publiek geld omgaat, moet de overheid bepalen hoe het wordt besteed. Met name vroegen politici of er wel voldoende subsidie werd besteed aan toegepast onderzoek, waarvan het nut voor de maatschappij tenminste duidelijk was.

Twee nieuwe invloeden. De trend voor die omslag was al eerder ingezet in het VK en de VS. In zijn befaamde rapport uit 1971 adviseerde Lord (Victor) Rothschild, ex-Director of Shell Research en Scientific Advisor van de regering Heath, een deel van de macht van de tot dan toe onafhankelijk opererende Research Councils over te hevelen naar de ministeries.[1,2] Die zouden het toegepaste onderzoek gaan financieren op basis van customer-contractor-overeenkomsten.

Daarmee werden twee nieuwe invloeden in het wetenschapsbeleid geïntroduceerd, die doordat ze langzaam maar zeker de absolute overhand kregen, een verwoestende uitwerking hebben gehad op de uitoefening van het medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De eerste was de invoering van de industriële cultuur in het wetenschapsbedrijf. Een cultuur die gericht is op het tevredenstellen van afnemers en geld verdienen. Die daarvoor gebruik maakt van een strakke hiërarchische organisatie en managers zonder inhoudelijke expertise. De tweede was het onderscheid tussen fundamenteel (kennisvergaring) en toegepast (tot nut van de maatschappij) onderzoek, waarvoor gescheiden geldstromen en beoordelingscriteria werden ontwikkeld.

Hoe moeilijk dat onderscheid is, blijkt in de verhandeling van Kogan en Henkel over Government en Research, waarin maar liefst 29 verschillende soorten research werden benoemd.[3] Voor de gezondheidsresearch zoals het medisch-wetenschappelijk onderzoek ook wel wordt genoemd is dat onderscheid al helemaal niet mogelijk en de kunstmatige verdeling die toch is ingevoerd heeft ons een schijnbaar nieuwe tak van sport opgeleverd: de translationele research.

Die combinatie van nutsprincipe en industriële bedrijfsvoering maakte, dat wetenschappers moesten gaan uitleggen dat hun werk waardevol is voor de maatschappij. Die waarde kon alleen maar in geld worden uitgedrukt, de enige maatstaf die de industrie hanteert.

Universiteiten, van oudsher de bakermat van het fundamentele onderzoek, krijgen een nieuw beoordelingssysteem met de specifieke component NUT. Het meest geciteerde pleidooi tot rechtvaardiging van de Health Research uit die tijd is van Hugh Fudenburg,[4] verbonden aan het Dept of Basic and Clinical Immunology and Microbiology van de University of South Carolina.

Nederland. In Nederland wordt geheel in lijn met de Engelse politiek een deel van de universitaire budgets overgeheveld naar Fungo, dat de taak krijgt om de toegepaste research te subsidiëren. Bij ZWO en de universiteit kon je nog terecht voor zuiver wetenschappelijk onderzoek. Daarna zien we dat de overheid steeds meer geld van de universitaire research budgets blijft verplaatsen naar de tweede geldstroom subsidiegevers, waar ze een grote vinger in de pap heeft. De volledige afbraak van de onderzoeksautonomie van de universiteiten zal zijn voltooid als de momenteel voorliggende roadmap voor het Topsectoren Plan Life Sciences wordt uitgevoerd. ‘Through the roadmaps this fundamental research (at academic institutes) is steered and inspired by the demand of private parties.’ Welke die partijen ook zijn, van de wetenschap en haar uitoefening zullen ze weinig verstand hebben.

Inmiddels wordt de uitvoering van het gezondheidsonderzoek als sinds de jaren negentig niet meer aan de wetenschappelijke adviseurs, de dokters en de professoren overgelaten, maar aan managers die uit het bedrijfsleven zijn ingehuurd. Zij laten datgene los op onze kennis- en zorginstututen waarmee ze in het bedrijfsleven succes hadden: de managementcultuur. Zij zullen van onze academische ziekenhuizen en medische faculteiten via economisering rendabele, liefst winstgevende, commerciële bedrijven maken met aandeelhouders en al.

Steeds groter en logger. Daarbij hoort onontkoombaar de fusiedoctrine die gerechtvaardigd wordt door het efficiëntieargument en gevoed door de lok van hogere salarissen voor de bestuurders. Hoe groter de organisatie, hoe meer lagen van managers.

Fusies van faculteiten met academische ziekenhuizen tot UMC's, van vakgroepen uit verschillende centra tot onderzoeksscholen; onder het motto van bundeling en samenwerking worden megaprojecten als het Netherlands Genomic Initiative opgezet en de onderzoekers lopen gewillig mee in de hoop een graantje mee te pikken uit de aardgasbaten en andere gelegenheden.

Inmiddels zijn Fungo, ZWO, Preventiefonds ZonMw gefuseerd in één reusachtig gebouw, zodat heel onderzoekersland nog maar één deur heeft om aan te kloppen voor het in ontvangst nemen van de gestandaardiseerde stapel aanvraagformulieren.

Zelfs heeft de fusiekoorts onlangs hele universiteitsbesturen geïnfecteerd. Deze dachten echt dat de fusant als Holland University hoger op de wereldranglijst zou komen, daardoor meer studenten zou aantrekken en daarmee meer geld.

Hoe groter de organisatie, hoe meer lagen van managers

De wereld is op zijn kop gezet. Het onderzoek is ondergeschikt gemaakt aan de bedrijfsvoering, net als het onderwijs. Het zijn niet langer de knappe koppen die kiezen hoe ze de rijksbijdragen het beste kunnen besteden, maar de managers die voor gemak van overzichtelijkheid het onderzoek indelen in thema's en topsectoren.

Ook het klinisch onderzoek, voorheen bedacht en uitgevoerd door de klinische wetenschappers in de Academische Ziekenhuizen is op zijn kop komen te staan. Klinische trials worden vrijwel volledig gedomineerd door de farmaceutische industrie. De vraagstelling en de uitvoeringsprotocollen worden bepaald door de sponsor. De bepalende factor is winst in geld in plaats van winst in gezondheid.

Een disproportioneel deel van de tijd van de klinische wetenschappers wordt besteed aan nieuwe geneesmiddelen waarvan op voorhand bekend is dat ze weinig of niets beter zullen werken dan de courante waarvan het patent binnenkort verloopt. Voor 'investigator initiated' klinische research is nauwelijks nog geld en gelegenheid.

Kennis moet geld worden. En het is nog gekker! Wetenschappers die iets echt waardevols hebben ontdekt worden aangemoedigd hun universitaire taken te verruilen voor het opzetten van een eigen bedrijf en daarmee buiten de universiteit geplaatst. De overheid heeft hoog ingezet op bevordering van innovatie, omdat men meent dat innovatie de motor is van economische groei. Onze managers weten niet dat innovatie niet kan worden georganiseerd, dat beleidsgebonden research het initiatief doodt en de geest verlamt. Van het debacle van de staatsgeleide wetenschap onder de Sovjets hebben ze geen kennis genomen.

De universiteit is van oudsher en nog steeds de plek waar de niet-beleidsgebonden – de vrije – research gedijt en juist die bakermat wordt door financiële wurging tot stilstand gebracht.

Valorisatie van de wetenschap is de nieuwe verpakking voor maatschappelijke verantwoording die veertig jaar geleden voor het eerst aan de orde werd gesteld. Weer worden er in de

hoogste echelons, als de KNAW, symposia georganiseerd om erachter te komen hoe je wetenschappelijk onderzoek moet valoriseren terwijl al eeuwen bekend is dat de waarde van kennis niet in geld kan worden uitgedrukt.

Alles is te koop. Ook de toegepaste tak van ons ‘bedrijf’ de gezondheidszorg wordt inmiddels geschoeid op industrieel commerciële leest. Niet langer mag de dokter bepalen hoeveel aandacht zijn patiënten nodig hebben. Dit wordt voortaan door de verzekeraar vastgesteld al of niet samen met de ziekenhuismanagers. Aan alles wordt een prijskaartje gehangen. Zelfs de kosten van behandeling en medicijnen worden afgewogen tegen de opbrengst in kwaliteit en duur van herwonnen gezondheid om te beslissen of bepaalde behandelingen zullen worden toegelaten. Daarvoor bedienen de rekenmeesters zich, meestal ten onrechte,[5] van de QALY (quality adjusted life year). De politieke discussie kan vervolgens gaan over hoeveel een gewonnen levensjaar de gemeenschap waard is. Met dit soort perverse pseudo kosteneffectiviteitsberekeningen voorziet het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zijn broodheer de National Health Service UK van valse onderbouwing om nieuwe dure behandelingen voor de patiënten onmogelijk te maken.

Het hoeft geen verbazing te wekken dat in andere landen, waaronder het onze, de gewichtig aandoende adviezen van het NICE maar al te graag worden overgenomen.[6]

Toppunt van wetenschap. De beleefde noodkreten van Cinderella de wetenschapster over de steeds slechtere behandeling die haar ten deel valt worden helaas systematisch overstemd door het groeiende legertje van PR functionarissen die door de stiefmoeders zijn aangesteld om hun treurige beleid in hun eigen glossy’s en in de echte media aan de man te brengen. Zij maken ordinaire reclame in opdracht van de UMC’s en de universiteiten met slagzinnen als de Nederlandse wetenschap presteert in de wereld top 10, elke week een nieuwe uitvinding van top professors. Top artsen vertalen dat ook nog eens in de top zorg die ons top ziekenhuis aan de patiënten biedt: Wij scoren de meeste publicaties in top tijdschriften met een top impact factor.

Als dat geen geweldig nieuws is voor onze economie wat dan wel? Net als bij de reclame voor wasmiddelen is het gewone misleiding van het publiek. Toppen vallen in een berglandschap een stuk minder op dan in de polder. En het toppunt van onnozelheid is dat de meeste wetenschappers maar al te graag meedoen aan die reclame door zichzelf en hun prestaties uitbundig op te hemelen en daarmee duidelijk te onderstrepen dat de overheid voor een dubbeltje een logeplaats heeft gekocht. Als zoveel glamour na al die bezuinigingen toch mogelijk is, kan de koopman er nog best even mee doorgaan.

Ego-reclame. Onze ego-reclame werkt niet alleen averechts, het tast ook de integriteit van de wetenschappers aan. De H factor[7] van de wetenschapper als maat voor het aantal publicaties en hun citatie impact is dominant geworden voor zijn beoordeling. Niet alleen door zijn managers die de inhoud van zijn prestaties niet kunnen beoordelen, maar in toenemende mate ook door zijn ‘peers’ bij subsidieaanvragen, manuscripten voor publicatie en eervolle benoemingen.

De H factor[8] is net zo cruciaal geworden voor onze carrière als de impact factor voor het commerciële succes van de wetenschappelijke tijdschriften. Er wordt dan ook uitgebreid en steeds slimmer gesjoemeld om deze reclameattributen maximaal op te krikken. Onterecht co-auteurschap, reciproke verwijzingen en door editors afgedwongen zelf-citatie[9] zijn gemeengoed geworden. Oneerlijkheden worden vanzelf legitiem als iedereen meedoet. Het doel heiligt de middelen. Het is niet anders dan in de bouw- en de financiële sectoren. We noemen het pas fraude als de corruptie te opzichtig naar buiten komt.

En wat gaat de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten doen om de integriteit te herstellen? Geheel conform het industriële model komt er een contract met de werknemer die schriftelijk moet beloven integer te blijven door zich aan protocollen en codes te houden. Het is niet bij de bestuurders opgekomen om de oorzaak van het kwaad te zoeken in de contra-academische organisatie die zij de laatste decennia hebben ingevoerd.

Tijd voor verandering! Kortom Feestvierders, morgen is het weer aanpakken. Het is de hoogste tijd voor verandering. De wereld van de FEDERA staat op haar kop en wij zijn de enigen die hem weer overeind kunnen krijgen. Dat kan alleen als wij de regie over ons werk weer in handen nemen. Dat moet ons lukken omdat alle Cinderella's in de FEDERA verenigd met haar meer dan 12.000 leden bij elkaar veel slimmer zijn dan onze stiefmoeders en -zusters die alleen maar uit zijn op geld, roem, carrière en patenten.[10] Wij moeten in staat zijn hen aan het verstand te brengen dat alleen vrije wetenschapsbeoefening op den duur de zo gewenste continuïteit van innovatie kan waarborgen en dat vrije wetenschap alleen in een academische omgeving kan bloeien.

De FEDERA heeft al getoond uitstekend regie te kunnen voeren op een ingewikkeld gebied dat voor de medische wetenschap vitaal is. Met de 'Gedragscode Lichaamsmateriaal' heeft de FEDERA het belang voor de wetenschap weer voorop gesteld. En de Petitie tegen de afschaffing van vrijheid van het medisch wetenschappelijk onderzoek die nu op onze website is geopend, is een schitterend begin van de Grote Verandering. Verandering van de heersende orde brengt risico's mee voor de veranderaars. De FEDERA kan de belangen van haar leden beter dan ooit behartigen nu de VMWO is aangesloten bij de vakbond FBZ.[11]

Mijn boodschap voor de toekomst: Alle Cinderella's in de FEDERA! Houd op met poetsen en ga op weg naar de troon waar je thuis hoort. Word je eigen fee. Tover je eigen koets. Ga zelf op de bok zitten Laat de managers en sponsors rustig meerijden als ze dat willen. Maar jij houdt de teugels in handen tot je bent waar jij wezen wilt. En speciaal voor de FEDERA voorzitter: leg de zweep erover! Als er een paar passagiers afvallen, rij gewoon door, je zult alleen maar sneller aankomen.

D.W. van Bekkum,

Bronnen/noten

1. McLachlan, G. (ed.), *Five years after. A Review of Health Care Research Management after Rothschild* (Oxford:

- Oxford University Press, 1978).
2. Austoker, J., L. Bryder (eds.), *Historical Perspectives of the Role of the Medical Research Council* (Oxford: Oxford University Press, 1989).
 3. Kogan, M., M. Henkel, *Government and Research* (Londen: Heinemann Educational Books, 1983). De lijst met de 29 termen is te vinden in de gedrukte versie van mijn afscheidscollege 'Natuurlijk toegepast' op 4 december 1990.
 4. Fudenberg, H.H., The dollar benefits of biomedical research, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 79 (1972) 353-363.
 5. De meeste beleidsmakers zowel als adviseurs zijn niet bekend met de restrictie dat de QALY alleen mag worden gebruikt voor de vergelijking van verschillende behandelingen van gelijk stadium/ernst van eenzelfde aandoening bij dezelfde patiëntenpopulatie qua leeftijd, geslacht, etnische samenstelling etc. Door één standaardwaarde toe te kennen aan de QALY winnen de jongsten het altijd van de ouderen, een uitkomst die niet alleen strijdig is met het algemene economische principe dat schaarste de waarde van het goed doet stijgen, maar ook ongrondwettig (gelijke zorg voor alle burgers, ongeacht ...).
 6. Citaat van de website van NICE: 'Cost effectiveness is expressed as "£ per QALY". Each drug is considered on a case-by-case basis. Generally, however, if a treatment costs more than £20,000-30,000 per QALY, then it would not be considered cost effective.'
 7. H-factor van een auteur geeft aan dat deze tenminste x wetenschappelijke artikelen heeft geschreven die x maal zijn geciteerd door een collega-wetenschapper. Dus bij een H-factor van 12 heeft de auteur 12 artikelen geschreven die minimaal 12 keer geciteerd zijn geworden.
 8. Berghout, K., M. van der Heijden, Noem jij mij, dan noem ik jou, *NRC, Wetenschap* p.4, 17 maart 2012.
 9. Wilhite, A.W., E.A. Fong, Coercive Citation in Academic Publishing, *Science* 335 (2012) 542
 10. Aanbevolen wegwijzer voor onze roadmap: Lorenz, Chris (Red.), *If you're so smart, why aren't you rich? Universiteit, Markt en Management* (Amsterdam: Boom, 2008).
 11. Aardweg, G. van den, et al., VMWO – Voor het belang van de Medisch Wetenschappelijk Onderzoeker (Sectie 6.1).

3.4 Berichten van het front: De UMC's en Life Science 3.0

Respons op Van Bekkum 'Vijftig jaar FEDERA, allemaal Cinderella' (Sectie 3.3)

Professor Dick van Bekkum is kritisch en polemisch ten aanzien van de huidige stand van zaken in de organisatie en financiering van het medisch onderzoek in Nederland en ook in Engeland.[1] Maar wie van ons maakt zich daarover geen zorgen? Hij lijkt wel erg te redeneren vanuit een romantisch beeld van de biomedische wetenschap uit de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw en heeft weinig oog voor de verworvenheden van de laatste decennia. Deze bijdrage beoogt zijn zorgen te nuanceren via een actueel bericht van het Life Science front.

Nieuwe ontwikkelingen in de levenswetenschappen. Van Bekkum gaat in zijn betoog voorbij aan recente, mijn inziens vaak goede ontwikkelingen op het gebied van research management van de Life Sciences. Inderdaad, de tijd dat onderzoekers hun eigen laboratorium kunnen leiden en vanuit hun eigen wetenschappelijke nieuwsgierigheid puzzels kunnen bedenken en oplossen, is voorbij. Voor doorbraken, maar feitelijk voor elk onderzoek dat wil bijdragen aan de oplossing van echte problemen in de gezondheidszorg is multidisciplinair

onderzoek nodig met samenwerking over de grenzen van het lab en van de klinische afdelingen. In een nieuwe dynamiek convergeren techniek (engineering) en Life Science tot nieuwe vakgebieden met hun eigen Master studenten in een gezamenlijke organisatie van UMC's met TU's. En gaat hij niet ook voorbij aan de razendsnelle ontwikkeling van Life Science tot Big Science, met een nog steeds groeiende behoefte aan grote investeringen die niet meer door één UMC, Nederlands Kanker Instituut of Technische Universiteit afzonderlijk kunnen worden opgebracht. Life Science onderzoek is daardoor wezenlijk veranderd en dat stelt ook eisen aan de moderne onderzoekers die wij nu opleiden. Financieel-economisch inzicht, sociale en managementvaardigheden en het vermogen resultaatgericht te werken (slim organiseren) bleken in een recent Rathenau onderzoek kenmerken van toponderzoekers in Nederlandse instituten.[2] Het fundamentele en klinisch Life Science onderzoek in Nederland blijkt echter van hoog niveau en de vraag is dus hoe dat hoog te houden? Wetenschap is als werk en als organisatorische activiteit dus drastisch veranderd en heeft een meer multidisciplinair karakter gekregen.

Integratie van conceptueel gescheiden onderzoeksgebieden. In het klassieke lineaire model waren fundamenteel, toegepast en translationeel onderzoek doorgaans fysiek en conceptueel gescheiden. Er was geen optimale relatie, laat staan veel interactie, tussen patiënt en onderzoeker. Wetenschap was naar binnen gericht en vooral onderzoeker- en dus aanbodgedreven; pas in laatste instantie werd bij potentiële maatschappelijke gebruikers nagevraagd of de verkregen resultaten ook voor hen waarde hadden. Van Bekkum noemt niet de ontwikkelingen in patiëntenparticipatie en de steeds grotere nadruk op vraagsturing en contextgebonden basaal onderzoek die vooral in de Life Sciences tot hele goede resultaten hebben geleid. Het bovengenoemde lineaire model van wetenschap en innovatie heeft grotendeels afgedaan en nieuwe modellen van co-creatie van kennis worden al wijd en zijd gebruikt.[3] De uitdaging daarbij is om de doorstroom naar en de 'match' van nieuwe kennis met de klinische praktijk te verbeteren. Niet alleen het met trots gepubliceerde artikel in een toptijdschrift, maar de feitelijke toepassing en implementatie levert pas innovatie in de zorg op. Uit vele analyses, overal ter wereld, blijkt dat die innovatie tegenvalt en in de praktijk lastig is. Onderzoekers vinden implementatiebevorderend onderzoek minder interessant voor hun carrière, want bestuurders en subsidiegevers sturen nauwelijks op de resultaten ervan. Het vergt ook nauwe samenwerking met andere onderzoekdisciplines en ten slotte moeten de artsen echt geïnteresseerd zijn om ook hun kostbare schaarse tijd in samenwerking en 'co-creatie' te willen investeren. Maar dit is wel wat patiënten en burgers van ons verwachten. Daar ligt de uitdaging voor de NFU, de acht UMC's, de TU's, het NKI/AVL, de KNAW-instituten en NWO/ZonMw in samenwerking met de overheid en andere investeerders in Life Science.

Uitdaging 3.0. De uitdaging is om kennis te produceren die een antwoord biedt op echte vragen uit de echte wereld. Dat begint met de klinische of andere gezondheidsproblemen uit te vragen, 'op te halen', bij de potentiële gebruikers – patiënten met kanker, AIDS, Alzheimer, Parkinson, hemofilie, reuma, COPD – maar ook bij de nog meer of minder gezond thuiswonende ouderen, zoals we in samenwerking met het gehele veld doen in het Nationaal Project Ouderenzorg.

Samenwerking met het bedrijfsleven om indien nodig de producten – geneesmiddelen, nieuwe radiotherapie, e-Health applicaties of gadgets – uiteindelijk rijp te kunnen maken voor de markt is noodzakelijk en moet dan ook zakelijk worden benaderd en gemanaged. Het op voorhand benadrukken van de verschillen in belangen en doelen van een publieke instelling en een commercieel bedrijf kan bij die PPP's alleen maar verhelderend zijn. Alle instellingen hebben zojuist samen met de KNAW een integriteitscode ondertekend, waarin richtlijnen zijn afgesproken voor wetenschappers die met commerciële partners of andere partners met mogelijk tegengestelde belangen samenwerken. Kritische levenswetenschappers waren ook ten tijde van de oprichting van de FEDERA al bang voor overmatige sturing door de industrie en pleitten voor meer en onafhankelijke steun van de overheid. Het is onder andere vanuit dat perspectief dat de Federa is opgericht.

Vanuit de universiteit. Namens de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en namens het UMC Utrecht in het bijzonder kan ik stellen dat de UMC's topprioriteit hebben gegeven aan de uitdaging om relevante kennis te produceren die 'unmet patient needs' adresseert en bredere vragen op het gebied van volksgezondheid beantwoordt zowel in hun gezamenlijke als in individuele strategieën. De UMC's verrichten gezamenlijk meer dan tachtig procent van het Life Science onderzoek in Nederland en brachten recent hun visie uit op de Life Science agenda, ook in het kader van de Europese onderzoeksagenda.[4] Rondom de UMC's zijn Science Parken ontstaan waarin wordt samengewerkt met lokale overheden, hogescholen, TU's en het bedrijfsleven, onder het motto: 'Think globally, but act locally'. Deze coördinatie van Life Science onderzoek op nationaal niveau is uniek en de NFU en de UMC's zien dus uit naar constructieve samenwerking met de actieve partners in de topsector Life Science and Health, want uiteindelijk moet de patiënt beter worden van onze kennis en samenwerking.

Frank Miedema

Hoogleraar Immunologie, decaan en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht.

Miedema sprak op de lustrumbijeenkomst van 15 maart 2012 in het 'time slot' van de NFU, en reageert hier op persoonlijke titel.

Bronnen/noten

1. Bekkum, D.W. van, Vijftig jaar Federa, allemaal Cinderella (Sectie 3.3).
2. Verbree, Maaike, *Leadership and performance of research groups* (Den Haag: Rathenau Instituut, 2011).
3. Miedema, Frank, 'Wetenschap 3.0' (Amsterdam: Academic University Press, 2010).
4. *NFU priorities in health research* (Utrecht: NFU, 2012).

4. Regelneming

De FEDERA en medisch-wetenschappelijk onderzoek in de context van opleiding en samenwerking met commercie

4.1 Samenscholen voor regelneming

De medische wetenschap is geëvolueerd van vrijetijdsbesteding voor een bovenlaag van de samenleving via een gerespecteerd ambacht naar de brandende motor van de moderne kenniseconomie (zie Sectie 5.11). Vriend en vijand weet dat wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen overigens een zegen en een vloek voor samenleving kunnen zijn. Vroeg in de negentiende eeuw, liet Malthus zien dat bevolkingsgroei leidt tot economische malaise en hongersnood. Wetenschappelijke en technologische innovatie keert dit tij via economische groei. Deze is het sterkst in de landen die vooroplopen in het onderzoek. Zonder medische wetenschap en technologische vooruitgang blijft de kindersterfte hoog en de gemiddelde levensverwachting korter dan veertig jaar. De wereldgeschiedenis toont echter ook de brandwonden van ontspoorde wetenschap. Verstandig wetenschapsbeleid laat ruimte voor de broodnodige innovatie terwijl het dergelijke excessen voorkomt. Kennis van het wetenschappelijk proces is een noodzakelijke voorwaarde voor de ontwikkeling van een wijs beleid.

Samenscholing voor het vuurwerk. Toen de FEDERA werd opgericht in 1959 was de medische wetenschap een gerespecteerd ambacht met meerdere disciplines. De kerntaak van de FEDERA in haar eerste decennia was het organiseren van de samenscholing van wetenschappers, op de FEDERA-dagen (zie Sectie 1.1). Op de FEDERA-dagen ontstond daarbij een kijkje in andere torens van het bouwwerk van de medische ontwikkelingen. Politieke lobby beperkte zich tot arbeidsvoorwaarden binnen de VMWO (zie Sectie 6.1). Samen met de VMWO werden de opleidingseisen in 1980 in de SMBWO opgezet (zie Sectie 3.2). Wetenschappers schoolden wel samen, maar de kern van de FEDERA-activiteiten was gericht binnen de ivoren toren. Dat kon tot laat in de vorige eeuw, omdat de medische wetenschap relatief onafhankelijk was van de politiek, de economie en de maatschappij. In de laatste jaren van de vorige eeuw veranderde

de FEDERA van een interdisciplinaire medisch-wetenschappelijke organisatie naar een organisatie die proactief en interactief in de maatschappelijke ontwikkelingen staat.

Samenscholen

Medische wetenschap is verdeeld over vele verschillende disciplines. Voordat de FEDERA zich bezighield met regelneming, waren de FEDERA-dagen plaatsen van samenschooling voor interdisciplinaire uitwisseling. Later kwam deze samenschooling goed van pas toen bleek dat verschillende vormen van onderzoek tegen dezelfde regelgeving en bureaucratie aanliepen.

Samenscholen heeft iets subversiefs. Veel medische en wetenschappelijke samenscholingsgroepen worden vooral extern gesponsord, zoals door overheid of door de farmaceutische industrie. De FEDERA wijkt hiervan af, doordat een groot deel van de begroting bij elkaar wordt gebracht door de eigen vakverenigingen, en daarmee indirect door de leden van die vakverenigingen. Daarmee is de FEDERA een onafhankelijk samenscholingsverband, dat los van politiek en commercie, haar eigen standpunten kan ventileren.



Omslag van Herman Vuijsje, *Mens, erger je niet, privacybescherming en wetenschappelijk onderzoek*. Dit boek werd in 1992 uitgegeven door het ministerie van Onderwijs en Wetenschappen.

Maatschappelijke brand rond de wetenschap. De laatste halve eeuw kent een kettingreactie van ontwikkelingen in en om de medische wetenschap. Op de eerste plaats is het vakgebied geëxplodeerd als vuurwerk in een complex en breed spectrum. Wetenschappelijke specialisten focussen zich op steeds kleinere niches van steeds hogere complexiteit. Door deze moleculaire brandpunten is het zelfs voor vele insiders tijdrovend en ingewikkeld om de belangrijkste ontwikkelingen van hun eigen vakgebied te volgen, laat staan in nauw verwante vakgebieden. Daarmee verdween de basis onder de FEDERA-dagen. De FEDERA is hier in 1998 op ingesprongen met de Medisch Wetenschappelijke Dag. Elk jaar worden enkele nieuwe ontwikkelingen binnen een discipline van medisch-wetenschappelijk onderzoek gepresenteerd op een voor buitenstaanders toegankelijke manier (zie Secties 2.1 t/m 2.10).

Tegengesteld aan de hyperspecialisatie is de stroming dat de medische wetenschap steeds meer geïntegreerd raakt in de maatschappij. Steaming technology leidt tot economische vooruitgang en nieuwe banen voor hoger opgeleiden. Nieuwe medische technieken leiden tot technischer en meer medisch handelen en een langere levensduur. Maatschappelijk en ethisch bestaat de mogelijkheid van gevaarlijke uitwassen door misbruik van nieuwe mogelijkheden. Hot topics zijn genetische manipulatie, dierproeven, proefpersonen in klinische trials, gebruik en verzamelen van menselijk weefsel en data, privacy en fraude door wetenschappelijk onderzoekers.

De historie laat zien dat nieuwe kennis gevaarlijk kan zijn. Straling ten behoeve van kankerbehandeling kan ook kanker veroorzaken. De onderliggende nucleaire splitsing en fusie kan misbruikt worden in kernwapens. Kennis van bacteriën en virussen kan leiden tot nieuwe therapieën en biologische wapens. Misbruik van antibiotica als groeiversnellers in de veeteelt leidt tot resistente bacteriën in patiënten die niet meer kunnen worden behandeld. De lijn tussen verstandig en onverstandig vergt veelal een grote hoeveelheid inzicht. Bij wijs gebruik beperken de gevaren van wetenschappelijk gebruik zich doorgaans tot het lab. Buiten het science fiction genre kan grootschalig misbruik niet worden vastgepind op ontspoorde professoren. Toch zijn sommige ambtenaren pyrofoob en willen hun vingers niet branden aan potentieel ontvlambare issues. Het a priori bevriezen van de expansieruimte belemmert nieuwe ontwikkelingen, waardoor de kenniseconomie van de kook raakt. Daartegenover staat de medische waarde van deze technologieën voor de diagnostiek en behandeling van tumoren, respectievelijk. Genmanipulatie-technieken worden gebruikt voor het leeuwendeel van de moderne biologische medicijnen. Nieuwe medicijnen worden getest in dierproeven, op menselijk weefsel en door proefpersonen in klinische trials. Meer medische kennis en registratie leidt tot nieuwe kennis van en nieuwe kansen op behandeling van ziekten.

Het vuurtje van medisch-wetenschappelijke vooruitgang kan ons verwarmen in deze kille wereld van ziekten, maar kan ons ook verbranden bij roekeloze omgang. Regels om ten minste tien meter afstand te nemen van kokende vloeistoffen werken niet voor (professionele) koks. Wie kookprogramma's op TV volgt ziet dat koks vlijmscherpe messen gebruiken. Dat neemt niet weg dat die messen gevaarlijk kunnen zijn, ze vragen echter om vakkundig en verantwoord gebruik. Wie nooit in de keuken staat kan moeilijk veiligheidsvoorschriften voor de keuken schrijven. De regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt echter ontworpen door buitenstaanders, onbekend met het wetenschappelijke proces. De FEDERA schoolt sinds 1998 samen voor regelneming om wijzere wetten te krijgen of om juridische belemmeringen te voorkomen cq overbodig te maken.

Regelneming

Het is evident dat technologische vooruitgang risico's met zich meebrengt. Regels zijn nodig om risico's te kunnen beheersen. Wie spelende kinderen voor zich ziet, weet dat de introductie van fietsen een verhoogd risico op ongevallen meebrengt. Het potentiële gevaar van de introductie van auto's of vliegtuigen is nog groter. Dronken en snel rijdende automobilisten verhogen het risico op ongelukken. De verkeerswet is ontworpen om risico's te verminderen.

Een gestoord persoon op Koninginnedag heeft laten zien dat een auto ook een potentieel moordwapen is. Terroristen hebben vliegtuigen misbruikt als massavernietigingswapen. Praktische voorbeelden die laten zien dat het gebruik van technologie meer dan alleen een theoretisch gevaar in zich heeft. Toch is de regelgeving voor het gebruik van deze technologieën niet belemmerend voor normaal gebruik. De regelgevers in dit verband zijn immers ook de regelnemers, zij die de gevolgen van de regels ondervinden. De filosofie van de FEDERA is dat goedwillende gebruikers samen met stakeholders en juristen zelfregulering en regelgeving laten samenvloeien. Jan Willem Coebergh introduceerde hiervoor het begrip regelneming.

Regelgeving voor wetenschappers. De FEDERA bepleit regelgeving. Regelgeving neemt het doel van de wet in het licht van de praktische uitvoering. Regelgeving is een complex proces van interactief samenwerken en samen denken tussen breed denkende jurist(en), wetenschappers van diverse pluimage en andere relevante maatschappelijke partners. Wie die relevante maatschappelijke partners zijn, is afhankelijk van het deelgebied van regelgeving. Een groot deel van de codes wordt geschreven onder het samenscholingsverband van de COREON met een belangrijke inbreng voor MedLawconsult. Afhankelijk van het onderwerp zijn ook maatschappelijke partners betrokken. Dit brede en bonte gezelschap schoolt enkele jaren intensief samen om van elkaars expertise te leren. Uiteindelijk publiceert dit gezelschap gezamenlijk een praktisch werkbaar en juridisch onderlegd document. De FEDERA ondersteunt dit proces en zorgt voor publicatie en verspreiding van deze code. De gedragscodes van de FEDERA zijn richtlijnen om de veiligheid van medisch onderzoek te waarborgen, zonder de vooruitgang te remmen. De samenscholing voor regelgeving resulteert in een didactisch stuk voor wetgevers en wetnemers, de beoogde doelgroep van een wet. Deze staan in de volksmond bekend als gedragscodes.

Goed gedrag en privacy. Patiëntengegevens zijn zeer waardevol voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het gebruik van die gegevens heeft echter het inherente risico dat persoonlijke gegevens op straat komen te liggen. Deze praktijk bestond al voor regel- en wetgeving of gedragscodes op dit gebied. Daarom heeft de FEDERA het initiatief gebundeld om vast te leggen hoe en wanneer persoonsdata gebruikt mogen worden. De medisch wetenschappers financieren zelf de samenscholing nodig voor hun eigen gedragscodes. De onderzoekers investeren hun eigen tijd, terwijl een brede groep van medische vakverenigingen, universiteiten en andere belanghebbende zorgen voor de financiële middelen voor de juridische en secretariële ondersteuning.

Na een initiële opzet door Evert-Ben van Veen in 1994, heeft de FEDERA de krachten van de Vereniging voor Epidemiologie (VvE) en de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) gebundeld in de COREON (zie Sectie 4.9). In deze code staat regelgeving over anoniem en gecodeerd gebruik van patiëntengegevens. De tweede versie van de Gedragscode Gezondheidsonderzoek (code Goed Gedrag) werd in 2004 uitgegeven. In 2005 is hier een update met de meest gestelde vragen gekomen. Inmiddels kent dit stuk gedeeltelijke opvolging in kritische stukken over de ‘Trusted Third Party’. Het onderbrengen van data bij een Trusted Third Party is niet de algemene oplossing voor werkbaar onderzoek en wettelijke bescherming van de privacy. De echte vraag is echter hoe kunnen gegevens in het onderzoeksdomein goed en veilig worden gebruikt. Dat moet per geval worden beoordeeld.

De overheid trekt zich meer en meer terug als financier en verwijst wetenschappers naar de commercie voor de benodigde euro's. Ook stimuleert de overheid de valorisatie van kennis in geld. Dit leidt tot een spanningsveld tussen de commerciële belangen en onafhankelijke wetenschap, kortom belangenverstremeling. De FEDERA participeert in een KNAW-code over belangenverstremeling. Ook een hot topic als fraude komt hierin aan de orde.

Goed gebruik. Tegen het einde van de twintigste eeuw werd meer en meer lichaamsmateriaal nader gebruikt. Nader gebruik impliceert dat het weefsel is afgenomen t.b.v. van normaal medisch handelen, zoals diagnostiek of tijdens interventie. Zonder nader gebruik zou dit restmateriaal afval zijn, echter met een grote potentiële waarde voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappelijk onderzoek met humaan materiaal kan dienen ter vervanging of vermindering van dierproeven, in andere gevallen de interpretatie van dierproeven verbeteren, of andere additionele data geven met grote medische relevantie. Aangezien het altijd slechts delen van een lichaam bevat kan het nooit een complete vervanging van een geheel organisme zijn. In 1999 heeft de FEDERA in de COREON met een aantal partners het initiatief genomen voor het opzetten van de code Goed gebruik. Deze commissie was een samenwerking van zestien medisch wetenschappers of artsen, een statisticus, drie juristen en onder anderen een onafhankelijk waarnemer van het ministerie van VWS. In 2002 resulteerde het werk van de commissie in een stukje regeleneming vastgelegd in de code Goed gebruik.

Het belang, de zeggenschap en de privacy van de patiënt worden beschermd. De code is juridisch onderlegd en in de praktijk werkbaar voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Belangrijke punten zijn het scheiden van de behandeling van de patiënt en het wetenschappelijk onderzoek met het restmateriaal. Restmateriaal dient anoniem te zijn of niet eenvoudig herleidbaar tot de patiënt voor diens privacy. De privacy richtlijnen zijn ook uitgewerkt voor epidemiologisch onderzoek in de code Goed gedrag. Deze code geeft duidelijk de voorkeur aan anonieme gegevens die voor de bewerkende onderzoeker niet herleidbaar mogen zijn tot een persoon. Indien dit niet mogelijk is, mogen persoonsgegevens alleen met toestemming worden gebruikt. De gedragscode is goedgekeurd door het College Bescherming Persoonsgegevens in 2004.

Verbeterd gebruik. In de regeleneming blijkt de gedragscode zeer goed te functioneren. In 2005 zijn nog de meest gestelde vragen en antwoorden op de codes gedocumenteerd. Nieuwe ontwikkelingen in het veld vroegen echter om een update van de gedragscode. Patiëntenverenigingen gaan een steeds grotere rol spelen bij het faciliteren van medisch-wetenschappelijk onderzoek naar hun ziekten. De grote waarde van onderzoek aan toevallig overgebleven materialen heeft geleid tot een nieuw verschijnsel: de biobank. Biobanken zijn een grote systematische opslag van lichaamsmaterialen van patiënten of gezonde vrijwilligers. Niet zelden is dit materiaal extra (de novo) afgenomen en niet een overblijfsel van diagnostiek of behandeling. Van 2008 tot 2011 heeft de FEDERA gewerkt aan een update van de gedragscode Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. In de nieuwe gedragscode wordt het gehele proces nauwkeurig beschreven en wordt ook ingegaan op nieuwe ontwikkelingen, zoals de biobanken (bijvoorbeeld 'Parelsnoer') en genomics. Bij biobanken gaat het systematisch verzamelen vooraf aan een specifieke wetenschappelijke vraag.

Proefpersonen. Binnen medisch-wetenschappelijk onderzoek is de FEDERA actief over zaken als medisch-ethische toetsing van proefpersonenonderzoek. De wetgever vraagt terecht om een zorgvuldige toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. Echter sommige vormen van onderzoek hebben geen of een minimaal risico voor de proef-

persoon, omdat deze niet of nauwelijks behandeld wordt. ‘Toetsing op Maat’ (2008) heeft daar een antwoord op dat breed aanvaard is na een bijeenkomst bij de KNAW in maart 2010.

Volgens de wet zou multicenter onderzoek slechts eenmaal ethisch getoetst moeten worden en verder alleen de haalbaarheid per center. In de praktijk blijkt echter dat vaak de medisch-ethische toetsingscommissies (METC’s) de toetsing van de centrale aanvragen overdoen. Herhaaldelijk toetsen leidt tot vertragingen van onderzoek en soms tot tegenstrijdige adviezen. Dit komt de kwaliteit van onderzoek niet ten goede.

Vermenigvuldigen door delen. Wetenschappelijk onderzoek vraagt om data, en bij voorkeur data waar veel achtergrondkennis van is. Hoe meer gedetailleerde kennis en analyses op data zijn uitgevoerd, hoe beter gecontroleerd en hoe groter de wetenschappelijke waarde van een set gegevens is. Als een onderzoeker zijn gegevens deelt met een ander, levert dat direct pure winst op voor die tweede persoon. In potentie is dit een win-winsituatie, mits ook de deler zijn revenu krijgt. Daar zijn goede spelregels voor nodig, die worden opgesteld door diverse wetenschappers en vertegenwoordigers van patiënten en subsidiegevers in een nieuwe code Vermenigvuldigen door delen.

Informatie dierproeven. In 1859, exact een eeuw voor de oprichting van de FEDERA, schreef Charles Darwin *Over het ontstaan van soorten*. Zes jaar later schreef Claude Bernard over het nut van vivisectie, vanuit de grondaanname dat de mens biologisch gezien een diersoort is, verwant met andere diersoorten. Anatomie, fysiologie, pathologie en genetica in de mens tonen een grote overeenkomst met die in andere (zoog)dieren. Sindsdien zijn dierproeven gebruikt voor het verrijken van medische kennis. Het gebruik van dierproeven heeft in belangrijke mate bijgedragen tot verbeteringen in de gezondheidszorg gedurende de laatste anderhalve eeuw. Rond de oprichting van de FEDERA definieerden Russel en Burch de 3 V’s voor dierexperimenten (vervanging, vermindering en verfijning). De FEDERA onderschrijft deze principes van harte, faciliteert onderzoek naar alternatieven, maar houdt ook het belang van dierproeven voor de vooruitgang van de medische wetenschap in het oog.

Berucht om wat je beroemd maakt. Het contrast tussen het maatschappelijk aanzien van de dierproeven die essentieel waren voor de medische wetenschap en de wetenschap zelf is extreem. Praten over dierproeven is bijna een maatschappelijk taboe. Wie op een verjaardagsfeestje vertelt dat hij onderzoek doet naar een nieuwe therapie tegen kanker krijgt uitgebreide positieve aandacht. Wie vertelt dat hij dierproeven doet, ontvangt een ijzige stilte of een storm van kritiek. Uit angst voor explosieve reacties zwijgen veel wetenschappers over de ethische kant van hun wetenschappelijke onderzoek. Hierdoor krijgt de maatschappij een vervormd beeld van de werkelijkheid. In verwrongen geesten kan dit ruimte geven voor uitwassen. Denk hierbij aan (gewelddadige) bezettingen van proefdierfaciliteiten en bedrijven. Of nog persoonlijker, bedreigingen van politici en onderzoekers. Deze acties hebben niets meer van doen met waarheidsvinding of ethische toetsing, maar zijn regelrechte vormen van terrorisme.

Verzwijgen vanwege openbaarheid. Wettelijke kaders regelen en kunnen beschermen, maar hebben soms ook onbedoelde neveneffecten. De Wet openbaarheid bestuur (WOB) kan met terroristische motieven worden misbruikt. In de hoorzittingen over de WOB probeert de FEDERA privacy van onderzoekers te beschermen. In een dergelijke explosieve situatie neigen wetenschappers meer en meer tot onderduiken. Dit kan zich uiten in het verzwijgen van dierproeven in publieksgerichte verslagen of het vertechneren van verslagen over dierproeven. De waarheid is een probaat middel tegen mist, leugens en verdraaiingen. De FEDERA heeft de Stichting Informatie Dierproeven mede opgericht voor een breed publiek. Op www.informatiedierproeven.nl is objectieve informatie te vinden over dierproeven en alternatieven.

Vermeerdering uit vermindering. De overheid ziet dierproeven als een noodzakelijk kwaad, waarmee zij niet geassocieerd wil worden. Zij heeft de neiging haar handen in onschuld te wassen met bureaucratische regels. In de huidige dierproefprotocollen dient het gebruik van elke muis en elke rat te worden verantwoord. De toetsing voor elk dier begint met een wetenschappelijke toetsing van het experiment, gevolgd door een ethische toetsing en tenslotte het uitvoeren van het protocol. Ethische toetsing op experiment- of dierniveau is lastig, zo niet onmogelijk. De meeste proeven zijn een vervolg op de vorige proef en de echte keuzes zijn al gemaakt in het projectplan. Verandering van strategie binnen een project betekent vooral een verlies aan tijd en wetenschappelijke opbrengst, inclusief die van de al uitgevoerde dierproeven. Wetenschappers zijn nu drie maanden of meer bezig voordat ze de volgende dierproef kunnen uitvoeren. Een effectieve strategie is het eerder plannen van nieuwe experimenten, uitgaande van verwachte uitkomsten van de eerdere experimenten. Dit leidt niet tot minder dierproeven, wel tot minder effectieve dierproeven. Voortschrijdend inzicht kan leiden tot andere keuzes of een veranderde proefopzet; op het smeltpunt van wetenschappelijke kennis is dit eerder regel dan uitzondering. Vanwege het lange traject van ethische toetsing, kiezen wetenschappers in de praktijk vaak voor het falsificeren van de vorige hypothese, waarvoor wel toestemming is. Dit is minder effectief voor wetenschappelijke vooruitgang en betekent dat dierproeven minder nuttig worden ingezet dan gewenst. Een grotere flexibiliteit in de uitvoering geeft de mogelijkheid om de meeste actuele hypothese te toetsen.

Samenscholen voor medische vooruitgang. De FEDERA strijdt met andere stakeholders voor het gezamenlijke belang. Stakeholders zijn patiënten die belang hebben bij goed wetenschappelijk onderzoek en medische vooruitgang, proefdieren en hun maatschappelijke vertegenwoordigers die belang hebben bij vermindering en verfijning van de experimenten. Wetenschappers en hun proefdieren die belang hebben bij internationale harmonisering, zodat niet een verschuiving van experimenten naar landen met minder strikte regels plaats vindt. Momenteel dient de Nederlandse proefdierwet geharmoniseerd te worden volgens de Europese richtlijn dierproeven.

Hoe kan toetsing leiden tot betere inzet van dierproeven, waarbij minimaal dierenleed leidt tot maximaal medisch wetenschappelijk rendement? Echte ethische keuzes worden vooraf op projectniveau gemaakt. Een plan van aanpak impliceert een methodologie met of zonder een

bepaalde vorm van dierexperimenten. In dat stadium kan een project worden onderworpen aan toetsing voor wetenschappelijke waarde, experimenteel ontwerp, statistische onderbouwing, vergelijking met mogelijke alternatieven en ethische afweging van voor- en nadelen. Hier is het doorsnee wetenschappelijke project, een promotiepositie van vier jaar. Een toetsing voor een vijfjarig project op deze gronden vermindert de regeldruk, en vermeerderd de waarde van de dier-ethische toetsing.

Wetenschappers die proefdiervrije alternatieven ontwikkelen, gebruiken niet zelden voor hun studies menselijk weefsel. De code Goed gebruik is een stukje regelneming voor het gebruik van humaan materiaal. Door alternatieven voor dierproeven zou een significant deel van de proeven vervangen worden. Dit zijn keuzes van de lange termijn, waarbij het van belang is dat toetsing ook over langere periodes gebeurt. Voorts participeert de FEDERA in het Regulier Overleg Dierproeven en Alternatieven (RODA) dat de overheid van advies voorziet over diverse zaken hieromtrent.

Samenscholen voor regelneming. De FEDERA schoolt met wisselende partners samen voor regelneming, de praktijk van de voorwaarden voor medisch wetenschappelijk onderzoek. Naast de vele praktische juridische gebieden, is de FEDERA ook actief op het gebied van carrière-perspectief van de wetenschappers zelf, een onderwerp dat onder druk staat.

John J.L. Jacobs, secretaris FEDERA

Dit boek

Aardweg, G. van den, et al., Voor het belang van de Medisch Wetenschappelijk Onderzoeker (Sectie 6.1).

Edwards van Muijen, A., Medisch Wetenschappelijke Dagen (II, hfdst. 2, Sectie 2.1 t/m 2.10).

Jacobs, J.J.L., Technologische revolutie (Sectie 5.11).

Oosterhuis, W., Aan de ondergang ontsnapt (Sectie 1.1).

Otter, W. den, SMBWO zorgt voor kwaliteit in de opleidingen voor biomedische en gezondheidswetenschappelijke wetenschappers (Sectie 3.2).

Rookus, M., Regels volgen, nemen en afdwingen: de COREON in actie (Sectie 4.8).

Veen, E.B. van, Over regelgeving en regelneming en de Federa (Sectie 4.9).

4.2 De COGEM als stoker op een elektrische trein

In 1977 was ik op bezoek bij een collega in Frederick, Maryland. Hij liet mij vol trots het DNA-lab in aanbouw zien, één van de twee die er in de Verenigde Staten zouden verrijzen. In Europa zou misschien ook zo'n lab komen, waarschijnlijk in Heidelberg. Nederland zou aan dat soort dingen niet meedoen: minister-president Joop den Uyl had gezegd dat hij begrepen had dat DNA ging over het manipuleren van menselijke karaktereigenschappen, en dat zou in Nederland niet gebeuren. Het lab in Frederick werd geschikt gemaakt om te werken met het meest gevaarlijke biologische materiaal. Via een sluis kwam men binnen in een ruimte waar onderdruk heerste, zodat geen micro-organismen konden ontsnappen. Er waren voorzienin-

gen om aan zelfs de meest onwaarschijnlijke risico's het hoofd te bieden. Zo was er een plastic lijkstom om iemand die in het lab zou overlijden via een aparte druksluis naar buiten te brengen.

In 1975 had een conferentie van biologen, juristen en medici in Asilomar, Californië, besloten tot een vrijwillig moratorium op toepassing van de kort daarvoor ontwikkelde recombinant-DNA-technologie. Alles lag klaar voor wat spoedig zou blijken de grootste wetenschappelijke doorbraak in de biologie en de geneeskunde te zijn. Maar men was voornamelijk bevreesd dat bacteriën beladen met soortvreemd DNA uit het laboratorium zouden ontsnappen en een gevaar zouden zijn voor de volksgezondheid. Daarom werden proeven met deze techniek voorlopig verboden. Onder de meest stringente condities werd opzettelijk geprobeerd aan te tonen of dat gevaar inderdaad bestond. In diezelfde tijd waren de eerste oncogenen ontdekt in kankerverwekkende virussen. Men had ontdekt dat de oncogenen in RNA-tumorvirussen verwant waren aan normale genen in mens en dier. Het later bevestigde idee was dat genen die groei en ontwikkeling reguleerden door mutaties of door plaatsing in een ander deel van het genoom kankerverwekkend konden zijn. Het was denkbaar dat bacteriën die een (wellicht onbekend) menselijk potentieel oncogen bij zich droegen kanker zouden kunnen overdragen. Echter ratten die met grote doses van dergelijke genetisch gemodificeerde bacteriën waren geïnfecteerd bleken geen kanker te krijgen. Ook andere proeven op dit gebied bleken geruststellend. Zo kon in enkele jaren toch toestemming gegeven worden voor studies met recombinant-DNA onder gaandeweg steeds minder strenge condities. Inmiddels werken in duizenden laboratoria over de hele wereld al een generatie lang tienduizenden wetenschappers dagelijks met recombinant-DNA en er is nog nooit, helemaal nooit, een ongeluk mee gebeurd.

Tijdens het moratorium hadden ook anderen niet stil gezeten. Zij ontdekten naast de potentiële risico's voor de gezondheid ook ethische gevaren, zoals de vrees dat de mens door in te grijpen in de schepping op de stoel van God zou gaan zitten, of dingen te weten zou komen die God niet voor ons bestemd had om te weten. In dit laatste klinkt angst voor het onbekende door. Die werd door ethici verder aangewakkerd. Voor hen was het DNA een welkome nieuwe broodwinning. Gelukkig is die deining weer grotendeels over. Het publiek zag dat de gruwelfilm 'Boys from Brazil' echt geen werkelijkheid werd, maar dat daarentegen vooral op medisch gebied belangrijke vorderingen werden gemaakt, zoals de productie van menselijke insuline. Zelfs de genetische modificatie van gewassen brengt nauwelijks nog demonstranten op de been. Omdat genetisch gemodificeerde planten in het open veld groeien en niet in een afgesloten laboratorium is er regelgeving nodig om ecologische risico's in te perken. Een buitengewoon complexe regelgeving op Europees en nationaal niveau is inmiddels ontstaan en dringend aan vereenvoudiging toe, vooral gezien het grote belang van de plantenbiotechnologie voor de wereldvoedselsituatie. We moeten ook hier opmerken dat ernstige ecologische ongelukken met 'gen-gewassen' gelukkig niet zijn voorgekomen.

Het toezicht op alle bedrijvigheid in de industrie en het onderzoek in Nederland op DNA-gebied is van oudsher toevertrouwd aan de COGEM (Commissie Genetische Modificatie). Deze semi-rijksinstelling, die valt onder het ministerie van infrastructuur en milieu, moet zich langzamerhand voelen als de befaamde stoker op een Britse elektrische trein wiens overbodige functie onder druk van de vakbonden in stand werd gehouden. Daar laat zij echter niets van

merken. Toen het knippen en plakken van DNA eind jaren zeventig schoorvoetend in ons land werd geïntroduceerd was enig toezicht verstandig. Dit deed Peter de Haan, Utrechts microbioloog, met een paar collega's en een secretaris tot ieders tevredenheid. Nu is er een beroepsbestuurder (Kees Zoeteman) met een dagelijks bestuur, vier subcommissies en een omvangrijk secretariaat (negen personen onder wie zes academici), een onderzoeksbudget en een bij koninklijk besluit geregelde honorering van de bestuursleden. Er is een omvangrijke productie van publicaties onderverdeeld in adviezen, signaleringen, onderzoeksrapporten, persberichten en trendanalyses. Een externe evaluatiecommissie merkte in 2007 op dat al deze geschriften onvoldoende doordrongen tot degenen voor wie zij waren bedoeld. Dat klopt met de klacht van Piet Borst in *NRC-Handelsblad* twee jaar daarvoor, dat wetenschappers genoodzaakt waren grotere prullenmanden aan te schaffen om de papierstroom van de COGEM te verwerken.

In maart heeft Ameco Environmental Services te Utrecht in opdracht van COGEM een inventarisatie gepubliceerd van alle regelingen op het gebied van genetisch gemodificeerde organismen in Europa. Natuurlijk bleek Nederland weer het braafste jongetje van de klas wat betreft de implementatie van Europese veiligheidsmaatregelen, met name voor de laagste risicoklassen. De COGEM pleit nu voor eenvoudiger regels. Dat is mooi, maar niet voldoende: breng het onderzoeksbudget van de COGEM onder bij NWO, de advisering (gevraagd en ongevraagd) over de ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie bij het Rathenau Instituut, het vereenvoudigde vergunningstelsel bij de KNAW, en er is niets verloren gegaan en toch bezuinigd.

Peter Bloemers

4.3 Onderzoekruimte binnen de regels houden: toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek

De eerste wet over toezicht op wetenschappelijk onderzoek kwam pas in Nederland in 1999 tot stand, ruim dertig jaar nadat Henry Beecher tweeëntwintig onethische medisch-wetenschappelijke onderzoeken had beschreven die waren uitgevoerd door vermaarde onderzoekers en gepubliceerd in gerenommeerde tijdschriften. Prof.dr. Adam Cohen, in 1999 betrokken bij de oprichting van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) als commissielid en van 2003 tot 2011 vicevoorzitter, blikt terug en vooruit.

Prof.dr. Adam Cohen startte zijn onderzoekscarrière bij Wellcome in 1981, in Engeland, waar op dat moment evenmin toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek was als in Nederland. 'Zelfs bij deze grote farmaceut hadden we toen geen medisch-ethische commissie. Samen met een collega heb ik toen het initiatief genomen voor een commissie, daarna hebben we altijd onder toezicht gewerkt. In Nederland waren Erik Noach en Heleen Dupuis er in die tijd al mee bezig. Eerder was er denk ik geen behoefte om toezicht te regelen omdat we als wetenschappers denken dat we a priori goed zijn, en dat is eigenlijk wel gek, want voor het bedrijfsleven geldt juist de ingebouwde gedachte dat ze slecht zijn, denk bijvoorbeeld aan de

accountancyregels. Terwijl men natuurlijk na de oorlog wel de experimenten van Duitsers en Japanners zag, maar die mensen waren heel slecht, dat zijn wij niet, ons overkomt dat niet. Het toezicht was dus wat weggeschoven.’

Hoe werkte het toezicht tot aan 1999? ‘Het was vrijwillig, goed bedoeld, maar niet erg professioneel. Je kon er niet op vertrouwen dat het proces inhoud had. In 1998 trad de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking waarin de CCMO verplicht werd gesteld.

Hoe is de overgang van vrijwillig naar verplicht toezicht verlopen? ‘Wat ik zelf heb geleerd, is hoe lang het duurt voordat zo’n overgang voltooid is. Het was ongelofelijk fascinerend om mee te mogen maken hoe een nieuwe institutie opeens vrij veel wettelijk gezag krijgt over het Nederlands gezondheidszorgonderzoek. Eerst ontstond een enorme tegenkracht. Aan een formulering van Heleen Dupuis, dat de CCMO een stalinistisch gezelschap was, kan je zien hoeveel emoties er loskwamen toen het gezag eens verplaatst werd naar een ministerie.’

Hoe ging de CCMO te werk? ‘De kracht van de CCMO was Henk Visser, die het veld goed kende, samen met Marcel Kenter, die vrij stevig optreden combineerden met goed luisteren. Die balans zal wel eens verkeerd zijn uitgevallen, maar gemiddeld ging het goed. Wat de onderzoekers wel prettig vonden, was dat er nu een beroepsinstantie was, want tot dan waren de ethische commissies oppermachtig. Wat ook meewerkte aan de acceptatie van de CCMO was bijvoorbeeld de vorming van een complete database van ons gezondheidszorgonderzoek. Dat heeft enorm geholpen bij het bepalen van het beleid want niemand realiseerde zich hoeveel er eigenlijk gebeurde. Op grond daarvan zetten we ook onze eerste actie op, over fase-4-onderzoek, en naar fase-1-studies in de oncologie, waar we in het bijzonder aandacht besteedden aan het informed consent. Verder zijn er een aantal toezichtsacties geweest bij ethische commissies waaruit door leden werd gemeld dat het niet goed ging. Het meeste van dat werk is gelukkig in stilte gebeurd, behalve natuurlijk als een erkenning werd ingetrokken.’

Heeft de CCMO nog bijzondere bevoegdheden? ‘Ja, in tegenstelling tot andere landen checken we in Nederland vooraf het lidmaatschap van de MEC-leden. Het blijkt nodig, want in ongeveer vijftien procent van de gevallen voldoet een lid niet aan de kwaliteitseisen, zoals voldoende ervaring, en wordt afgewezen. Verder is in Nederland ook precies vastgesteld welke disciplines er in een MEC moeten.’

Hoe is de acceptatie van de CCMO nu? ‘Volgens mij wel goed. De CCMO is er om zowel de proefpersoon te beschermen als het onderzoek voortgang te laten krijgen, maar wel in die volgorde. Mensen mopperen wel eens, maar ik denk dat het wel met respect is.’

De FEDERA heeft zich ingezet voor een regelgeving die werkbaar is voor onderzoekers. Hoe zou u die rol willen karakteriseren? Geamuseerd antwoordt Cohen: ‘Zeer intens, want ik loop elke zondagochtend hard met Jan-Willem Coebergh. En die samenwerking is heel goed geweest omdat Jan-Willem zo’n federatief mens is. Een voorbeeld is de betrokkenheid van de FEDERA bij de invoering van de nieuwe EU-directive. Daar kwam een soort edict dat al het geneesmiddelenonderzoek gescheiden zou worden van het andere onderzoek en door een andere instantie zou worden beoordeeld, bijvoorbeeld het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Wij vonden dat de beoordeling in één hand moest blijven en dat de CCMO de ervaring al had. De commissie, waarvan ik voorzitter was, heeft de meeste problemen met de

EU-directive kunnen oplossen voordat de wet werd geschreven. Een voorbeeld was vergelijkend onderzoek met geregistreerde dure geneesmiddelen. Vanuit de EU-directive moesten die gratis ter beschikking worden gesteld, maar dat was te duur. Dus maakten we een AMVB dat het middel mocht worden betaald door de zorgverzekeraar. Want als een arts geregistreerde middelen gewoon voorschrijft, betaalt de verzekeraar wel, dus waarom moeten deze middelen in een onderzoek opeens voor niks worden gegeven, terwijl het om honderdduizenden euro's gaat.'

Wat kan de FEDERA in de toekomst betekenen? 'In die commissie hebben we altijd gezegd, blijf niet mopperen over de regels, lees ze eerst eens goed, doorzie de consequenties, en zorg dat je vervolgens betrokken raakt bij het opstellen van nieuwe. Wacht niet tot ze over je heen gestort worden om dan te gaan klagen. Voor de nieuwe EU-directive, nu de lidstaten meer vastpinnend 'Regulation' wordend, hebben we weer een brede commissie, waarbij de laatste personen die zo'n commissie nodig heeft, personen zijn die proberen voor een of andere instelling meer fte's te veroorzaken. Je moet heel duidelijk zijn, het simpel houden, en het doel vooropstellen, namelijk de proefpersoon beschermen en zorgen dat het onderzoek plaats kan vinden, niet zorgen dat de inspectie meer mensen moet inzetten, dat is secundair.'

Anja Edwards van Muijen interviewt Adam Cohen over de CCMO

Bron

Beecher, Henry K., Ethics and Clinical Research, *New England Journal of Medicine* 274 (1966) 1354-1360.

4.4 DNA, kansen en wantrouwen. Een persoonlijke terugblik op 50 jaar DNA

De beginperiode. Het begin heb ik niet meegemaakt. Ik was tweedejaars medisch student toen Watson en Crick in 1953 een structuur voor B-DNA publiceerden en in de medische faculteit was dat nog geen nieuws. De colleges biochemie in de Universiteit van Amsterdam werden gegeven door B.C.P. Jansen, iemand die zijn sporen met vitamines had verdiend. Jansen was heel oud en kon zelfs de structuur van een aminozuur niet meer foutloos op het bord krijgen. DNA nieuws was echt een brug te ver. Na één college biochemie ben ik nooit meer teruggegaan. Ook in 1953 waren er al goede Engelse leerboeken.

Er waren natuurlijk aangeboren afwijkingen en familiale predisposities, maar het besef dat wij met de opheldering van de structuur van DNA de weg waren opgegaan naar de moleculaire basis van die genetische afwijkingen, naar DNA diagnostiek, dat besef ontbrak in mijn herinnering volledig. Dat veranderde nauwelijks, toen ik in 1958 mijn co-assistentenschappen geneeskunde drie jaar onderbrak voor de bewerking van een biochemisch proefschrift in het Laboratorium voor Fysiologische Chemie in Amsterdam. Inmiddels was Jansen opgevolgd door E.C. Slater, een ondernemende enzymoloog en kenner van de oxidatieve fosforylering. Slater werkte samen met de kinderarts Van Creveld aan aangeboren stofwisselingsziekten, maar ook daarbij kwam het woord DNA niet ter sprake. Defecte enzymen, daar ging het om en

daar werden bepalingen voor opgezet. Ook in mijn eigen onderzoek in 1958-1961 aan tumor-mitochondriën is DNA nooit aan bod gekomen. Dat kanker een DNA-ziekte is, zou pas veel later worden ontdekt.

Na mijn artsexamen wilde ik endocrinoloog worden bij Dries Querido in Leiden en liefst ook klinisch onderzoeker, net als mijn vader, de internist J.G.G. Borst. Dries had niet direct plaats, zodat er tijd was voor meer biochemie.

Juist omdat ik mijn hele promotieonderzoek nooit iets met nucleïnezuren te maken had gehad, wilde ik als postdoc naar een nucleïnezuurlab. Mijn promotor, Slater, kende twee respectabele onderzoekers in dat gebied: Arthur Kornberg, de ontdekker van DNA polymerase, het enzym dat DNA maakt; en Severo Ochoa, de ontdekker van polynucleotide fosforylase. Tot Amsterdam was in die tijd nog niet doorgedrongen dat beide heren in 1959 een gedeelde Nobelprijs hadden gekregen voor een vondst die later eigenlijk iets anders bleek te zijn dan zij zelf dachten. Ochoa zat er het verste naast: zijn polynucleotide fosforylase bleek later uitsluitend bij de afbraak van RNA betrokken te zijn en de echte RNA polymerase werd door anderen gevonden. Arthur Kornberg ontdekte weliswaar een echte DNA polymerase, maar het enzym bleek later bij de DNA reparatie betrokken te zijn en niet bij de DNA replicatie.

Nog onwetend van deze complicaties vertrok ik in 1963 naar het laboratorium van Severo Ochoa in New York University om aan de replicatie van een RNA bacteriofaag in *E. coli* te gaan werken. Dat bleek een harde leerschool. In een paar maanden leerde ik wat nucleïnezuren waren en dat mutanten niet alleen gekarakteriseerd konden worden door defecte of instabiele eiwitten, maar ook in drie factorkruisingen en, wellicht, op den duur ook door analyse van de veranderingen in DNA en RNA.

Het Ochoa-lab was ook intens betrokken bij pogingen om de genetische code op te helderen. In het lab kan polynucleotide fosforylase gebruikt worden om RNA polymeren te maken. Lang hadden de postdocs van Ochoa gearzeld om zo'n polymeer te gebruiken als een artificiële boodschapper. Een zeer slimme, maar niet zo productieve, associate professor in het lab had namelijk bedacht dat boodschapper-RNA's zeker een startcodon en een stopcodon moesten bevatten en dat je dus niet kon verwachten dat een artificiële polymeer afgelezen zou kunnen worden door het eiwitsynthetiserende apparaat van de cel. Nirenberg werd niet gehinderd door dit soort slimme overwegingen en gebruikte polyU als mRNA. Omdat hij ook een veel te hoge magnesiumconcentratie gebruikte, gingen de ribosomen de polyU aflezen, zelfs zonder startcodon. Zo wist Nirenberg polyphenylalanine in de reageerbuis te maken. Toen gingen ook de postdocs van Ochoa aan de slag. Zo leverde het Ochoa-lab nog een belangrijke bijdrage aan de opheldering van de triplet code, maar veel erkenning kreeg het team daar niet voor. Wie het eerste komt, het eerste maalt en ook de Nobelprijs ophaalt, zoals Nirenberg in 1968 deed.

Vol kennis van nucleïnezuren keerde ik in 1965 terug naar Nederland om mijn eigen onderzoeksgroep op te zetten in het Slater-lab. Zo ging dat toen. De biochemie expandeerde en veel nieuwe biochemici waren er nog niet. Wie wilde, werd professor. Ik besloot mijn kennis van nucleïnezuren en mitochondriën te combineren en onderzoek te gaan doen aan nucleïnezuren in mitochondriën.[1]

In Nederland was dat onderzoek inmiddels aarzelend op gang gekomen. De Stichting Scheikundig Nederland van NWO (toen nog ZWO) had een Werkgemeenschap Nucleïnezuren

opgezet, waarin die kersverse groepen elkaar konden ontmoeten. Het belang van zo'n ontmoetingsplaats kunnen wij ons nu niet meer voorstellen, en ik haal daarom aan wat ik daarover in 1991 heb geschreven in het liber amicorum voor Henk Jansz, één van de Nederlandse DNA pioniers:

Aan het eind van de zestiger jaren overspoelden een aantal belangrijke nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in het DNA gebied de Werkgemeenschap Nucleïnezuren: restrictie enzymen werden ontdekt en toegepast door praktisch elke werkgroep in de werkgemeenschap. De recombinant DNA techniek deed zijn intrede met alle mogelijkheden en maatschappelijke problemen die daar aan vast zaten. Gel electroforese methoden voor de scheiding van DNA en RNA moleculen werden geperfectioneerd. Deze, ook achteraf gezien nog revolutionaire, ontwikkelingen vonden plaats in een periode dat er weinig reisgeld was en de informatie explosie nog niet zo gekanaliseerd was. De werkgemeenschap werd een belangrijke bron van informatie en materialen. De één bracht een nieuwe techniek mee uit Amerika, de ander wist een nieuwe ontwikkeling te melden die ook voor andere werkgroepen van belang was. Men verdeelde ook taken: de één maakte restrictie enzym PstI, de ander EcoRI en we wisselden enzympreparaten uit, die in die tijd nog niet commercieel verkrijgbaar waren. De snelle methoden voor DNA sequentie analyse deden hun intrede. We hadden allemaal problemen in de aanloopfase bij de toepassing in eigen huis, zodat er veel getelefoneerd werd naast de intensieve discussies in de werkgemeenschap vergaderingen zelf.

Niet alles was koek en ei in die beginperiode en ik vrees dat ik zelfs een koekoeksjong-rol heb gespeeld. In de Werkgemeenschap heerste een opmerkelijke sfeer van ongeremde onderlinge bewondering. Elke voordracht werd uitbundig geprezen, bij promoties waren de cum laudes niet van de lucht. Niet onbegrijpelijk voor onderzoeksgroepen die buitenbeentjes waren in hun eigen lab en die in de Werkgemeenschap geestverwanten hadden gevonden. Voor wetenschapsbeoefening, die meer gebaat is bij ongezoeten kritiek, was deze schouderklupsfeer niet bevorderlijk.

Terug uit Amerika in 1965, wist ik mij niet aan dat onderling liefkozen aan te passen. Ik was opgevoed in het Slater-lab, waar iedereen werd aangemoedigd om kritiek onomfloerst te uiten. Het Ochoa-lab in New York was nog een graadje blunter. Geconfronteerd met middelmatige voordrachten over werk dat soms van geen kanten deugde, werd ik al gauw de zuurpruim die altijd wel iets te bekritisieren vond. Ik heb daar geen spijt van, want ik had meestal gelijk. De kwaliteit binnen de Werkgemeenschap Nucleïnezuren is er hopelijk door bevorderd.

Rond 1970 leken de hoofdelementen van de moleculair biologische *Sagrada Familia* op zijn plaats, waardoor Gunther Stent geïnspireerd werd tot zijn beroemde essay in *Science*: 'That was the molecular biology that was'. [2] Stent was een uitstekend didact, maar geen groot wetenschapper en hij heeft nogal eens de plank misgeslagen. Ook dit keer dus. Er was uiteraard al veel bekend. Jacob en Monod hadden een levensvatbaar model voor genregulatie opgesteld, waarvan de hoofdelementen experimenteel bevestigd waren. Een aantal slimme onderzoekers, met Sydney Brenner en François Jacob als de meest in het oog springende, hadden mRNA ontdekt en de structuur van nucleïnezuren was grotendeels bekend. DNA renaturatieproeven en DNA: RNA hybridisatieproeven, – waarbij de briljante, kleurrijke pionier Sol Spiegelman een hoofdrol speelde, ondanks al zijn kolossale fouten –, hadden het mogelijk gemaakt om

verwantschap tussen nucleïnezuurmoleculen te bepalen. Die vroege successen zijn schitterend en in detail beschreven door H. Judson in *The eighth day of creation* (Londen: Cape Ltd, 1979).

Stents artikel was wel een blooper. Kon ik in 1972 nog aan medische studenten zelfverzekerd uitleggen, waarom wij nooit menselijke genen in detail zouden kunnen analyseren, – behalve de paar genen die aanwezig zijn in ons mitochondriaal DNA –, twee jaar later veranderde het landschap volstrekt door de ontdekking van de recombinant-DNA techniek door Boyer en Cohen (dat Paul Berg voor die ontdekking in 1980 de Nobelprijs heeft gekregen is een van de curieuze misslagen van het Nobel comité). Het recombinant-DNA was mogelijk gemaakt door twee andere ontdekkingen: karakterisering van bacteriële plasmiden en virussen, waarin exogeen DNA gekloneerd en vermenigvuldigd kon worden; en de ontdekking door Dan Nathans van restrictie-enzymen, waarmee DNA op unieke plaatsen in handzame brokken geknipt kon worden. Zo werd het mogelijk om ieder gen van elk willekeurig organisme op aarde in een plasmide of virus van *E. coli* te kloneren en in grote hoeveelheden te produceren voor karakterisering. De technologie voor die karakterisering kwam in de jaren zeventig in rap tempo beschikbaar: DNA-sequentie analyse, de polymerase chain reaction (PCR) en de oligonucleotide synthese.

Nederlandse onderzoekers hebben aan die technologische ontwikkeling nauwelijks iets bijgedragen. Mijn jongere medewerkers vragen mij wel eens waarom ik niet zelf de recombinant-DNA-techniek of de PCR heb ontdekt. Ik zat er toch met mijn neus bovenop? Tja, achteraf zijn alle ontdekkingen simpel. Wel hebben Nederlandse onderzoekers een belangrijke bijdrage geleverd aan het gebruik van al die technologie om belangrijke biologische ontdekkingen te doen. Ik heb die een keer op een rij mogen zetten bij het veertigjarig bestaan van de Stichting SON.[3]. Aan de hand van een citatie-analyse door Henk Moed (UvL) van de periode 1988 tot 1994 kwamen er toen een aantal moleculairbiologische citatietoppers boven drijven: de analyse van citaties in het RAS oncogen door Hans Bos; de transformatie van normale cellen tot kankercellen door adenovirus DNA door Van der Eb; de transformatie van planten met DNA van agarobacteriën door Schilperoort; en de opheldering van het mechanisme van de antigene variatie in trypanosomen door middel van DNA-herschikking in mijn lab.

Ook in 1996 waren er toch weer mensen die meenden dat de moleculaire biologie nu wel af was. Ook zij zaten er volstrekt naast. De tijd van de snelle DNA-sequentie analyse, de genoom analyse, de RNA interferentie, de hele epigenetica handel, etc., zou nog komen.

Het wantrouwen tegen DNA. Het wantrouwen tegen DNA heeft mij een groot deel van mijn carrière gezelschap gehouden. Het kwam in 3 gedaanten: (1) De mens is meer dan zijn DNA; (2) De risico's van recombinant-DNA proeven; (3) De bedreiging van DNA databanken voor de privacy. Die onderwerpen staan niet los van elkaar, maar hebben toch een voldoende eigen karakter om er apart op aan te gaan.

Sub 1: De mens is meer dan zijn DNA. Uiteraard is de mens een moeilijk te ontwarren kluwen van 'nature' en 'nurture'. Er was echter een tijd dat de bijdrage van 'nature' aan belangrijke menselijke kenmerken – verstand, karakter, gedrag – dominant was. De mens was maakbaar. Die marxistische mensvisie was breed verspreid binnen de Universiteit van Amsterdam.

Ik herinner mij een college dat ik mocht geven in de jaren zeventig aan studenten van de gamma-faculteit. Ik vertelde iets over phenylketonurie, hoe de hersenen ernstig van slag raken door één puntmutatie in DNA, die resulteert in één aminozuursubstitutie in een essentieel enzym. Ik vertelde over die miljoen andere puntmutaties in ons DNA die maakten dat geen twee mensen identiek zijn en die ongetwijfeld ook een effect zouden hebben op de precieze werking van onze hersenen. Ik herinner mij nog levendig de stomme verbazing bij deze studenten, die waren opgevoed met het idee dat de menselijke geest ongelimiteerd kneedbaar is. Dat die menselijke geest gebaseerd is op hersencellen, die niet ongelimiteerd kneedbaar zijn en die niet altijd goed werken, dat was deze brave studenten nooit verteld.

Met de opheldering van de eerste aangeboren afwijkingen draaide het tij. De Nederlandse aartsvader van de klinische genetica, Hans Galjaard, schreef: 'Geef mij uw DNA en ik zal u zeggen wie u bent.' Dat was overdreven, maar een noodzakelijk tegenwicht tegen de ongelimiteerd maakbare mens. De argwaan tegen DNA zou lang blijven doorsudderen. Niet zozeer uit marxistische hoek, omdat het marxisme wat in diskrediet raakte in de jaren tachtig, maar vanuit een kleine groep van zeer actieve onderzoekers, die opgegroeid waren met het gedachtegoed van Rudolf Steiner. Zij bleven zich verzetten tegen het 'DNA-denken'. Door hun grote maatschappelijke activiteit bleven deze antroposofen disproportioneel invloedrijk in het maatschappelijke debat en ik kwam ze tegen in iedere commissie die zich bezighield met DNA. Met wetenschap had dat natuurlijk niet veel te maken. Religieus gepruttel was het, verpakt als wetenschap. Hoe het werkelijk zit met aanleg en opvoeding, met nature en nurture, is uiteindelijk beslist door tweelingonderzoek, waaraan ook door Nederland een belangrijke bijdrage is geleverd door de groep van Dorret Boomsma in de Vrije Universiteit. Dat aanleg belangrijk is en soms zelfs doorslaggevend hoef je anno 2011 niet meer uit te leggen aan het grote publiek, noch aan studenten van de gamma-faculteit.

Sub 2: Risico's van recombinant-DNA proeven. Met de mogelijkheid om de erfelijke eigenschappen van simpele organismen drastisch te wijzigen met behulp van de recombinant-DNA-techniek ontstond een fel maatschappelijk debat over de mogelijke risico's van proeven met DNA. De basis daarvoor was aangedragen door de onderzoekers zelf: wie de recombinant-DNA techniek gebruikt om een serie genen voor de productie van uiterst giftige toxines in te bouwen in een onschuldige darmbacterie, zou een nieuw pathogeen organisme kunnen creëren, waar de maatschappij niet op zit te wachten. Voorzorgen leken dus nodig om te voorkomen dat dit expres of per ongeluk gebeurt. De DNA-onderzoekers zelf kwamen met voorstellen hun proeven in te perken en de overheid sprong daar haastig op in.

Dit was mijn eerste ervaring met de dynamiek van ambtelijke instanties. Wij togen als onderzoekers naar Den Haag om met ministeriële werkgroepen te overleggen en wij bevonden ons al gauw in een felle stammenstrijd tussen verschillende ministeries, die elk het toezicht op recombinant-DNA-proeven claimden (o.a. Sociale Zaken, Landbouw, O & W, Volksgezondheid). Het was een vette klui, waar het ministerie mee kon groeien en iedereen in de buurt van de klui zou mee-eten: meer toezichthouders betekende promotie voor iedereen die de toezichthouder onder zijn beheer zou krijgen. Ik vond het een merkwaardig en stuitend gezicht.

Er waren echter nog andere belanghebbenden, die zich krachtig gingen roeren in het recombinant-DNA-debat: natuurlijk, de mensen die dachten dat God onze wereld had geschapen en dat het niet te pas kwam dat agressieve godloze onderzoekers daaraan gingen knutselen. Ook de mensen van het voorzorgprincipe schoven aan. Die vonden weinig gehoor voor hun principe en zagen nu een mooie aanleiding om hun standpunt breed uit te meten voor het publiek. Is het niet mogelijk om ieder risico van recombinant-DNA-proeven uit te sluiten? Dan geen proeven. Tenslotte waren er ook nog een paar overjarige marxisten, die in de recombinant-DNA-techniek een mogelijkheid zagen voor het gruwelijke internationale kapitalisme om een dodelijke greep op de essentie van het leven te verkrijgen, het DNA van plant en dier. Zo werd de strijd tegen het kapitalisme mede strijd tegen recombinant-DNA-proeven. De moleculair-biologische kant van het recombinant-DNA-debat is mooi beschreven door Watson en Tooze in *The DNA story* (San Francisco: Freeman and Company, 1981); de sociale kant in *Genetic Alchemy* door Krimsky (Cambridge: MIT Press, 1982).

Achteraf gezien, bleek het hele recombinant-DNA-debat een storm in een glas water. De uitwisseling van DNA tussen organismen, die de moleculair biologen zo knap wisten te bewerkstelligen in de reageerbuis, was in de natuur al veel eerder op grote schaal toegepast om de evolutie een handje te helpen. Desondanks floreert het toezicht op die proeven nog steeds. Er is een zwaar opgetuigde overheidsafdeling om dit nutteloze werk te doen, want wanneer een ministerie eenmaal een taak te pakken heeft, dan wordt hij niet meer afgestaan, ook als die taak overbodig is geworden. De overheid heeft onvoldoende mensen om het gevaarlijke misbruik van antibiotica in de intensieve veehouderij in te perken, maar voor de nauwkeurige controle op ongevaarlijke recombinant-DNA-proeven zijn altijd ruimschoots mensen te vinden.

Sub 3: Privacyzorgen. Met de privacyzorgen is het anders gesteld dan met recombinant-DNA-proeven. Dit zijn redelijke zorgen. Naarmate onze kennis groeit over het verband tussen DNA-sequentie en menselijke eigenschappen, wordt die kennis privacygevoeliger. Wie weet dat hem een lelijke zieke boven het hoofd hangt, houdt die predispositie graag verborgen voor zijn werkgever en verzekeraar. Ook binnen families wil men die kennis niet altijd delen of gedeeld zien. Niet iedereen stelt er prijs op om het zwaard van Damocles te kennen, dat boven zijn hoofd hangt. Dit zijn geen onoplosbare problemen, maar de oplossing kost geld. In een tijd dat er al bezwaar wordt gemaakt tegen de opslag van vingerafdrukken, de OV-chipkaart alsmaar wordt gekraakt en het elektronische patiëntendossier door de Eerste Kamer wordt afgeschoten, vereist de opslag van biodata, zoals DNA-gegevens, een onkraakbare en onkreukbare versleuteling.

Een speciaal geval is het gebruik van DNA-gegevens voor forensische doeleinden. Daarbij kunnen wij met enige fantasie een Nederlandse bijdrage ontwaren. Is het niet Alec Jeffreys geweest die de oorspronkelijke DNA fingerprint techniek heeft ontwikkeld? En heeft die zelfde Alec Jeffreys zijn DNA-kennis niet opgedaan in Amsterdam, als postdoc van Richard Flavell in het Laboratorium voor Biochemie? De ontdekking van Jeffreys en Flavell van een intron in het gen voor -globine is één van de belangrijkste DNA-ontdekkingen die in Nederland zijn gedaan.[4] Het latere fingerprint-werk van Jeffreys, in Manchester, is gebaseerd op zijn Amsterdamse analyse van globinegenen. Naarmate de DNA-analyse verfijnder werd, nam ook de

kracht van de forensische DNA-analyse toe. Volgens Jeffreys is het politiewerk in Engeland drastisch aangepast en toegespitst op een optimale opsporing, conservering en karakterisering van DNA-sporen op de plek van het misdrijf. Wie had dat in 1953 kunnen denken, toen Watson en Crick hun DNA-structuur publiceerden? Ook de afname en opslag van DNA van (potentiële) boeven stuit echter op privacycomplicaties. Immers, wie is geen potentiële boef en blijven boeven altijd boeven?

DNA, vandaag en in de toekomst. Lang waren de eigenschappen van DNA een hoofdonderwerp in het onderzoek in de moleculaire biologie. Ook daarin leverden Nederlandse onderzoekers een bijdrage. Henk Jansz en ik raakten geïntrigeerd door de speciale topologische eigenschappen van circulair DNA, open cirkels, gesloten cirkels, getwiste cirkels, verhaakte cirkels, gedatureerde duplex-gesloten cirkels, etc. De eerste ethidium-agarose gels, waarin topologische isomeren, – gesloten duplexcirkels, open duplexcirkels en gelinealiseerde cirkels –, werden gescheiden in agarose gels en werden in Amsterdam gerund.[5] Ook aan de analyse van (de functie van) ongewone basen in DNA leverde Nederlands onderzoek een bijdrage. Het vermogen van het restrictie-enzym (*MspI*) om de CpG frequentie te knippen als de C gemethyleerd is, ontdekt door Waalwijk en Flavell,[6] leidde tot de eerste kartering van MeC in zoogdier-DNA.[7] Veel later, in 1993, zou in Amsterdam nog een nieuwe base worden gevonden in het DNA van trypanosomen en verwante kinetoplastida,[8] zoals de *Leishmania* parasieten. Deze base J (-D-glucosylhydroxymethyluracil) werd prompt gesynthetiseerd door de Leidse organisch chemicus, wijlen Jacques van Boom en de opheldering van de biosynthese en de functie van base J hebben sterk geleund op de beschikbaarheid van grote hoeveelheden chemisch gemaakt J-nucleotide en oligonucleotiden. Van Boom maakte ook de oligonucleotiden voor de opheldering van de structuur van Z-DNA, in samenwerking met Alex Rich in de VS.

Op nucleïnezuur-structuren raak je op den duur uitgekeken. In Leiden werd nog een pseudoknoop in RNA ontdekt, maar daarna was het de sequentie-analyse die het nucleïnezuur onderzoek beheerste. Ik herinner mij nog het prille begin, toen wij met veel moeite in vier jaar de basevolgorde van het mitochondriaal DNA van een gist petite mutant bepaalden. Dat DNA bestond uit een simpele repeat en die bleek uiteindelijk maar 68 nucleotiden lang. Dat beetje sequentie was met behulp van een groot aantal ingenieuze indirecte methoden bepaald en wij waren trots op ons resultaat.[9] Toen kwamen in 1977 Maxam en Gilbert en Fred Sanger ieder met echte sequentie-analysmethoden en was het uit met het gefröbel. Ieder jaar ging het sneller, totdat er nu machines in de meeste laboratoria staan die achteloos 20.000.000 ‘reads’ per dag uitbraken. Het eind is nog niet in zicht. De bottleneck is de analyse geworden van deze gigantische hoeveelheden informatie. De hedendaagse DNA-onderzoeker is vooral bio-informaticus.

Deep sequencing verandert niet alleen het fundamentele biologische onderzoek ingrijpend, ook de praktische toepassingen van deze nieuwe DNA-vreters zijn legio: infectieuze agentia bevatten altijd een genoom (met prionen als exotische uitzondering) en genoomdiagnostiek gaat op den duur sneller dan elke andere vorm van diagnostiek. Met genoomanalyse zijn op termijn ook alle resistentiedeterminanten in bacteriën en virussen te bepalen, zodat moeizame resistentiebepalingen overbodig worden.

Genoomanalyse gaat uiteraard de geneeskunde ingrijpend beïnvloeden: de sequentie van ons genoom bepaalt mede welke ziekten ons vooral zullen treffen, hoe ons lichaam met geneesmiddelen omspringt en welke toxische stoffen (tabak, alcohol) wij meer moeten mijden dan de gemiddelde Nederlander. Het 100-dollar genoom gaat ook de chemotherapie van kanker ingrijpend veranderen. Kanker is grotendeels een DNA-ziekte, het gevolg van somatische mutaties, en het zijn die mutaties die in belangrijke mate de respons op chemotherapie bepalen. Hoe dat precies zit, weten we nog niet, maar het is een oplosbaar probleem en het wordt in de komende twintig jaar opgelost. DNA-analyse zal het ook mogelijk maken om steeds effectiever de geboorte van kinderen met een ernstige aangeboren ziekte te voorkomen. Een interessante ontwikkeling in de prenatale diagnostiek is de analyse van DNA in de bloedbaan van de moeder. Er komt wat foetaal DNA in de maternale circulatie en deep sequencing kan de oorsprong van dat DNA soms herkennen en dan prenatale diagnostiek leveren met een buisje bloed van de a.s. moeder. Het is nu al mogelijk om met meer dan 99 procent zekerheid de trisomie 21 (het syndroom van Down) bij het ongeboren kind aan te tonen met behulp van DNA-analyse van moederlijk bloed, maar dat is nog maar het begin. De effectieve exploitatie van DNA-kenners zal nog een enorme inspanning vragen van de gehele gemeenschap van medisch-biologische onderzoekers. Aan een DNA-sequentie heb je niets, zolang je niet weet welke veranderingen in dat DNA predisponeren voor welke ziekte. Die vertaling vereist koppeling van DNA gegevens aan klinische data en daar zijn we nog wel een paar decennia mee zoet.

Epiloog. In 1984 kreeg ik de FEDERA-prijs. Ik was net van UvA naar het NKI-AVL overgegaan en eindigde mijn FEDERA-voordracht met de volgende overpeinzing/voorspelling:

In de afgelopen jaren is het fundamentele kankeronderzoek echter opgeschoven naar het centrum van het biologisch onderzoek. Wij weten nu, dat kanker ontstaat door veranderingen in een beperkt aantal genen, de oncogenen. Het lijkt geen twijfel, dat die genen behoren tot de outillage van alle eukaryotische cellen; ze zijn zo sterk geconserveerd, dat ze zelfs in *Drosophila* en gist zijn terug te vinden. We weten nog niet precies wat de eiwitten doen, die door oncogenen worden gecodeerd. Sommige oncogenen coderen waarschijnlijk voor groeifactoren, maar de meeste zullen wel supergenen zijn, die celdeling en celdifferentiatie sturen, de 'brains' van de firma eukaryoot, waarvan wij tot nu toe alleen ondergeschikt personeel hebben mogen begroeten. Er is voor mij geen twijfel, dat het ontrafelen van de functie van oncogen-producten ons inzicht zal geven in een aantal van de meest belangrijke vraagstukken in de medische biologie: regulatie van celdeling, differentiatie en dedifferentiatie, veroudering, maligne ontaarding. Na decennia lang het front van het biologisch onderzoek gevolgd te hebben, is de kankeronderzoeker daardoor nu degene geworden, die de grenzen van onze fundamentele biologische kennis verlegt, omdat hij met de identificatie van de oncogenen de hulpmiddelen heeft gecreëerd, waarmee deze basale problemen op moleculair niveau kunnen worden aangepakt. Ik ben uiterst tevreden, dat ik op zo'n opwindend moment naar het kankeronderzoek ben teruggekeerd.[10]

Ik denk dat deze voorspelling aardig is uitgekomen.[11]

Piet Borst, Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis,
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam.

Bronnen/noten

1. Borst, P., How I became a biochemist, *IUBMB Life* 58 (2006) 177-182.
2. Stent, G.S., That was the molecular biology that was, *Science* 160 (1968) 390-395.
3. Borst, P., Het leven ontraadseld, *Chemie Magazine* (1996) 241-244.
4. Jeffreys, A.J., R.A. Flavell, The rabbit beta-globin gene contains a large insert in the coding sequence, *Cell* 12 (1977) 1097-1108.
5. Borst, P., Ethidium DNA agarose gel electrophoresis: how it started, *IUBMB Life* 57 (2005) 745-747.
6. Waalwijk, C., R.A. Flavell, MspI, an isoschizomer of hpaII which cleaves both unmethylated and methylated hpaII sites, *Nucleic Acids Research* 5 (1978) 3231-3236.
7. Ploeg, L.H. van der, R.A. Flavell, DNA methylation in the human gamma delta beta-globin locus in erythroid and nonerythroid tissues, *Cell* 19 (1980) 947-958.
8. Gommers-Ampt, J.H., F. van Leeuwen, A.L. de Beer, J.F. Vliegenthart, M. Dizdaroglu, J.A. Kowalak, P.F. Crain, P. Borst, Beta-D-glucosyl-hydroxymethyluracil: a novel modified base present in the DNA of the parasitic protozoan *T. brucei*, *Cell* 75 (1993) 1129-1136.
9. Kreijl, C.F. van, R.H. Beelen, P. Borst, (1977) On the mechanism of oligonucleotide-primed RNA synthesis. II. Synthesis of specific primer-initiated RNA copies suitable for DNA sequence analysis, *Nucleic Acids Research* 4 (1977) 445-455.
10. Borst, P., From cancer cell to Trypanosoma and back [Dutch], *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 128 (1984) 764-773.
11. Borst, P., From cancer cells to trypanosomes and back again, *Cellular and Molecular Life Sciences* 63 (2006) 745-754.

4.5 Biomedisch onderzoek en dierproeven

Het empirisch onderzoek met betrekking tot de bouw en werking van het lichaam van mens en dier dateert uit de Griekse en Romeinse oudheid (Aristoteles, Erasistratus, Galenus). Nadien, tijdens de middeleeuwen, lag het nagenoeg stil, vanwege religieuze redenen met vasthouden aan dogmatische wereldbeelden. Geneeskunst en religie moesten verlichting brengen voor de zieken. Tijdens de renaissance kwam er weer ruimte voor wetenschap gebaseerd op empirie en experimenteel onderzoek (Vesalius, Harvey, Hales). In de negentiende eeuw namen wetenschap en techniek een grote vlucht, leidend tot de industriële revolutie. Deze ontwikkelingen vormden de voedingsbodem voor experimenteel onderzoek (onder anderen Louis Pasteur, Ivan Pavlov, Claude Bernard) en de basis voor 'evidence based medicine'. Gelijktijdig kwam in de negentiende eeuw de bescherming van dieren op gang, omdat veel van de reacties van dieren toch wel sterk leken op emoties bij mensen, en omdat er een verband werd gelegd tussen wreedheid jegens dieren en wreedheid tegen mensen. Ook hebben sindsdien de activiteiten van dierenactivisten een rol gespeeld, met als doel het beïnvloeden van publiek en beleid maar ook gericht op personen, soms intimiderend of ronduit bedreigend.

De ontwikkeling van regelgeving liep parallel aan maatschappelijke ontwikkelingen. Een vroeg voorbeeld is de Cruelty to Animals Act (1876, VK). In Nederland kunnen we ook terugzien op een lange politieke historie die pas in 1976 resulteerde in specifieke regelgeving, de Wet op de

dierproeven. Deze werd in 1996 (tien jaar na dato) aangepast aan de eerste Europese dierproevenrichtlijn 86/609, die inmiddels is vervangen door de tweede, 2010/63, die ultimo 2013 moet zijn omgezet naar nationale regelgeving in de EU lidstaten.

Dierenwelzijn is verankerd in de Europese grondwet, 'The Treaty on the functioning of The European Union' ('Treaty of Lisbon', 2007), met daarin artikel 13:

In formulating and implementing the Union's agriculture, fisheries, transport, internal market, research and technological development and space policies, the Union and the Member States shall, since animals are sentient beings, pay full regard to the welfare requirements of animals, while respecting the legislative or administrative provisions and customs of the Member States relating in particular to religious rites, cultural traditions and regional heritage.

Het biomedisch onderzoek nam in Nederland sterk toe vanaf de jaren vijftig. Dat is ook de periode waarin het eerste centrale dierenlaboratorium in Nederland werd gevestigd (in de nieuwe faculteit der Geneeskunde in Nijmegen). Intussen was de professionalisering in de VS al ruimschoots op gang gekomen (Mayo Clinic Division of experimental surgery and pathology, 1914; Jackson Laboratories, Maine, 1929; ACLAM, het American College of Laboratory Animal Medicine, 1957) terwijl een dergelijke ontwikkeling in Europa later kwam (de eerste proefdierkundige wetenschappelijke verenigingen en centrale dierenlaboratoria in de jaren vijftig, FELASA, het Europese verband van proefdierkundige verenigingen in 1978, en ECLAM, het European College of Laboratory Animal Medicine, in 2001).

Het biomedisch onderzoek heeft zeer veel bijgedragen aan de gezondheid van mensen, zowel qua preventie (vaccins, bevolkingsonderzoek voor screenen) als door een zeer snelle uitbreiding van diagnostische en therapeutische mogelijkheden. In de afgelopen decennia is de levensverwachting van volwassenen met jaren toegenomen. Ook bij de gezondheidszorg voor huisdieren worden deze ontwikkelingen ingezet. Bijna alle medische disciplines, wellicht met uitzondering van de maatschappelijke gezondheidszorg en beschrijvende epidemiologie, zijn voor nieuwe ontwikkelingen sterk afhankelijk van experimenteel onderzoek. Het fundamenteel onderzoek in de levenswetenschappen legt de basis voor nieuwe inzichten terwijl het meer toepassingsgerichte onderzoek ten grondslag ligt aan een beter begrip van ziekten en nieuwe benaderingen om deze te diagnosticeren en te behandelen. Verder is de bescherming van de consument (bij medicijnen en medische hulpmiddelen die op of in het lichaam worden aangebracht: de patiënt) tot een collectieve verantwoordelijkheid geworden, Hierbij bepalen overheden de toelating van producten aan de hand van een aanvraagdossier waar ook dierproeven deel van uitmaken. Deze ontwikkeling kwam op gang in de jaren veertig van de vorige eeuw nadat zich ongelukken met nieuwe geneesmiddelen hadden voorgedaan. Daar is de zorg voor veilige leef- en werkomstandigheden en het milieu bij gekomen. Dergelijke aanvraagdossiers zijn deels gebaseerd op dierproeven volgens erkende testrichtlijnen en – waar van toepassing – experimenteel klinisch onderzoek. Gelukkig wordt er internationaal samengewerkt, onder meer bij de vaststelling van testrichtlijnen, anders zouden er teveel verschillende toelatingseisen komen en dus ook verschillende dierproeven verlangd worden. Nadeel van deze multilaterale samenwerking is dat de aanpassing van testrichtlijnen een zeer

stroperig proces kan zijn. Dit kan ook de acceptatie van alternatieve methoden (vermindering, verfijning of vervanging van dierproeven) remmen, zelfs als deze methoden goed gevalideerd zijn en goed inpasbaar in een groter geheel van risico-evaluatie.

De zorg voor een veilige omgeving voor mens, dier en ecosysteem vormt de grondslag van het Europese REACH-programma. Dit impliceert dat alle chemische stoffen en producten (nieuwe, maar ook bestaande) voorzien moeten zijn van een soort bijsluiter waarin eventuele risico's zijn omschreven. Met de invulling van deze risico-dossiers zou een aantal van circa 50 miljoen proefdieren gemoeid kunnen zijn. Dat is een enorm aantal, ook gezien een totaal aantal van circa 12 miljoen jaarlijks in de Europese unie. Dit werd tijdig gesignaleerd, onder andere door de dierenbeschermingsorganisaties, zodat inmiddels het experimenteel onderzoek wordt beperkt door een verfijnde risico-evaluatie. Omdat de REACH-dossiers openbaar zijn profiteert de hele wereld van de informatie.

Welke trends zijn zichtbaar die althans in het komende decennium de ontwikkelingen zullen bepalen? Momenteel zijn de effecten van de REACH-regelgeving zichtbaar door een toename van de dierproeven ten behoeve van veiligheidsonderzoek. Dit zou, na een inhaalslag, moeten stabiliseren op een lager niveau, omdat in de toekomst alleen nieuwe stoffen en producten moeten worden getest. Bij die nieuwe producten behoren ook geheel nieuwe klassen van stoffen zoals die bijvoorbeeld beschikbaar komen door nanotechnologie. Sommige van deze stoffen zijn, al of niet beoogd, bioactief, wat een grondige risico-evaluatie nodig maakt.

Maatschappelijke trends, zoals vergrijzing en daarmee de toename van chronische en verouderingsziekten, bepalen mede de prioriteiten in het onderzoek en ontwikkelingen m.b.t. preventie en behandeling. Daarnaast is dierexperimenteel onderzoek nodig om bijvoorbeeld 'lifestyle' factoren te onderzoeken. Daarbij speelt de kortere spontane levensverwachting van proefdieren (bijvoorbeeld enkele jaren bij muizen en ratten) een belangrijke rol. Gezondheidsclaims rond voeding, bijvoorbeeld, zijn niet alleen epidemiologisch te onderzoeken. In de afgelopen decennia zijn de voedingsgewoonten sterk veranderd. Bovendien kunnen individuele personen niet meer op een betrouwbare manier het filmpje terugdraaien. Om te bepalen of een bepaalde voedingsstof invloed heeft op de kans om kanker te ontwikkelen, zijn dierproeven onmisbaar. Hetzelfde geldt voor klinische voeding voor bijvoorbeeld chronisch zieken (diabetici, lijdende aan Alzheimer en Parkinson, enz.).

Technologische trends zijn ook sterk van invloed op de wijze waarop onderzoek wordt verricht. Zo zijn moderne technieken om proefdieren vrij van ziektekiemen te houden sterk van invloed op het welslagen van experimenten en de herhaalbaarheid van uitkomsten. De mogelijkheid van genetische modificatie van proefdieren (met name muizen in de jaren tachtig van de vorige eeuw) in combinatie met de identificatie van een groot aantal monogenetische ziekten bij de mens, en het in kaart brengen van het gehele genoom van de mens (2000-2003) gevolgd door het genoom van modelorganismen zoals de fruitvlieg (2000), de nematode *C. Elegans* (2002), de zebravis (2001) en de muis (2002) verschaftte inzicht in het functioneren van de genetische code. Dit onderzoek en het modelleren van menselijke ziekten bij proefdieren door genetische modificatie heeft een sterke verschuiving gegeven naar de muis als proefdier. Het gebruik van muizen is ook sterk veranderd. Vroeger werden muizen

ingeteeld om te komen tot bepaalde experimentele ziektebeelden (bijvoorbeeld verhoogde gevoeligheid voor kanker). Hierbij waren enorm veel dieren betrokken en als het al lukte was de moleculaire basis van het ziektebeeld onbekend. Tegenwoordig worden dergelijke modellen gecreëerd op geleide van kennis over de moleculaire basis van de menselijke ziekte.

De verdere ontwikkeling van medische technologie heeft ook een spin-off naar de wijze waarop dierproeven worden uitgevoerd. Zo vinden betere methoden voor anesthesie en pijnbestrijding snel hun weg naar het dierexperimenteel onderzoek en maken biomarkers en beeldvormende technieken het mogelijk om bij proefdieren nauwgezet het dier in de loop van de tijd te volgen en ook tijdig de proef te beëindigen om het wetenschappelijk doel te realiseren en daarbij onnodig dierenleed te vermijden. Dit geeft meer informatie met minder dieren en minder dierenleed.

Grotere dieren zoals varkens en honden blijven belangrijk als doeldiersoorten voor de ontwikkeling van diergeneesmiddelen (hetzelfde geldt overigens voor andere huisdiersoorten zoals runderen, paarden, katten en pluimvee die minder gebruikt worden voor biomedisch onderzoek). Verder, in het biomedisch onderzoek, zijn zij belangrijk voor de ontwikkeling van medische hulpmiddelen, niet in de minste plaats vanwege hun grootte en hun langere levensduur. Apen nemen een bijzondere plaats in vanwege hun verwantschap met de mens, bijvoorbeeld de vergeleken met andere dieren aanzienlijk grotere gelijkenis van hun immuunsysteem met dat van de mens, hetgeen essentieel is bij de ontwikkeling van vaccins voor mensen. De ontwikkeling van 'biologicals', medicijnen op basis van DNA, peptiden en eiwitten, neemt inmiddels een grote vlucht. In het preklinisch onderzoek, wanneer het medicinale molecuul in een vorm is gebracht die bij mensen zijn specifieke werking kan uitoefenen, is onderzoek met apen onmisbaar. Europa heeft hierover uitgebreid gewikt en gewogen, uitmondend in een rapport van de EC commissie SCHER (2009) waarin de kritische onderzoeksgebieden zijn omschreven. In de nieuwe Europese dierproevenrichtlijn worden apen extra beschermd.

Het onderzoek naar stamcellen met oog op medische toepassingen is veelbelovend, onder meer voor de regeneratieve geneeskunde (het herstel van weefsels en organen waar het volwassen lichaam normaal gesproken niet goed zelf toe in staat is). Tevens bieden stamcellen, en het maken van gedifferentieerde weefsels daaruit, perspectieven voor het ontwikkelen van onderzoeksmodellen waar geen levende proefdieren voor nodig zijn. Deze ontwikkelingen staan echter in de kinderschoenen en het is vooralsnog onduidelijk welk effect deze zullen hebben op het gebruik van proefdieren.

De ontwikkelingen in de afgelopen decennia hebben geleid tot een reductie van het aantal dierproeven in Nederland tot een jaarlijks aantal van ongeveer 500.000. Echter, Nederland is geen eiland. Het opheffen van de R&D activiteiten van enkele internationale spelers op het gebied van innovatieve farmaceutische industrie (MSD, ooit Organon, en Solvay) zal het aantal dierproeven in Nederland wel reduceren. Het onderzoek van deze wereldwijde ondernemingen zal zich concentreren in andere landen. Verder neemt het dierexperimenteel onderzoek in ontwikkelende en industrialiserende landen elders in de wereld (China, Singapore, Zuid-Afrika, Zuid-Amerika) toe. Daarbij rijst de vraag welke rol Nederland en Europa daarbij spelen. Aan de ene kant zijn proefdieren in Europa zeer goed beschermd, en dat is in overeenstem-

ming met de algemene opvatting dat dieren goed behandeld en beschermd moeten worden. Anderzijds kunnen we vanuit Europa niet regisseren wat elders in de wereld gebeurt. De verwachting is dat ontwikkelende landen aanvankelijk een toenemend aantal dierproeven zullen doen op een minder goed niveau dan hier. In de loop van de tijd zullen zij, onder meer onder invloed van het beleid van internationale organisaties inclusief bedrijven, internationale standaarden accepteren en betere bescherming van proefdieren implementeren.

De afgelopen decennia is de wetenschappelijke en technologische ontwikkeling in Nederland toegenomen zonder een toename van het aantal proefdieren, een aanwijzing dat een wetenschappelijke vraag tegenwoordig met (veel) minder dieren wordt beantwoord dan vroeger. Ten tweede is er een zeer robuuste trend zichtbaar in de afname van de ernstiger vormen van aantasting van dierenwelzijn. Na meer dan een decennium rapportage van het ongerief bij dierproeven in Nederland is dit evident.

Onder invloed van nieuwe regelgeving (Europese dierproevenrichtlijn) zal de statistiek veranderen, omdat meer dierlijke levensvormen onder bescherming van de wet worden gebracht (onder meer foetale vormen van zoogdieren in het derde trimester van de zwangerschap). Dat betekent dat de vergelijking met het recente verleden een tijd lang bemoeilijkt wordt. Ook de classificatie van ongerief volgens Europa verschilt van hetgeen wij nu gebruiken.

Toenemende toepassing van menselijk materiaal voor studies in vitro (bijvoorbeeld cel- en weefselkweek) is van belang, ook gezien de directe maatschappelijke aandachtsvelden van de FMWV (onder meer Codes met betrekking tot verantwoord gebruik van lichaamsmateriaal). Daar waar dergelijke onderzoeksmodellen dierproeven kunnen vervangen of beperken is dit een wenselijke ontwikkeling, ook al omdat de extrapolatie naar de mens redelijkerwijs rechtstreeks zal zijn. Echter, het is wel van belang dat donoren van vitaal materiaal op basis van goede informatie hun toestemming geven en ook dat op den duur de toepassing door het bedrijfsleven (na ontwikkeling volgt implementatie) ook goed gefaciliteerd wordt.

J. Martje Fentener van Vlissingen

4.6 Stichting Informatie Dierproeven (SID) *(advertorial op uitnodiging)*

De SID publiceert betrouwbare informatie over dierproeven voor een breed publiek, vanuit de optiek dat dierproeven vooralsnog onmisbaar zijn voor fundamenteel biologisch en biomedisch onderzoek, de gezondheid van mens en dier en de veiligheid voor het milieu. Het onderwerp geniet maatschappelijke belangstelling en het is wenselijk dat het publiek inzichtelijke informatie kan vinden die inhoudelijk juist is en bovendien toegankelijk gepresenteerd. De Stichting ontvangt voor haar werkzaamheden donaties van tal van bedrijven en instellingen die hier belang aan hechten. FMWV is medeoprichter van deze stichting (opgericht in 2004). Als eerste was Paul Nieuwenhuis vanuit de FMWV bestuurslid van de SID, opgevolgd door Martje Fentener van Vlissingen.

De SID geeft informatie over dierproeven in Nederland maar werkt ook samen met organisaties in binnen- en buitenland die soortgelijke activiteiten tot hun missie rekenen

(www.animalresearchforlife.eu). Zo voert zij de redactie over een Nederlandstalige website (www.aedilemma.net/nl) waar de bezoeker zijn eigen attitude ten opzichte van dieren en dierproeven interactief kan onderzoeken. Vanzelfsprekend zijn de website en uitgaven belangrijke publicatievormen, maar ook vragen van individuen en de media worden met inbreng van experts beantwoord en er worden bijdragen geleverd aan bijeenkomsten.

In de afgelopen paar jaren werden de volgende activiteiten ondernomen:

- De uitgave van publieksversies van het jaarverslag van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) over dierproeven (de eerste werd in 2008 in Nieuwspoort gepresenteerd);
- Vernieuwde website met veel eenvoudig navigeerbare informatie en links, gebruik van social media;
- Een discussiespel over dierproeven, samen met Erasmus MC en het Natuurhistorisch Museum Rotterdam (www.playdecide.eu);
- In 2012: een scholierenmap over dierproeven (in samenwerking met onder andere de Stichting Proefdierkundige Informatie die Nederlandstalige handboeken en andere uitgaven publiceert). De map is elektronisch, interactief en prettig navigeerbaar.

De website heeft tijdens schoolperiodes tot 3000 unieke bezoekers per maand die gemiddeld zes minuten rondkijken en wekelijks worden ongeveer tien vragen van bezoekers beantwoord. Het is evident dat scholieren deze informatie graag gebruiken om werkstukken en spreekbeurten voor school voor te bereiden en soms ook heel originele of verdiepende vragen stellen.

De Stichting staat open voor nieuwe donateurs maar ook vrijwillige bijdragen in natura, zoals goed beeldmateriaal, review van teksten door ad-hoc aangezochte experts e.d..

Meer info:

www.informatiedierproeven.nl

4.7 Patiëntenorganisaties nemen meer deel aan wetenschap

Een cultuuromslag, noemt Smit het, de directe participatie van patiëntenorganisaties in medisch-wetenschappelijk onderzoek en beleid, naast hun klassieke drie taken van voorlichting, lotgenotencontact en belangenbehartiging. In zijn boek *Een nieuwe horizon*^[1] geeft hij van deze participatie vele voorbeelden, spelend bij zeer zeldzame aandoeningen met slechts enkele tientallen ziektegevallen op de hele wereld tot frequent voorkomende ziekten als kanker en reuma.

Smit zelf heeft als ervaringsdeskundige en vertegenwoordiger van diverse patiëntenorganisaties op meerdere momenten contacten met de FEDERA gehad. ‘De FEDERA heeft vaak zaken op de agenda staan waaraan we vanuit patiëntenoogpunt van harte hebben meegewerkt.’

Innovatie niet belemmeren. Een van de zaken was het ontwikkelen van de ‘Code Goed Gebruik’ over het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal in wetenschappelijk onderzoek.

Wij keken hoe je dat gebruik kunt organiseren zonder bottlenecks voor de praktijk, maar ook zonder dat het ten koste gaat van de zorgvuldigheid. Belangrijk vinden wij het recht op innovatie, dat is een belang van patiënten wat wel eens onderbelicht raakt doordat de bescherming van de privacy zoveel aandacht krijgt. Dat kunnen we ons zelf aanrekenen, en goedmaken door dit in de komende discussie over de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal alsnog aan te kaarten. Verder zal de patiëntenbeweging zich met de nieuwe Wet cliëntenrechten en de WZL sterker moeten maken voor het non-discriminatiebeginsel. Dit lijkt wat verder weg te liggen van de onderzoeker, maar het is wel een gemeenschappelijk belang, want als daardoor bijvoorbeeld moeilijkheden komen met de toegang tot werk, dan zullen mensen terughoudender zijn om mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek.

Netwerken via FEDERA. Smit heeft via de FEDERA mensen ontmoet die vanuit eenzelfde belang op andere terreinen actief zijn, en waardeert deze netwerkfunctie.

Een verdienste van de FEDERA is dat ze verder kijken dan alleen het onderzoek. Ze beluisteren de machinerie van wet- en regelgeving, horen de knarsende schakels en lopen met de oliespuit rond om het geheel soepel te laten draaien. Dat is ingewikkeld, want wat veel mensen niet in de gaten hebben is dat de gezondheidszorg erg vanuit Brussel gestuurd wordt. Dus je moet er tijdig bij zijn om op Europees niveau input te geven. Mensen als Evert-Ben van Veen vervullen een schakelfunctie tussen Europese en Nederlandse wetgeving. In het verleden, zoals bij de 'Clinical Directive', hebben zowel patiënt als onderzoeker zich te veel laten verrassen door Europa. Het is een moeilijk proces, het kost veel tijd, toch moet iedereen er bij de volgende herziening bij zijn. Nu staan de Europese richtlijnen voor dierproeven voor de deur. Ook daar moet men alert zijn hoe de implementatie plaatsvindt, want anders komen er onnodige belemmeringen in het onderzoeksproces. Een daarvan is dat dreigt dat voor elk onderzoek apart een vergunning moet worden aangevraagd. Theoretisch kan dan op elke vergunning een bezwaar worden aangetekend. Vandaar dat patiëntenorganisaties ervoor pleiten om de vergunning overkoepelend af te geven, bijvoorbeeld een parapluvergunning voor kankeronderzoek aan het Nederlands Kanker Instituut. Op het gebied van dierproeven is de samenwerking met de FEDERA niet officieel, maar we werken functioneel en stevig samen in bijvoorbeeld de Stichting Informatie Dierproeven.

Cees Smit (1951) studeerde bedrijfseconomie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Hij heeft ernstige hemofilie en was onder meer coördinator bij de Vereniging van Hemofiliepatiënten van 1987 tot 1998, en bestuurslid van de VSOP, Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken (2001-2006). Heden onder andere lid van de Gezondheidsraad.

Direct contact met fundamenteel onderzoeker. Patiëntenorganisaties hebben bovendien ook contact met individuele biomedische onderzoekers. Een sprekend voorbeeld van de rol die een patiëntenorganisatie kan spelen in het onderzoek van behandelingen staat in het boek *Een nieuwe horizon* van Smit.

Ype Elgersma, hoogleeraar neurobiologie aan het Erasmus MC, onderzoekt al jaren hoe het geheugen zich vormt. Hij bestudeerde daartoe wat het effect van een genmutatie bij muizen is op leren en het geheugen. De genmutatie was geselecteerd op grond van biochemische experi-



menten, maar na verloop van tijd werd duidelijk dat de betreffende genen ook geassocieerd waren met syndromen bij patiënten.

Dat was een bijzondere gewaarwording; we deden door deze nieuwe ontwikkelingen plotseling klinisch relevant onderzoek in plaats van fundamenteel onderzoek, zonder dat er iets aan ons onderzoeksplan veranderd was. Deze ontwikkelingen prikkelden me om patiënten te ontmoeten.

Ik realiseerde me ook dat mijn inzicht in de problematiek niet altijd overeenkwam met de ervaringen van ouders. Bijvoorbeeld bij het Angelman Syndroom dacht ik altijd dat het niet kunnen praten van het kind, tot het meest ernstige aspect van de ziekte gerekend zou worden. Op de voet gevolgd door de verstandelijke handicap en epilepsie. De meeste ouders verzekerden mij dat het ontbreken van een vast slaapritme in de praktijk het grootste probleem was, en de grootste impact op het gezin had. Dat aspect stond in het geheel niet op mijn onderzoeks 'to-do' lijst en werd naar mijn weten door niemand onderzocht! Ik ben daarna naarstig op zoek gegaan naar onderzoekers die in een samenwerking op dit aspect geïnteresseerd waren.

Gegevens van biobanken delen. Vermenigvuldigen door delen is een van de recente speerpunten van de FEDERA. Smit:

Het delen van gegevens is van voordeel voor patiënten. Er zijn zelfs patiëntenorganisaties die zelf biobanken initiëren en het materiaal bijna gratis ter beschikking stellen aan onderzoekers, mits het onderzoek niet commercieel is en van toepassing voor patiënten. De patiëntenorganisaties beheren niet zelf de biobanken, maar waarborgen vooral het functioneren op de lange termijn. Ze opereren daarmee op het raakvlak van infrastructuur en onderzoek, daar waar ook de FEDERA veel werk verzet.

Cees Smit

Bron

1. Smit, C., *Een nieuwe horizon. De toekomst van de patiëntenbeweging in Nederland* (Hoogwoud: Kirjaboek, 2012).

Een kort overzicht van diverse activiteiten rondom COREON

- 1994 Advies Gezondheidsraad over Nader Gebruik Lichaamsmateriaal: werd (democratisch?) binnen twee dagen tot kabinetsstandpunt verheven door een commissielid, tevens raadsadviseur van het ministerie
- 1994 Actie gevoerd rond wetsontwerp van de Wet geneeskundige behandel overeenkomst gericht op verruiming voorwaarden inzage in status voor onderzoek zonder toestemming patiënt
- 1995 Gerekomen van code Goed Gedrag in verband van Raad Gezondheidsonderzoek RGO), op verzoek van voorzitter Registratiekamer vanwege draagvlak geadopteerd door FEDERA
- 1998 Initiatief om te komen tot een code Goed Gebruik naar aanleiding van inzage in (onwerkzaam en nogal betuttelend) conceptontwerp Wet zeggenschap lichaamsmateriaal, inclusief concept voor patiëntvoorlichtingsfolder van de VAZ (Vereniging Academische Ziekenhuizen)
- 2000 Aanzet tot code Goed Gebruik instemmend besproken binnen de KNAW
- 2001 Eerste versie van code Goed Gebruik: aanbieding aan veld en toezichthouders
- 2002 Oprichting COREON binnen de FEDERA als opvolger van de commissie Privacy, met MedLawconsult als juridisch adviseur
- 2003 Amending CBS-wet waardoor gebruik doodsoorzaken voor onderzoek mogelijk werd
Instelling Klachtencommissie in verband met gedragscodes (<http://www.federa.org/klachtencommissie>) – t/m februari 2012 geen enkele klacht binnengekomen
- 2004 Herziening code Goed Gedrag (Gedragscode Gezondheidsonderzoek)
Verder uitgewerkt in 'Frequently Asked Questions' ook in verband met code Goed Gebruik; beide spelen belangrijke rol bij discussies in KNAW-verband over opzet en werkwijze biobank in verband met de Verkenning betreffende Multifactoriële Aandoeningen (2004-2006) en het KWF Signaleringscommissie rapport: 'Biomarkers & kankerbestrijding' (2006-2008)
- 2005 Onderzoek in GBA-regelgeving opgenomen en eerste koppeling met een observationele cohortstudie gerealiseerd
- 2006 Notitie Burger Service Nummer (BSN) geïncorporeerd in KNAW-advies aan VWS
- 2007 Notitie eigendomsrecht van onderzoeksgegevens
Actieplan bewaartermijn medische dossiers
- 2008 Publicatie van rapport 'Toetsing op Maat' (TOM), verkenning van WMO-plichtigheid en suggesties voor beoordeling van niet-WMO-plichtig onderzoek
- 2009 Opname van notitie 'Delen van onderzoeksgegevens' in RGO-advies: Van gegevens verzekerd: wenselijkheid van FEDERA code 'Vermenigvuldigen door Delen'
Inventarisatie onderwerpen voor en start van update code Goed Gebruik
- 2010 Aanbevelingen uit TOM breed overgenomen tijdens speciale KNAW-bijeenkomst
- 2011 FEDERA stelt code Goed Gebruik, 'versie 2' vast (update ten aanzien van: ontwikkelingen in genomics en biobanking, transparantie in de keten van donor naar biomateriaal, argumentatie voor een 'opt out'-systeem voor toestemming en voorwaarden voor terugkoppelen van individuele toevalsbevindingen, het Europese perspectief)
- 2012 Nieuwe code Goed Gedrag in ontwikkeling (updates rond Trusted Third Parties, gebruik van software die audit trail mogelijk maakt (in de strijd tegen fraude etc.)
- 2012 Tien jaar COREON

4.8 Regels volgen, nemen en afdwingen: de COREON in actie

De FEDERA Commissie Regelgeving van Onderzoek (COREON), of ‘Regelneming van Onderzoek’ volgens voorzitter Jan Willem Coebergh, heeft inmiddels een behoorlijke staat van dienst (zie overzicht). De COREON kwam voort uit de commissie Privacy van de Vereniging voor Epidemiologie. Omdat ik in beide clubs jarenlang actief was, wil ik graag een bijdrage leveren aan dit lustrumboek van de FEDERA.

Onderzoekers (zoals ik) hebben liefst zo min mogelijk met wetgeving te maken. Dat is logisch, want het leidt af van waar je ál je aandacht op wilt richten: zo goed mogelijk onderzoek doen. Regelgeving creëert vaak vervelende hobbels, die veel documenten, formulieren en tijd vereisen. Aan de andere kant moeten uitglidders worden voorkomen. Met de COREON proberen we enerzijds aan onderzoekers duidelijk te maken wat wel en niet mag volgens de Nederlandse wetgeving, anderzijds proberen we te voorkómen dat het onderzoek in nieuwe wetgeving vergeten wordt, waardoor definitieve barrières worden opgeworpen.

Een casus: een versleuteld burger servicenummer (BSN) zou ideaal zijn om een van de belangrijkste doelstellingen van ziekteregeerders, namelijk het gebruik ervan voor onderzoek, te verwezenlijken. Doordat deze registraties alleen maar groter worden, moeten onderzoekers steeds meer identificerende gegevens van de deelnemers vragen om hen – die hiervoor toestemming gaven – later in een dergelijke registratie terug te vinden. Feitelijk zou een versleuteld BSN volstaan, maar omdat het BSN niet door een onderzoeker mag worden bewerkt, mag het ook niet aan de deelnemer worden gevraagd. Een verzoek om dit te veranderen (ingediend samen met KNAW) ligt al jaren bij de ministeries van VWS en Justitie. Ons is toegezegd dat dit onderwerp in de nieuwe Wet cliëntveiligheid en zorg meegenomen zal worden...

Het voert veel te ver op al de onderwerpen in het hierbij geplaatste overzicht inhoudelijk in te gaan, maar een tweede casus geeft nog meer idee van de werkwijze. In 1989 publiceerde Jan Vandenbroucke een artikel met als veelzeggende titel ‘Het Centraal Bureau van de Statistiek, de begraafplaats van onze doodsoorzaken’. Hij verwoordde hier de onder onderzoekers breed gedragen ergernis over de blokkades die het CBS opwierp om de doodsoorzaken beschikbaar te stellen voor onderzoek. De in de COREON aangewakkerde alertheid van Evert-Ben van Veen leidde er vervolgens toe dat de behandeling van het CBS-wetsontwerp werd aangegrepen om hier verandering in te brengen. Journalistieke aandacht werd gezocht onder andere met steun van patiëntvertegenwoordigers. Een door het CBS als bijna staatsgevaarlijk beschouwde COREON-delegatie ging in discussie met allerlei ‘stakeholders’, zoals de KNMG, het college Bescherming Persoonsgegevens en de leden van de Tweede Kamercommissie Economische Zaken in het bijzonder de voortvarende S. Blok, die een door Evert-Ben geschreven amendement indiende. Dit werd kamerbreed aangenomen in het najaar 2003, een flitsend en geweldig resultaat met enorme consequenties voor het onderzoek. Anno 2012 is Floor van Leeuwen, hoogleraar bij het NKI, overigens nog steeds bezig verruiming voor onderzoeksgebruik van de gegevens te bewerkstelligen via een evaluatiecommissie. Maar eigenlijk is en blijft dit de omgekeerde wereld. De met veel belastinggeld opgebouwde sterke infrastructuur van registraties in Nederland zou juist laagdrempelig gebruikt moeten kunnen worden voor onderzoek.

Vijf pijlers dragen het werk van COREON/FEDERA: de deelnemersvergadering, de WEON-sessies, ad-hoc meeleescommissies, en dan natuurlijk het dagelijks bestuur, geadviseerd door MedLawconsult. Ondertussen vinden er in allerlei fasen terugkoppelingen plaats naar het DB en AB van de FEDERA, die het bredere perspectief hanteren van de niet in de COREON vertegenwoordigde disciplines.

Sinds enkele jaren vindt op elke deelnemersvergadering een debat plaats over een actueel onderwerp dat wordt voorbereid door twee referenten. De deelnemers die het werk financieel ondersteunen bepalen de onderwerpen en prioriteiten waaraan COREON/FEDERA aandacht geeft en sturen het DB bij. Zij bepalen ook het thema van de WEON-sessies die zeventig tot honderd deelnemers trekken onder het algemene motto: ‘samenscholen voor regelnemen’.

De volgende onderwerpen zijn daar, voorafgaand aan het eigenlijke rapport/notitie/code, sinds 2002 bediscussieerd in het format van vier – vaak externe – inleiders en een forumdiscussie:

- 2002 Nijmegen (UMC Radboud): presentatie Code Goed Gebruik
- 2003 Rotterdam (Erasmus MC): Wetgeving doodsoorzaken
- 2004 Leiden (LUMC): Werkwijze COREON: regelneming
- 2005 Wageningen (LU): BSN in wetenschappelijk onderzoek
- 2006 Utrecht (samen met IEA/EEF): Europese perspectieven: CORESE
- 2007 Maastricht (MUMC): Bewaren is de kunst (bewaartermijnen)
- 2008 Groningen (UMCG): Lichaamsmateriaal nader bekeken
- 2009 Amsterdam (VUMC): Vermenigvuldigen door Delen. Gedragscode?
- 2010 Nijmegen (UMC Radboud): Good Epidemiology Practice: nodig?
- 2011 IJmuiden (AMC): Trusted Third Parties

Voor het komende congres in Rotterdam: Validiteit en veiligheid van in observationeel onderzoek vergaarde gegevens (het is allemaal na te lezen op www.federa.org).

Voor codes en rapporten zijn de ad hoc meeleescommissies onmisbaar. Samengesteld uit vertegenwoordigers van de verschillende FEDERA-geledingen en van de patiëntenverenigingen (NPCF, VSOP) werpen zij vaak een verfrissend licht op de stukken waarvan wij langzamerhand denken dat ze klaar zijn. In de praktijk is deze fase veel meer dan een laatste edit-ronde. Het is medebepalend voor het eindresultaat. Maar voordat deze laatste ronde in wordt gegaan, is al veel gebeurd. En daarmee ben ik toe aan het veelkleurige proces waarmee dat groeiproces gepaard gaat en ging. Als DB-lid heb ik jarenlang de levendige interactie tussen de twee hoofdrolspelers, prof.dr. Jan Willem Coebergh (voorzitter) en mr. Evert-Ben van Veen (MedLawconsult), meegemaakt. Gedreven vrije jongens in het veld, die keihard aan de goede zaken werkten. Ondertussen werden ze mateloos door elkaar geïnspireerd en ook wel eens geërgerd. Allebei creatief en initiatiefrijk, maar ook supereigenwijs en afkomstig uit haast onverenigbare vakgebieden met een eigen taal, eigen referentiekaders en netwerken. Jan Willem zich vaak omringd voelend door collega's die zonder veel kennis van zaken in belangrijke commissies plaatsnamen en daar naïef hun eigen glazen ingooiden ('kikkers in/uit de kruiwagen') en Evert-Ben tussen de gezondheidsjuristen die vaak op grote afstand van het eigenlijke onderzoek de meest onwerkbaar en onrealistische voorstelling van zaken gaven.

Door hun jarenlange samenwerking met wederzijds respect begrepen ze elkaars vakgebied steeds beter, maar een code, rapport of brief lag niet zomaar op de plank. De eerste versie was voor Jan Willem het probleem niet. Hij had de brief zo op papier, vol vuur, vanuit pure emotie en opgeleukt met veel nieuw taalgebruik en zo nodig met persoonlijke aanvallen. Bij Evert-Ben lag dat anders. Eenzaam denkwerk, veel gestudeer en een voor ons ongrijpbare planning gingen aan zijn teksten vooraf, teksten die zowel voor doorgewinterde gezondheidsjuristen als voor simpele onderzoekers en patiëntgroeperingen bedoeld waren. Als dat niet werkte, werd hetzelfde idee naar verschillende doelgroepen vertaald. Leo Schouten en ik (de mede-DB-leden) zijn jarenlang bedolven onder een stevige mailwisseling tussen Jan Willem en Evert-Ben (en wij twee en vele anderen) als weerslag van het gistingproces dat aan het uiteindelijke product voorafging.

COREON/FEDERA wordt inmiddels breed gedragen en al lang niet meer alleen door epidemiologen (zie deelnemerslijst in bijlage). De betrokkenheid van andere vakgebieden is heel belangrijk in tijden van toenemend translationeel onderzoek. De discussies over 'nader gebruik' zonder toestemming versus expliciete toestemming voor (nader) gebruik lichaamsmaterialen met/zonder terugkoppeling komen in een internettijdperk met mogelijkheden voor continue voorlichting weer in een heel ander licht te staan. Het snelle genetische onderzoek leidt tot heel nieuwe vragen rondom de gewenste feedback. Kortom, onderzoekers, patiënten en wetgevers dienen doorlopend in gesprek te blijven en de FEDERA lijkt daarbij een onmisbare partij om onze professionele opvattingen te vertegenwoordigen. Verder is evaluatie van onnodige en/of onpraktische rijksregelgeving in het bedrijfsleven al vele jaren een dankbaar onderwerp. In het kader van onderzoek zou dit ook met een vaste regelmaat op de ministeriële agenda's moeten staan (niet alleen van VWS, maar ook van OCW en EZI). De FEDERA is hiervoor een prima aanspreekpunt. Het zou goed zijn als de principes, zoals in de code Goed Gebruik verwoord, van solidariteit (als jij volgens de laatste inzichten behandeld wordt, mag verwacht worden dat je daar ook iets voor terugdoet, en wel voor hen die in de toekomst hetzelfde krijgen) en transparantie (maximale openheid naar de donor/deelnemer met doorlopende mogelijkheid je terug te trekken) daarbij richtinggevend blijven.

Matti Rookus
secretaris van de COREON (2002-2011)
Epidemioloog, NKI-AVL, Amsterdam

Bron

Vandenbroucke, J.P., Het Centraal Bureau van de Statistiek, de begraafplaats van onze doodsoorzaken, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 133 (1989) 2112-2114.

4.9 Over regelgeving en regelneming en de FEDERA

Onlogisch is het niet meer dat een jurist wordt gevraagd bij te dragen aan het lustrumboek van een club van biomedische wetenschappers. Elke maatschappelijk relevante activiteit is momenteel ingebed in een stelsel van regelgeving. Biomedische wetenschap is bijzonder relevant, vanwege de uitkomsten maar ook vanwege de manier waarop die worden verkregen. En bij dat laatste kom ik dan in beeld. Het moet verantwoord gaan, regelgeving moet, maar het moet ook niet te veel zijn.

Twee lijnen leidden tot mijn intensieve samenwerking met de FEDERA in de afgelopen vijftien jaar. De eerste lijn is mijn 'carrière' als regelgevend en -beoordelend jurist. Ik was toen stevig ingebed in het gezondheidsrecht, al had ik tegen de meer orthodoxe opvattingen aldaar wel bezwaren. Tegelijk ontving die kerk mij als jong broekje ook met grote warmte. De andere lijn is het werk van mijn stiefvader, Willy Hijmans, biomedisch wetenschapper, van wie ik in de weekenden wel wat meekreeg. Ook dat leek mij wel een leuke kerk, al hoorde ik het nodige over spanningen tussen de ouderlingen. Ik denk dat beide lijnen samenkwamen toen Willy mij eens op mijn werk opzocht en verbaasd was over de luxe van onze werkomgeving. Inderdaad een schril contrast met het bijeengeraapte kantoormeubilair waar hij het mee moest doen. Ik realiseerde mij dat er iets vreemds aan de hand was, namelijk dat 'het beleid' aan zichzelf als eerste denkt. Kijk ook eens binnen bij de gemiddelde ambtenaar bij het ministerie van onderwijs en dan bij de gemiddelde leraar.

In die tijd had ik een andere ervaring die ook een gevoel van vervreemding bracht van waar ik mee bezig was. Wij waren druk aan het discussiëren over ziekenhuisfinanciering, terwijl geen van ons ook maar in de verste verte in staat zou zijn om een ziekenhuis financieel behoorlijk te leiden. Nu kan ik even goed luisteren als eigenwijs zijn en ik besloot meer te luisteren naar de mensen die het echte werk moeten doen, met beide benen in de modder zozeggd, en eigenwijzer te zijn tegenover mijn collega gezondheidsjuristen en beleidsmakers die het uit de verte allemaal zo goed weten. Er speelde nog iets. Daar in de verte bestond ook een soort morele verontwaardiging over wat daar in de modder allemaal wordt uitgespookt. Ik deelde die verontwaardiging niet, zij spoorde volstrekt niet met het gewetensvolle werk dat ik aldaar had gezien.

Luisteren naar Jan Vandenbroucke leidde tot een artikelje in het *NRC* in het kader van de toen verhitte discussie met de Registratiekamer, de voorganger van het CBP, over gebruik van patiëntgegevens voor wetenschappelijk onderzoek in het kader van WGBO, toen wetsontwerp. 'Wij' werden zomaar bij de Kamercommissie uitgenodigd en er kwam een wijziging van de ontwerp-WGBO die veel meer ruimte bood voor gebruik van patiëntgegevens voor zorgonderzoek. Wij hebben die truc overigens nog eens herhaald, namelijk bij de ontwerpwet-CBS over het gebruik van de doodsoorzaken voor onderzoek. En inmiddels was met het bezieland enthousiasme van Wolter Oosterhuis en Jan Willem Coebergh het werk aan Gedragscodes begonnen. De eerste Gedragscode over gebruik van gegevens kwam nog van de RGO, de FEDERA haakte daarbij later aan. De tweede, uit 2004, was al helemaal een FEDERA-product. Daaraan ging in 2002 vooraf de Gedragscode Goed Gebruik, die 'nader gebruik' van lichaams-

materiaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek behandelde en een grote impact heeft gehad. Dat was nu echt ‘regelneming’ zoals Jan Willem Coebergh dat met diens onnavolgbare neologismen is gaan noemen. De Gedragscode over gegevens bouwde veel meer voort op het al bestaande regelkader van de WGBO en WBP, zij het op een evenwichtige en zo min mogelijk restrictieve manier. Met het CBP zijn daarover stevige discussies gevoerd. De Code over lichaamsmateriaal werd breed in de UMC’s geïmplementeerd maar genegeerd door VWS. De door VWS voorgenomen restrictieve regelgeving kwam er echter evenmin. Zo heeft de Code Goed Gebruik 2002 er zeker toe bijgedragen dat in Nederland een fraaie structuur voor onderzoek met lichaamsmateriaal via ‘nader gebruik’ kon worden ontwikkeld.

Regelgeving en regelneming zijn geen elkaar uitsluitende categorieën. Regels die in plaats komen van een eventuele wettelijke regeling of daarop voorbouwen, zijn nog steeds regels. In die zin ‘geeft’ de FEDERA ook regels. Dat blijkt wel helemaal uit de nieuwste Gedragscode over gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek, die in 2011 gereedkwam. Er wordt daarin zeker een aantal nieuwe regels geïntroduceerd, die wat mij betreft kunnen worden gerubriceerd onder ‘good research governance’. Samenvattend versta ik daaronder dat onderzoekers onderzoek ‘maatschappelijk verantwoord’ opzetten en uitvoeren. Dus de belangen en opvattingen van andere stakeholders, met name natuurlijk patiëntenorganisaties, erbij betrekken, zich bewust zijn van de ethische en maatschappelijke aspecten van het onderzoek en daar ook naar handelen, over de resultaten verantwoord in de publiciteit treden, bij dit alles belangenconflicten vermijdend, en tot slot competitie tussen onderzoekers uitsluitend zien als creatieve stimulans, en ‘data sharing’ bevorderen. Een hele zin vol. Het gaat er hierbij niet uitsluitend om dát je het doet, maar ook dat je kunt aantonen dat je doet wat je zegt te doen. Transparantie en verantwoording zijn moderne sleutelwoorden of je het daar nu mee eens bent of niet. Het is mijn stellige overtuiging dat daarmee veel regelgevingsleed kan worden voorkomen.

Een van de uitdagingen en tegelijk kansen voor de FEDERA voor de komende jaren lijkt mij om hier verder aan te werken. Hoe? Misschien is het goed om nu even een stap terug te doen en te bezien waar de FEDERA staat in het krachtenveld dat de positie van biomedisch onderzoekers bepaalt en de regelgeving waarbinnen zij moeten werken. Het is een druk bezet speelveld.

Wetenschappers zijn omringd door talloze adviesclubs waar men gratis bij kan aanhaken. Soms krijg je zelfs geld, als je bijvoorbeeld een nieuwe beleidshype voor ZonMW uitzoekt. De FEDERA vraagt juist een bijdrage voor het lidmaatschap (en een deel van die bijdrage gaat eerlijk gezegd regelmatig naar mij). Soms hebben die andere door de overheid gefinancierde adviesclubs ook een zekere automatische status, zoals de KNAW. Tegelijk is hun impact op het beleid niet veel groter. Doordat de FEDERA het niet bij een keurige brief laat, maar actief ‘public affairs’-achtige instrumenten inzet, is de impact van de FEDERA misschien wel groter, zie het voorbeeld van de CBS-wet of de Gedragscodes. De impact van de onderzoekers met hun ‘benen in de modder’ op de adviezen van die meer officiële clubs is meestal lager. Zulke clubs werken namelijk nauwelijks ‘bottom up’, vragen zich niet af ‘wat speelt er nu werkelijk’. Vaak gaat de input van het secretariaat overheersen, dat het rapport wil afscheiden, en de beroepsgenoten, veelal juristen, ook tegemoet wil komen of men denkt te veel aan de politieke haalbaarheid van het advies, de volgende financieringsronde tot zelfs die nieuwe adviespositie

elders. Zo werkt de FEDERA niet. Hier staan de praktijkmensen aan het roer, de jurist is – binnen zeker grenzen, dat wel – dienend. Dat is de grote meerwaarde van de FEDERA.

Maar daarmee ben je er nog niet. Er is altijd het punt van de ‘free riders’, clubs die van de FEDERA profiteren zonder bij te dragen. In tijden van budgettaire krapte wordt dat probleem waarschijnlijk alleen maar groter. Temeer daar de meerwaarde van het FEDERA pas op de langere termijn blijkt. Nog belangrijker is het volgende. In het algemeen zie je steeds meer een netwerkcultuur ontstaan. Men sluit zich niet meer aan bij één club die dan tegen een ‘fee’ je belangen waarneemt, maar sluit zich ad hoc aan bij een netwerk waarvan men op dat moment het meeste resultaat verwacht. De voornaamste uitdaging zal zijn om daar op in te spelen. Bijvoorbeeld FEDERA als een netwerk van netwerken. Naast de ‘ouderwetse’ manier van vergaderingen van AB en DB, van COREON, dus ook een FEDERA-wiki op de FEDERA-site, of FEDERA op Facebook of een groep op LinkedIn, bijvoorbeeld voor korte reacties op ‘best practices’ op het gebied van transparantie en verantwoording tegen je omgeving.

Een netwerk van netwerken dat het onderzoek van onderop vertegenwoordigt, dat laat zien wat werkt en wat niet, dat zich niet laat afleiden door beleidshypes en dat tegelijk responsief is ten opzichte van een complexe en veeleisende omgeving, gaat zonder twijfel ook in de komende jaren een gezonde toekomst tegemoet.

Mr. Evert-Ben van Veen

4.10 Lijst van publicaties ivm Cie Privacy VvE en COREON (1992-2012)

Een (niet-complete) opgave van eigen publicaties in het kader van regeleneming in verband met en door toedoen van de COREON en door afzonderlijke deelnemers.

2002

Federatie van Medische Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV), Code Goed Gebruik. Commissie Goed Gebruik: D.E. Grobbee (voorzitter), E.B. van Veen (secretaris), J.W.W. Coebergh (red.) (Rotterdam: Stichting FMWV, 2002).

Federation of Medical Scientific Societies, Code for Proper Secondary Use of Human Tissue in the Netherlands (Rotterdam: Stichting FMWV, 2002).

2003

Oosterhuis, J.W., J.W. Coebergh, E.B. van Veen, Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients, *Nature Reviews Cancer* (2003) nr. 3, 73-77.

2004

Coreon, Vragen en antwoorden bij de Codes Goed Gebruik en Goed Gedrag (Rotterdam: FMWV, 2004).

Federation of Medical Scientific Societies (FMWV), Code of Conduct: Use of data in health research (Rotterdam: Stichting FMWV, 2004).

2005

Gedragcode Gezondheidsonderzoek. Gedragcode van de Nederlandse biomedische onderzoeksgemeenschap goedgekeurd door het College Bescherming Persoonsgegevens in 2004 (Rotterdam: Stichting FMWV, 2005).

2006

Coebergh, J.W., et al., One-time general consent for research on biological samples: opt out system for patients is optimal and endorsed in many countries, *British Medical Journal* 332 (2006) 665.

2007

KNAW, Federa, 'Notitie Burger Service Nummer (BSN) in wetenschappelijk onderzoek. Aanbieden aan Minister van Justitie', 2007.

MedLawconsult, 'Notitie eigendomsrecht' (interne notitie, latere bijlage in RGO-rapport (2008).

2008

Veen, Evert-Ben van, Ivette Janssen, *Toetsing op maat. Een onderzoek naar de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek op de grens van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. In opdracht van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (Federa) en Federa/Coreon (Den Haag: MedLawconsult 2008).

2011

Federa, Coreon, *Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek*. (Code Goed Gebruik II) (Rotterdam: Stichting FMWV, 2011).

Veen, E.B. van, Patient data for health research. A discussion paper on anonymisation procedures for the use of patient data for health research. Incorporating: zorggegevens voor zorgonderzoek. De TTP als panacee? (Den Haag: MedLawconsult, 2011).

2012

FEDERA, COREON, *Human Tissue and Medical Research: Code of Conduct for responsible use* (Rotterdam: Stichting FMWV, 2012).

Overige belangwekkende publicaties

1994

Veen, E.B. van, J.M. Buiting, M.A. Goslings, Codering kan beroepsgeheim bij medisch onderzoek waarborgen, *NRC Handelsblad*, 8 januari 1994.

2001

Leeuwen, F.E. van, J.H. Schornagel, Bewaren of vernietigen? Het belang van het dossier voor de patient van gisteren en morgen, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 145 (2001) 455-460.

2003

Vet, H.C. de, J.M. Dekker, E.B. van Veen, J. Olsen, Access to data from European registries for epidemiological research: results from a survey by the International Epidemiological Association European Federation, *International Journal for Epidemiology* 32 (2003), nr. 6, 1114-1115.

2004

Veen, E-B. van, Belangenconflict en medisch-wetenschappelijk onderzoek, *Tijdschrift voor*

Gezondheidsrecht 28 (2004) nr. 2, 109-122.

Schmidt, M.K., F.E. van Leeuwen, H.M. Klaren, R.A. Tollenaar, L.J. van 't Veer, Genetisch onderzoek met opgeslagen lichaamsmateriaal: een coderingsprocedure met optimaal gebruik van informatie bij behoud van privacy. [Genetic research with stored human tissue: a coding procedure with optimal use of information and protection of privacy]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 148 (2004) 564-568.

2006

Veen, E.B. van, et al., TuBaFrost 3: regulatory and ethical issues on the exchange of residual tissue for research across Europe, *European Journal of Cancer* 42 (2006) nr. 17, 2914-2923.

2008

Veen, E.B. van, Obstacles to European research projects with data and tissue: solutions and further challenges, *European Journal of Cancer* 44 (2008) 1438-1450.

Veen, E.B. van, 'Eigendom' en delen (in de zin van sharing) van onderzoeksgegevens' (bijlage E) in: Raad voor Gezondheidsonderzoek, *Van gegevens verzekerd. Kennis over de volksgezondheid in Nederland nu en in de toekomst* (Den Haag: Gezondheidsraad, 2008), RGO nr. 58.

2009

Vermeulen, E., M.K. Schmidt, N.K. Aaronson, F.E. van Leeuwen, 'Patiëntenstudie', hs 5. in: Geesink, I. en C. Steegers, *Nader gebruik nader onderzocht. Zeggenschap over lichaamsmateriaal* (Den Haag: Rathenau Instituut, 2009), TA rapport 0901.

Schmidt, M.K., E. Vermeulen, R.A.M. Tollenaar, L.J. van 't Veer, F.E. van Leeuwen, Regulatory aspects of genetic research with residual human tissue: Effective and efficient data coding. *European Journal of Cancer* 45 (2009) 2376-2382.

Vermeulen, E., M.K. Schmidt, N.K. Aaronson, M. Kuenen, F.E. van Leeuwen, Obtaining 'fresh' consent for genetic research with biological samples archived 10 years ago. *European Journal of Cancer* 45 (2009) 1168-1174.

Vermeulen, E., M.K. Schmidt, N.K. Aaronson, M. Kuenen, P. van der Valk, C. Sietses, P. van den Tol, F.E. van Leeuwen, Opt-out plus, the patients' choice: preferences of cancer patients concerning information and consent regimen for future research with biological samples archived in the context of treatment. *Journal of Clinical Pathology* 62 (2009) 275-278.

2011

Riegman, P.H., E.B. van Veen, Biobanking residual tissues, *Human Genetics* 130 (2011) nr. 3, 357-368.

Vermeulen, E., M.K. Schmidt, M. Cornel, B.M. Knoppers, F.E. van Leeuwen, N.K. Aaronson, Connective tissue: Cancer patients' attitudes towards medical research using excised (tumour) tissue. *BioSocieties* 6 (2011) 466-486.

2012

Rebers, Susanne, Tessa van der Valk, Gerrit A. Meijer, Floor E. van Leeuwen, Marjanka K. Schmidt, Zeggenschap over nader gebruik van lichaamsmateriaal – patiënt is het best gediend met 'geen bezwaar'-procedure. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 156 (2012) A4485.

4.11 MedLawconsult *(advertorial)*

Van toekomstig beter recht tot en met nu geldige
overeenkomsten en reglementen
'Regulatory affairs' tot en met licentie overeenkomsten
De brede blik en de kleine letters
Autonomie en het publiek belang
Van regulering tot governance
Verschillen en het overbruggen van deze
Inspirerend en heel erg 'down to earth'
Van 'kan/mag niet' tot werkbare oplossingen
Het lokale en het Europese (en soms nog wel verder)
Kritische distantie en oprechte betrokkenheid.



Med Law consult



www.medlaw.nl

Javastraat 76, 2585 AS Den Haag, 070 3589772

4.12 KienLegal (advertorial)

KienLegal advocaten
Legal strategy based solutions
www.kienlegal.nl



 **KIENLEGAL**
legal strategy based solutions

K.P. van der Mandelelaan 74
3062 MB Rotterdam
T 010 - 480 85 50
F 010 - 293 74 30
E Info@kienlegal.nl

5. Medische excursen

*Uitstappen naar medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen
in de periode 1959-2011*

5.1 Patiëntgebonden onderzoek en de vorming van UMC's

De universitair-medische sector heeft zich de afgelopen decennia bijzonder ingespannen om te voldoen aan de eisen en verwachtingen van samenleving en politiek. Het klinisch onderzoek, ook in de snijdende vakken, is enorm versterkt. Er is een adequaat evaluatiesysteem van onderzoek en onderwijs tot stand gekomen en de infrastructuur voor translationeel onderzoek is goed op orde gebracht. Deze processen zijn versneld en versterkt door de UMC-vorming. De synergie die hier tot stand is gekomen, heeft in belangrijke mate bijgedragen aan het mondiale succes van het medische onderzoek in Nederland.

De verhouding tussen overheid en de (medisch-)wetenschappelijke wereld liet in het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw grote veranderingen zien, zowel in Nederland als in de ons omringende landen. Onder invloed van ontwikkelingen zoals de opkomst van nieuwe technologieën en de verslechterende economische situatie werd een krachtige intensivering van het wetenschapsbeleid bepleit. De rol van de overheid werd van afwachtend en reagerend geleidelijk meer initiërend en stimulerend. De overheid kreeg toenemende bemoeienis met de randvoorwaarden en de richting en omvang van het wetenschappelijk onderzoek. Geconstateerd werd dat onderzoeksbeleid bij de universiteiten in ons land slechts in beperkte mate aanwezig was en dat er onvoldoende samenwerking was gericht op een doelmatig gebruik van het beschikbare onderzoekspotentieel. In de nota Taakverdeling en Concentratie (TVC) uit 1982[1] en de zogeheten operatie selectieve krimp en groei (SKG) uit 1987[2] werden verschillende maatregelen aangekondigd om hier verbetering in aan te brengen.

Patiëntgebonden onderzoek. In een aantal adviezen en rapporten was gesignaleerd dat het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland steeds eenzijdiger biomedisch georiënteerd was, terwijl de inbreng vanuit het klinische patiëntgebonden onderzoek gering was. In de financiering van het onderzoek was dat goed te zien. Het toenmalige departement van Onderwijs en

Wetenschap (O&W) was via de Nederlandse Organisatie voor Zuiver-Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO) een belangrijke subsidiënt van het fundamentele medisch-biologische onderzoek binnen en buiten de medische faculteiten. Steun aan patiëntgebonden onderzoek paste niet binnen de beleidskaders van de tweede geldstroom.

Het toenmalige ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (WVC) vond dat de subsidiëring van klinisch-wetenschappelijk onderzoek evenmin binnen zijn verantwoordelijkheden viel. De enige reële subsidiemogelijkheid voor het klinisch-wetenschappelijk onderzoek was feitelijk te vinden bij de gezondheidsfondsen ('derde-geldstroomfondsen') en bij de industrie voor het verrichten van klinische trials. Het viel te verwachten dat bij ongewijzigd beleid ook het onderwijs en de kwaliteit van de patiëntenzorg en daarmee de medische faculteiten en academische ziekenhuizen zelf nadelige gevolgen van deze situatie zouden gaan ondervinden.

Prioriteiten in het gezondheidsonderzoek. Deze ontwikkelingen waren voor de overheid aanleiding het wetenschapsbeleid in de medische sector nader te bezien. In 1981 werd de RAWB (Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid) gevraagd het lopende gezondheidsonderzoek te evalueren en te adviseren over verbeterde prioriteitstelling. Een belangrijke vraag daarbij was hoe de onderzoekscapaciteit meer en beter ingezet kon worden bij het oplossen van vraagstukken in de volksgezondheid en de gezondheidszorg. De regering meende voorts dat het nodig was om het onderzoek meer te richten op effectiviteit en doelmatigheid van preventie, diagnostiek, therapie en organisatievormen in de gezondheidszorg.

Met het in 1983 verschenen RAWB-rapport 'Prioriteiten in het Gezondheidsonderzoek'[3] werd voor het eerst een beeld verkregen van de kwaliteit van het (bio)medisch onderzoek in ons land. Het rapport concludeerde uit de verschillende analyses dat het patiëntgebonden onderzoek (dat ongeveer zeventig procent van het totale aantal onderzoeksprojecten omvat) zwak was. Het vermoeden werd uitgesproken dat dit onder meer verband hield met de wijze waarop medische faculteiten en academische ziekenhuizen samenwerkten en waren georganiseerd, met de kloof tussen het klinische en het fundamentele onderzoek en met het weglekken van onderzoeksgelden naar geavanceerde patiëntenzorg. Het advies gaf een aantal specifieke terreinen aan die bij voorrang voor stimulering in aanmerking zouden komen. Belangrijk criterium was daarbij hoogte van de ziektelast van een betreffende aandoening, in relatie tot de Nederlandse onderzoekscapaciteit.

In het regeringsstandpunt op dit advies werd de analyse van de RAWB in grote lijnen onderschreven. Naar de mening van de regering schoot de bestuurskracht van de medische faculteiten tekort en was het principe van de verdelende rechtvaardigheid dominant bij het maken van beleidskeuzen. Er werd teveel rekening gehouden met de belangen van een grote groep middelmatige onderzoekers.

Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek. Het eind 1985 door O&W en WVC uitgebrachte Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO)[4] was in grote mate geïnspireerd door het RAWB-advies. Er werden twee acties ingezet. Enerzijds versterkte het ministerie de universitaire infrastructuur door ondersteuning van een tiental door de RAWB geïdentificeerde topgroepen, die vooral fundamenteel medisch en biomedisch onderzoek uit-

voerden. Anderzijds kwam er een krachtige stimulering van patiëntgebonden klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar aandoeningen met een hoge ziektelast. Dit onderzoek moest mede dienen als fundament van het medisch handelen en het medisch onderwijs (een trend die inmiddels bekend staat als evidence based medicine).

Uit een in 1998 uitgevoerde evaluatie[5] blijkt dat het SGO er onder meer toe heeft geleid dat het klinisch onderzoek in de academische ziekenhuizen een stevige impuls heeft gekregen, over de gehele breedte van de genees- en heilkunde. Ook de snijdende vakken waarin minder een traditie van wetenschappelijk onderzoek bestond, staan nu duidelijk op de kaart van het patiëntgebonden onderzoek.

Achteraf kan gezegd worden dat de tijd rijp was voor onderzoek naar een aantal specifieke (vooral chronische) aandoeningen met nieuwe onderzoekstechnologieën. Deze stimulans, samen met het instellen van leerstoelen en de aandacht voor onderwijs en opleiding van basisartsen, huisartsen en specialisten paste bij uitstek bij de kernmissie van medische faculteiten en academische ziekenhuizen. De stimulering viel ook daarom in vruchtbare aarde omdat deze instellingen ook bereid bleken zelf op grond van hun eigen verantwoordelijkheid maatregelen te treffen die de stimuleringsacties van de overheid ondersteunden.

Van Ontwikkelingsgeneeskunde naar DoelmatigheidsOnderzoek. Medische faculteiten en academische ziekenhuizen kregen bij het uitvoeren van klinisch-wetenschappelijk onderzoek sinds 1988 ook overheidssubsidie via het zogeheten fonds Ontwikkelingsgeneeskunde, ondergebracht bij de toenmalige Ziekenfondsraad (nu College voor de Zorgverzekeringen, CVZ), sinds tien jaar voortgezet in het programma DoelmatigheidsOnderzoek (DO) bij Medische Wetenschappen (MW) van NWO, later ZonMw. Doel hiervan was patiëntgebonden onderzoek te verrichten naar methoden en technieken die op den duur ingrijpende medische, financiële, organisatorische of ethische gevolgen kunnen hebben. Ook hier zien we in de loop van de jaren belangrijke veranderingen optreden. Het programma Ontwikkelingsgeneeskunde, waarbij de academische ziekenhuizen een positieve rol hebben gespeeld, was vrijwel uitsluitend een 'bottom up' programma.

Toen in 1999 het programma DoelmatigheidsOnderzoek werd ingesteld, gaf het departement van VWS beleidsmatige thema's aan waarop het onderzoek zich zou moeten richten. De academische centra kregen in toenemende mate de taak om te zorgen voor de diffusie van de opgedane kennis naar andere beroepsbeoefenaren. Dit aspect van het takenpakket namen zij voortvarend ter hand, in onderlinge afstemming en samenwerking. Ook binnen de huizen zelf groeide immers het besef dat het belangrijk was om goed te luisteren naar de wensen en behoeften uit de samenleving.

Kwaliteitsbeoordeling: Discipline-adviezen Geneeskunde en BAG 3. Teneinde de kwaliteit van het gezondheidsonderzoek grondig te analyseren en waar nodig te verbeteren, hebben in de jaren tachtig en negentig door de KNAW ook twee diepgaande evaluaties van het medisch-wetenschappelijk onderzoek plaatsgevonden in de vorm van de twee Discipline-adviezen Geneeskunde(6,7), voor het laatst in 1999. Deze adviezen gaven een overzicht en een kwaliteitsbeoordeling van vrijwel al het (bio)medische en gezondheidszorgonderzoek in

Nederland en bevatten zeer veel nuttige informatie waarmee adviesorganen en de overheid hun voordeel hebben gedaan. Kwaliteitsbeoordeling van onderzoek en van opleiding en onderwijs is nu een integraal sturingsinstrument van de UMC's geworden.

Voor het universitaire medische onderzoek was met name het begin 1995 verschenen deel 3 van het BAGO-rapport [8] relevant. Hier kwam naar voren dat zowel de inhoudelijke doelmatigheid als de organisatie van dit onderzoek verbetering behoeft. De in de academische ziekenhuizen verleende zorg moest in nauwer verband worden gebracht met het wetenschappelijke onderzoek (basaal en klinisch) en met onderwijs en opleiding van medische professionals. Op die wijze kon de relevantie van onderzoek en opleiding voor de zorgpraktijk beter gewaarborgd worden en kon de interactie en integratie tussen het fundamenteel en het klinisch-wetenschappelijk onderzoek beter vorm krijgen. Bestuurlijke integratie van medische faculteit en academisch ziekenhuis in een universitair medisch centrum zou de logische pendant van deze constructie zijn. De regering nam deze conclusies grotendeels over en benadrukte het belang van een sterke en dynamische academische sector als onderdeel van een goede gezondheidszorg. In 1998 constateerde zij tevens dat de kwaliteit van het onderzoek, de export van kennis en technologie sterke punten zijn.

UMC-vorming. De toenmalige medische faculteiten en academische ziekenhuizen zijn voortvarend te werk gegaan en er zijn acht UMC's tot stand gekomen, goed passend in het streven van de regering in de academische sector de verantwoordelijkheid zoveel mogelijk bij uitvoerende partijen te leggen. Gebleken is inmiddels dat de beoogde bestuurlijke samenhang in strategie in de UMC's goeddeels is bereikt en dat de combinatie van (geavanceerde) patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek de zo gewenste samenwerking tussen klinische en niet-klinische onderzoekers in belangrijke mate heeft versterkt. Onderzoekers op alle niveaus laten zich veelal in multidisciplinair verband inspireren door vraagstukken op het gebied van diagnostiek, behandeling en preventie. In de UMC's is tegelijk ook de aandacht voor fundamenteel onderzoek onverminderd groot geweest. Hier ligt immers de basis voor toekomstige innovatie. De UMC-vorming heeft zodoende een goede basis gevormd voor wat inmiddels translationeel onderzoek (sterke interactie tussen basaal en klinisch onderzoek) is gaan heten, en voor de daarbij horende infrastructuur. Dergelijk onderzoek is overigens alleen goed mogelijk dankzij een gedegen opleiding van artsen en andere medische beroepsbeoefenaren.

Kortom, de UMC-vorming heeft geleid tot een geheel dat veel sterker is dan de som der samenstellende delen. Het klinisch, biomedisch en translationeel onderzoek van de UMC's heeft mondiaal gezien een vooraanstaande positie verkregen. UMC-vorming heeft ertoe geleid dat de verschillende UMC's, ieder met een eigen profiel, het als kerntaak zien door middel van onderzoek, opleiding en onderwijs een bijdrage te leveren aan innovatie en verbetering van volksgezondheid en gezondheidszorg. Daarbij wordt het maken van keuzes en nationale afstemming en samenwerking in NFU verband als een belangrijk pluspunt gezien.

ZonMw: versterking vernieuwend onderzoek. In dezelfde periode waarin de UMC's gevormd werden uit medische faculteiten en academische ziekenhuizen heeft zich in de subsidiëring van onderzoek en zorginnovatie een parallelle ontwikkeling voorgedaan, die eveneens uniek

in de wereld is: de vorming van ZonMw uit ZorgOnderzoek Nederland (ZON) en het gebied Medische Wetenschappen (MW) van NWO. De kracht van deze organisatie is dat zij de gehele breedte bestrijkt van het innovatieproces, van fundamenteel onderzoek tot en met de toepassing in de praktijk. Hierdoor is sprake van een grote mate van maatschappelijke relevantie in de programmering. Ook neemt de kans toe dat resultaten van onderzoek worden toegepast en dat vraagstellingen uit de praktijk doordringen in de wereld van de research. De eis van maatschappelijke relevantie kan echter leiden tot een kortetermijnvisie en daardoor op den duur remmend werken op werkelijke innovatie.

ZonMw heeft als belangrijkste opdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO. Relatief is het aandeel van NWO in het totale budget van ZonMw gering. De gedachte dringt zich op dat de pendelbeweging sinds de jaren tachtig enigszins is doorgesloten. Ging er toen volgens critici teveel geld naar het fundamentele onderzoek, inmiddels zijn de budgetten voor toegepast onderzoek in de cure-, care- en preventiesector sterk gegroeid, terwijl er op allerlei manieren bezuinigd is op het basale onderzoek.

Voor de innovatiekracht van de medische sector zou het goed zijn als er meer geld beschikbaar was voor het (door NWO gefinancierde) Open Programma van ZonMw, dat een 'bottom up' karakter heeft en waar (naast maatschappelijke relevantie) wetenschappelijke kwaliteit het belangrijkste criterium is. Al jaren wordt geconstateerd dat er aanvragen van zeer hoge kwaliteit binnen dit programma niet gehonoreerd kunnen worden vanwege de beperkte middelen. Een verruiming van het budget voor dit programma betekent dus een krachtige impuls voor fundamentele vernieuwing.

Uitdagingen. De zorgsector gaat een lastige tijd tegemoet. Het aantal ouderen groeit ('vergrijzing'), terwijl de beroepsbevolking afneemt (door 'ontgroening'). Aangezien de meeste chronische ziekten zich in de tweede helft van het leven manifesteren, betekent dit een toenemende druk op een gezondheidszorg die het moet doen met steeds minder 'handen aan het bed'. De gezondheidszorg is tot dusver beter in staat gebleken om sterfte te verminderen dan ziekte last te reduceren. In alle leeftijdscategorieën groeit het aantal mensen met welvaartsziekten zoals metabool syndroom, diabetes, artrose en hart- en vaatziekten, evenals het aantal mensen met psychische en psychiatrische problemen. Dan zijn er nog onvoorspelbare ziekten zoals infecties die een grote impact kunnen hebben op de samenleving. Dit alles vraagt om creatieve oplossingen, waarbij wetenschappelijk onderzoek een belangrijke motor en inspirator is; onderzoek is bovendien nodig om de veiligheid en doelmatigheid van oplossingen te kunnen garanderen.

H. Benneker,
P. van Megchelen

Bronnen/noten

1. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, *Schaalvergroting, taakverdeling en concentratie* (Den Haag: Ministerie OCW, 1982).
2. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, *Operatie Selectieve krimp en groei* (Den Haag: Ministerie OCW, 1987).

3. Raad van advies voor het wetenschapsbeleid, *Prioriteiten in het gezondheidsonderzoek* (RAWB, 1983).
4. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, *Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek* (Den Haag: Ministerie OCW, 1986).
5. Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, *Evaluatie Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO)* (Den Haag: Ministerie OCW, 1998).
6. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, *Discipline advies* (Amsterdam: KNAW, 1994).
7. *Discipline Report on (Bio)Medical and Health Sciences Research in the Netherlands* (Royal Netherlands Academy of Arts (KNAW) and Sciences Association of Universities in the Netherlands (VSNU) (Amsterdam, 1998).
8. Raad voor Gezondheidsonderzoek, *Advies Brede Analyse Gezondheidsonderzoek* (Den Haag: RGO, 1995).

5.2 Nieuwe onderzoeksweg brengt research in Nederland

Prof.dr. Dick van Bekkum over het wetenschapsbedrijf

Voor vooruitgang door biomedisch onderzoek is geld beschikbaar. Een aanname die aan haar houdbaarheidsdatum toe is. Risicovermijding, utiliteitsprincipe, profijtbeginsel werken volgens prof.dr. Dick van Bekkum de voortgang in de biomedische wetenschap tegen. Hij zet zich in voor een nieuwe financieringsmethode om bepaalde medicijnen te ontwikkelen.

Waarom is een nieuwe financieringsmethode nodig? ‘Wanneer een onderzoeker een aanvraag indient bij een externe geldverstrekker, dan moet die vooraf verantwoording afleggen aan de accountant, aan het afdelingshoofd, en in sommige instellingen zelfs aan een intern comité. Daarna mag de aanvraag pas de deur uit en begint het beoordelingstraject bij de subsidiegever. Men wil daarmee het risico op afwijzen beperken. Dat soort onvrijheid is fnuikend. Mijn stelling is dat in Nederland het biomedisch onderzoek er slecht voor staat, niettegenstaande de grote aantallen Nederlandse publicaties. Het gaat om de grote vondsten die vernieuwing veroorzaken, daarvoor is vrijheid van denken en doen voor onderzoekers de belangrijkste voorwaarde.’

Vijftig jaar geleden verbonden financiers vrij weinig voorwaarden aan de uitkomsten van onderzoek. Dat is omgeslagen naar een beoordeling op grond van het veronderstelde nut van medisch onderzoek. Zou het geld dan ‘gewoon’ naar de onderzoekers moeten gaan, zodat die kunnen doen wat zij voor verstandig houden? Natuurlijk kan dat niet. Maar je kunt tevoren bijna nooit inschatten of een vernieuwend – dus meestal afwijkend – idee ergens toe zal leiden. Innovatie kan niet gestuurd worden, daar zullen subsidiegevers zich bij neer moeten leggen. Zij kunnen alleen maar condities scheppen die innovatie, en daarmee vooruitgang, bevorderen. De belangrijkste conditie is vrijheid. Geef veel meer startende postdocs een rugzak met bijvoorbeeld twee jaar salaris en een “bench fee” zodat ze zelf hun onderwerp, mentor en lab kunnen kiezen. En beloon ze extra als ze daarmee naar het buitenland gaan.

De afgelopen vijftig jaar zijn we stukken gezonder geworden, hebben we veel verbeteringen gezien. Ook nu genereert het fundamentele biomedische onderzoek nog steeds veel nieuwe kennis. Zo kan je zeggen dat het utiliteitsprincipe werkt. Ziet u ook tegenvallende resultaten? ‘Er is een verontrus-

tende stagnatie opgetreden in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. In de laatste halve eeuw heeft de farmaceutische industrie zich steeds meer gericht op de ontwikkeling van “blockbusters”, middelen die goed zijn voor een omzet van minstens een miljard dollar. Blockbustermiddelen beschermen voornamelijk tegen risicofactoren voor de gezondheid, zoals verhoogd cholesterol of maagzuur. Mede als gevolg van de hoge veiligheidseisen die aan de toelating van nieuwe middelen worden gesteld en de omvangrijke en langdurige klinische trials zijn de kosten van ontwikkeling enorm gestegen. Daarbij komt nog dat negentig tot vijfennegentig procent van de medicijnen die in ontwikkeling worden genomen de eindstreep niet haalt. Bovendien wordt aan nieuwe middelen die echt nodig zijn, veel te weinig gewerkt, bijvoorbeeld antibiotica die anders werken dan de huidige. En wie gaat die ontwikkelen? Niemand, want het is zo duur dat buiten de farmaceutische industrie eigenlijk niemand het aankan.’

Waarom ontwikkelt de farmaceutische industrie die nieuwe antibiotica niet? ‘Ze verdienen genoeg aan de vele bestaande soorten antibiotica. Nieuwe middelen zijn alleen nodig omdat sommige bacteriën resistent zijn. En als je dan een nieuw antibioticum ontwikkelt, hoeveel kun je dan verkopen? De patiënt geneest in twee weken, dus hooguit veertien keer twee of drie pillen. Verder zullen de dokters het nieuwe middel niet massaal willen voorschrijven, want ze moeten het bewaren voor patiënten die op de oude antibiotica niet reageren, en dat is minder dan tien procent. Dit vind ik het falen van het utiliteitsprincipe. En dat geldt voor de hele farma. We zitten nu op het punt dat het aantal nieuwe medicijnen per jaar is afgenomen tot een derde van het aantal van twintig jaar geleden. In de VS werden in 1996 nog 53 nieuwe medicijnen geregistreerd tegen 17 in 2007. Dat baart zorgen, want we hebben echt nieuwe middelen nodig.’

Komt deze stagnatie in de ontwikkeling wellicht omdat men het maximale er al uit heeft gehaald? ‘Nee. Er zijn nog veel ernstige ziekten waar geen goed medicijn voor bestaat en er is genoeg kennis om daar iets aan te doen.’

Hoe zou het anders kunnen? ‘Door de ontwikkeling los te koppelen van de financiële belangen van investeerders. Charitatieve fondsen, zoals KWF Kankerbestrijding, of publieke subsidieverstrekkingen als NWO en het Amerikaanse NIH, zouden de universiteiten bij die ontwikkeling krachtig moeten steunen. Als er momenteel al iets van publiek geld aan onderzoek wordt gespenseerd, is dat altijd op voorwaarde dat een bedrijf participeert, en komt het neer op een verkapte steun aan de farmaceutische industrie. Om uit die impasse te geraken hebben diverse overheden al speciale instituten opgericht zoals het Netherlands Genomics Initiative, waaraan vijf ministeries meebetalen, maar ook dit is een verkapte subsidie aan de industrie. De ontwikkeling van nieuwe middelen verloopt overigens meer en meer via kleine starterbedrijven. Als ze iets “leuks” hebben, kunnen ze een contract sluiten met een groot bedrijf dat dan voortaan de dienst uitmaakt. Academische klinici die interesse hebben in onderzoek naar nieuwe medicijnen worden dus voornamelijk gestuurd door de industrie. Ze zijn er zo druk mee, dat ze niet meer toekomen aan “investigators driven” onderzoek.

Het systeem is dus onvoldoende ingesteld op vrijheid voor de onderzoeker om aan echte vooruitgang te werken. Hoe werkt Uw nieuwe initiatief om een alternatief op te zetten? ‘Met Cinderella Therapeutics richten we ons op veelbelovende middelen die niet worden doorontwikkeld, omdat men verwacht dat ze onvoldoende winst zullen opleveren. We noemen dit stiefkind-

geneesmiddelen. We geloven dat we door het profijtbeginnsel los te laten deze middelen alsnog snel bij patiënten kunnen brengen.’

Hoe gaat Cinderella Therapeutics te werk? ‘We willen een “open source” model gaan exploiteren. We roepen mensen op ons te melden als ze een stiefgeneesmiddel kennen, een betere grondstof, fabriek of aanpak. Over de financiering en organisatie hebben we flink nagedacht. In het boek van Muhammad Yunus,^[1] de man van het microkrediet en Nobelprijswinnaar, vind je veel gelijkenissen met Cinderella. We laten het winsttoogmerk helemaal los waardoor we zelf kunnen bepalen wat nodig is en alles sneller en goedkoper kan. Toch zullen er nog flinke bedragen nodig zijn. Pas als we precies weten hoeveel en waarvoor gaan we naar de gebruikelijke financiers. Als dat niet voldoende oplevert, zullen we schenkers moeten vinden. Feitelijk zijn we op zoek naar mensen die niet alleen bereid zijn geld te geven, maar ook willen helpen om dat geld zo effectief mogelijk te besteden. “Smart money”, daar zijn we op uit.’

Anja Edwards van Muijen interviewt prof.dr. Dick van Bakkum over het wetenschapsbedrijf

Bronnen/noten

1. Yunus, Muhammad, *Building Social Business. The New Kind of Capitalism that Serves Humanity's Most Pressing Needs* (New York: Public Affairs, 2010).

www.cinderella-tx.org

5.3 Vrijheid veroveren voor echte vernieuwingen

Prof.dr. Dick van Bakkum over de FEDERA

Dick van Bakkum verdedigt met vuur de voorwaarden waaronder jonge wetenschappers een verschil kunnen maken voor de maatschappij. Een jonge hond? Nee, weten de meeste biomedische wetenschappers, een nestor. Hij spreekt over de biomedische wetenschap van de afgelopen vijftig jaar, maar ook over de toekomst, en vooral over vrijheid. Worden biomedische wetenschappers te ver beknot? En wat kan de FEDERA betekenen?

‘Op een congres van de Federation of Biological Sciences in de Verenigde Staten in 1959 vond de conceptie van de FEDERA plaats’, vertelt Van Bakkum. ‘Die jaarlijkse bijeenkomsten maakten grote indruk op David de Wied, farmacoloog, en mij. We vonden een brede blik belangrijk, ik als radiobioloog die te maken had met biochemie, preventie, therapie, en zelfs buiten de geneeskunde met landbouw en veeteelt, en De Wied was niet alleen georiënteerd op geneesmiddelen, maar ook op fysiologie, toxicologie en anatomie van de hersenen. Op die congressen konden we meeluisteren op andere vakgebieden. Die bredere blik vonden we nodig om verder te komen, dus wilden we ook in Nederland een podium om onderzoeksresultaten tussen klinische en basale disciplines uit te wisselen. We gingen over tot de oprichting van de FEDERA.’

Dick van Bekkum (1925)

Enkele functies

1960-1990 directeur Radiobiologisch Instituut TNO te Rijswijk

1962 medeoprichter van de European Organisation for Research on Treatment of Cancer (1969-1975 president)

1966 bijzonder hoogleraar Radiobiologie, Rotterdam

1967 bijzonder hoogleraar Experimentele Transplantatiebiologie, Leiden

1977 medeoprichter Integraal Kankercentrum Rotterdam, tot 1997 onbezoldigd directeur

1993 medeoprichter biotechnologiebedrijf Crucell, Leiden

2009 medeoprichter Cinderella Therapeutics

Vrijheid – door bredere blik via uitwisseling. Van Bekkum deelde de afgelopen vijf jaar een kamer in het LUMC met diverse PhD-onderzoekers. ‘De sfeer is totaal veranderd. De afdelingen zijn wel groter geworden, maar je bespreekt je research slechts met vijf, zes mensen intensief. Het is een groot nadeel dat de onderzoekers steeds focussen op één onderwerp, omdat daarmee hun vrijheid afneemt. Bovendien zijn ze ook afhankelijk van professoren die steeds vaker superspecialisten zijn.’

Van uitwisselen naar overtuigen. Uitwisselen van informatie was in het begin een belangrijke activiteit binnen de FEDERA, zoals nu nog gebeurt via de MWD. Van Bekkum vindt echter dat het behartigen van de belangen van de biomedische wetenschapper bij de politiek minstens even belangrijk is. Ziet Van Bekkum hierin een rol voor de FEDERA van de toekomst? ‘Waar de verenigingen gemeenschappelijke belangen hebben, worden ze sterker als die gezamenlijk worden behartigd. De KNMG is daarin natuurlijk ook actief in de zorg, maar daar gaat het meer om het belang van de leden zelf, terwijl de FEDERA het bedrijven van de biomedische wetenschap als zodanig moet bevorderen. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen bestaat slechts voor een klein deel uit medische wetenschappers. Dus kan de FEDERA de belangen van de biomedische gemeenschap beter en met een krachtiger lobby behartigen. Bij de regelgeving rondom lichaamsmateriaal en biobanken, heeft de FEDERA al getoond een belangrijke rol te kunnen spelen, waaraan voorzitter Coebergh hard heeft getrokken.

Over belemmeringen van het biomedisch wetenschappelijk onderzoek heeft Van Bekkum uitgesproken meningen. De volgende vijf zouden volgens hem in FEDERA-verband moeten worden aangepakt.

Belemmering 1. Utiliteitsbeginsel begrenst de vrijheid. ‘Wat met dit kabinet alleen maar erger wordt, is het utiliteitsdenken. Alles moet zichtbaar nuttig voor de maatschappij zijn. Een goed plan is niet meer voldoende, tegenwoordig moet je al van tevoren aangeven hoe belangrijk het zal worden voor de maatschappij, en dat kan vaak niet. Bovendien is medisch onderzoek sowieso gericht op maatschappelijk nut, wat bijvoorbeeld bij sterrenkunde anders

ligt. Maar het spreekt vanzelf dat zij miljarden krijgen voor niet direct toepasbaar of nuttige research, want het lijkt dat daar altijd wel belangrijke vernieuwingen uit voortkomen zoals satellietverkeer of computers. Laat die mensen maar hun gang gaan, is de gedachte. En waarom de biologie, die de geneeskunde voedt, dan wel lastigvallen? Alsof daaruit niet even fantastische vooruitgang is voortgekomen.

Publicaties zijn niet het doel van het onderzoek

Die alsmaar doorzettende utiliteitseis roept steeds meer ongefundeerde beloftes op en daarmee hoger gespannen verwachtingen van het publiek. ‘Natuurlijk moet er op worden toegezien dat het research geld goed besteed wordt, maar daar zijn betere criteria voor te bedenken dan een stroom van publicaties.’

..de vrijheid krijgen om minder te publiceren.

Belemmering 2. Regelgeving voor dierproeven. ‘De belemmeringen die regelgeving oplegt aan het gebruik van proefdieren, aan het functioneren van medisch-ethische commissies, dat gaat iedereen aan. Onderzoekers moeten nu met tien muizen doen, wat vroeger met honderd gebeurde. Met die tien kun je meestal geen goed onderzoek meer doen. De meeste onderzoekers nemen daarom maar hun toevlucht tot in vitro werk, celkweken en zo. Het gevaarlijke vind ik, dat veel mensen dan direct van lymfocyt naar de patiënt gaan. Vroeger zat daar nog onderzoek met een muis en een groter dier tussen, waarmee je een heleboel leerde wat je niet bij patiënten kunt of wilt doen. Verder moet je tegenwoordig voor onderzoek met grotere proefdieren een veel te lang en kostbaar traject afleggen.’

Belemmering 3. Publicatie- en citatiedwang. ‘De druk om te publiceren is erg hoog geworden. Als gevolg daarvan wordt er veel te veel oninteressant en niet-gereed werk gepubliceerd. Als je niet voldoende publicaties uit je groep haalt, dan stagneert je carrière, wordt je begroting gekort of je groep wordt zelfs opgeheven. Bovendien weegt ook de citatie-index zwaar mee. Het publiceren in een tijdschrift met een hoge citatie-index belemmert in zekere zin de ontwikkeling van “open access” tijdschriften, die nu inderdaad nog een lagere citatie-index hebben. Maar dat is snel aan het veranderen. Een vernieuwing begint nu eenmaal altijd met een lage populariteit. De vrijheid om minder te publiceren is belangrijk.’

Belemmering 4. Onvrijheid door belangenverstrengeling – peer review. ‘Kijk, belangenverstrengeling in “peer review” kun je niet voorkómen, want reviewers moeten er verstand van hebben. Het probleem is schaarste, iedereen moet om publicaties en subsidies vechten. Dat geldt voor het publiceren in tijdschriften en voor het toekennen van “grants”. Logischerwijze vinden reviewers hun eigen werk natuurlijk het belangrijkste, ikzelf ook. Je moet jezelf dus helemaal wegdenken om nog enigszins objectief te oordelen. Als er genoeg is, kun je royaler zijn. Die jongen lijkt knettergek, maar schrijft het leuk op en we kunnen er geen gat in schieten, geef hem een kans. Maar bij geld of plaatsgebrek, denk je al gauw “dan krijg ik minder”’

‘De enige manier om het beoordelingssysteem te verbeteren, is het helemaal transparant te maken: naam en toenaam van de beoordelaars, met de overwegingen erbij. Ik heb een paar keer meegedaan aan “open peer review” van tijdschriften, als auteur en beoordelaar. En echt, je doet het veel beter, want je denkt twee keer na, voordat je iemands werk negatief beoordeelt. Je moet natuurlijk heel goed weten wat je zegt, en dat geeft vrijheid. Bovendien kunnen auteur en reviewer in een open systeem direct contact met elkaar maken, en elkaar open en eerlijk proberen te overtuigen. Uitgevers en de subsidiegevers zijn echter bang dat ze geen reviewers meer krijgen wanneer het systeem opengaat. Want dan wordt het moeilijker voor de reviewer, maar dat is juist de bedoeling. Het kan niet op een makkelijke manier. Je zult het aantrekkelijk moeten maken door de reviewers beter te belonen en dat kan met andere en betere middelen dan geld.

... moest ik mezelf helemaal wegdenken om nog enigszins objectief te oordelen

Belemmering 5. Kokerdenken. ‘Lateraal denken is heel belangrijk voor innovaties, maar in het huidige opleidingssysteem leren ze dat te weinig. Wil je wat bereiken, dan moet je je binnen een vak specialiseren. Je moet echter vrij zijn om tijd te besteden aan lezen over andere gebieden, aan een gesprek met je buurman. Dan doe je ideeën op, want het menselijk brein krijgt maar zelden zelf een echt nieuw idee. Wat kun je halen bij mensen die met iets heel anders bezig zijn, dat is de weg. En openstaan voor iets waar je niet direct aan denkt, dat is de kunst.’

het is maar heel zelden dat het menselijk brein zelf een echt nieuw idee krijgt

Hoe de FEDERA kan werken? ‘Als koepel moet de FEDERA natuurlijk problemen en oplossingen neerleggen bij de aangesloten verenigingen, zodat het een gewoonte wordt om in FEDERA-verband acties te ondernemen. Maar een vereniging van allemaal verenigingen is per definitie niet ad rem in het bepalen van een gemeenschappelijk standpunt. Maar de FEDERA kan wel de uitwisseling van ideeën bevorderen, bijvoorbeeld via het *Bulletin* of de website, en dan door cybernetwerken. Alleen, niemand weet nog hoe je deze het beste kunt benutten. Chaostheorieën doen de ronde, fantastische wijsheden als “de zwerm begint altijd met z’n tweeën”. Wel simpel is het bijvoorbeeld om op de website een venstertje te zetten waar onderzoekers belemmeringen kunnen melden bij het doen van onderzoek. De FEDERA kan die dan verzamelen en na analyse doorspelen aan de overheid. Men krijgt daardoor een beter zicht op algemene problemen door concrete voorbeelden. Verder zijn veel van die belemmeringen schijn, doordat ook onderzoekers niet met hun eigen inventieve brein interpreteren wat in die ene richtlijn staat. Heel veel onderzoekers, en ook METC’s, denken namelijk dat richtlijnen regels of wetten zijn, maar het zijn slechts richtlijnen, waaraan enige behoefte is wanneer er geen duidelijkheid bestaat. Je hoeft je daar helemaal niet aan te houden als je daar een goede reden voor hebt. Het is nuttig om daarover ervaringen uit te wisselen, want als je de enige bent die breder denkt, dan begin je niet veel. De FEDERA kan in zo’n proces heel veel betekenen en doet dat ook al in de COREON.’

‘Dit zijn allemaal mooie dingen voor de FEDERA, maar ook moeilijk. Dat is niet erg, want wetenschappers zijn heel knap, dus die kunnen dat,’ Van Bekkum lacht hartelijk.

Anja Edwards van Muijen interviewt Dick van Bekkum

5.4 Hersenbank liep op de troepen vooruit

Reeds in 1985 begon de Nederlandse Hersenbank met het verzamelen van hersenweefsel. Prof.dr. Dick Swaab, toen directeur van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH), was de initiatiefnemer. De noodzaak voor een Hersenbank was aanwezig omdat er weinig hersenweefsel van Alzheimerpatiënten en controles beschikbaar was. Swaab was een pionier met deze de-novo-biobank: ‘De Hersenbank liep op de troepen vooruit.’

Hoe heeft u de procedures rond de Hersenbank vormgegeven? ‘In het begin nam het Herseninstituut alle kosten op zich, zodat het materiaal voor niets naar alle onderzoekers kon worden gestuurd. Ik was namelijk erg bang dat nabestaanden anders zouden zeggen “jullie verkopen de hersenen van mijn vader of moeder”. Toen een internationale commissie de audit van het Herseninstituut had uitgevoerd, kwam daar een eind aan. Zij vonden het onzin dat we de onderzoekers niets lieten betalen. Vanaf dat moment hebben we een abonnement ingesteld waarbij onderzoekers lid werden van de Hersenbank, en daarvoor weefsel beschikbaar kregen voor hun onderzoek. Inmiddels is dat onder de nieuwe directeur, Inge Huitinga, veranderd in het betalen per stukje. Ook dat dekt overigens maar een klein deel van de kosten. Nog steeds wordt het grootste deel van de kosten door het instituut gedragen en door de Hersenbank op projectbasis verkregen.

Verder laten we het geplande onderzoek van de aanvragers beoordelen door een onafhankelijke commissie. Vaak verbetert de onderzoeksopzet nog in discussie met de onderzoekers, waardoor het materiaal vakkundiger gebruikt wordt. Wat heel bijzonder is voor een hersenbank, is dat we klinische informatie leveren bij het materiaal. We hebben toestemming van de donoren voor hersenobductie, én voor het gebruik van materiaal en klinische gegevens voor onderzoeksdoeleinden. Die gegevens worden geanonimiseerd.’

Bestaat er toch geen gevaar dat onderzoekers doen wat ze zelf willen met het materiaal, en er misschien zelfs commercie mee bedrijven? ‘Nee. Vanuit de Hersenbank, die vooropliep in Europa, is een Europese code gemaakt en onderzoekers moeten die tekenen om met materiaal te mogen werken. Het materiaal blijft eigendom van de Hersenbank, onderzoekers mogen het materiaal

Nederlandse Hersenbank

In 1985 richtte Dick Swaab samen met de neuropatholoog professor Frans Stam (VUmc) de Nederlandse Hersenbank (NHB) op. De neuropatholoog Wouter Kamphorst (VUmc) was vanaf het begin bij de uitvoering betrokken. De Hersenbank heeft inmiddels weefsels van 3500 donoren beschikbaar kunnen stellen aan 600 onderzoeksprojecten in dertig landen.

niet doorgeven aan anderen en ze moeten wat overblijft terugsturen. Farmaceutische concerns kunnen ook een aanvraag indienen, die eerst op kwaliteit wordt beoordeeld. Zij betalen meer dan universitaire onderzoekers.’

Is er een wettelijk kader voor deze procedures?’ In 2002 zat ik in een commissie over dementie van de Gezondheidsraad, waar ik de procedure uiteen heb gezet. We hebben daar vastgesteld dat er geen wettelijk kader voor was, maar dat het zorgvuldig gebeurde, en zo maar moest blijven gaan. Het is vaak heel moeilijk om op wetgeving te wachten.’

Denkt u dat er nog iets aan de procedure gaat veranderen als er een Wet zeggenschap lichaamsmateriaal mocht komen?’ Nee, dat denk ik niet.’

Ik heb gehoord dat u zelf uw donatiebewijs al hebt klaarliggen?’ Ja, wat voor domme dingen ik nu doe, dat geeft niet, later wordt mijn brein goed gebruikt.’

Anja Edwards van Muijen interviewt Prof.dr.Dick Swaab

Bronnen/noten

<http://www.hersensbank.nl>

5.5 De patiënt van object naar medeverantwoordelijke

In gesprek met Hannie van Leeuwen (patiënte)

‘In het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg moet ook de wetenschap haar plaats hebben en kennen.’

Hannie van Leeuwen is een eminent mondige patiënt. Als patiënt heeft ze jarenlange ervaring met kanker, nu is ze een multimorbide vijftientigjarige. Haar mond heeft ze als Eerste- en Tweede-Kamerlid geroerd en in talrijke nevenfuncties, zoals in de Raad van toezicht van twee ziekenhuizen. Zij was ook twaalf jaar voorzitter van de Stichting Olijf, een netwerk van vrouwen met gynaecologische kanker dat aandrong op studies van kwaliteit van leven. Momenteel geeft zij mede vorm aan het Nationaal Programma Ouderenzorg via de programmacommissie. Daar zag ze vele onderzoeksprojecten voorbijkomen.

‘Wetenschappers moeten weten dat ze niet geïsoleerd op een eiland leven, en dat elk onderzoek dienstbaar moet kunnen zijn aan de gemeenschap, vroeger zei je nou ja, dooie visjes-onderzoek, prachtig voor jezelf, maar dat is niet meer zo.’

Nationaal Programma Ouderenzorg

Het Nationaal Programma Ouderenzorg is een programma van ZonMw, in samenwerking met de NFU en de CSO.

Opdrachtgever is het ministerie van VWS.

Bij de start van de FEDERA, in 1959, was de rol van de patiënt in de wetenschap bovenal object van onderzoek. In de jaren tachtig richtten de patiëntenorganisaties zich vooral op lotgenotencontact en voorlichting. Met een derde taak, belangenbehartiging, startte een actievere rol van patiënten ook in de wetenschap. Fondsen als KWF en de Nederlandse Hartstichting bepalen mede de onderzoeksagenda door hun subsidiebeleid. Nieuw zijn patiëntenverenigingen die zelf onderzoek initiëren, zoals PXE International in Engeland voor pseudoxanthoma elasticum (PXE). Patiënten willen en krijgen inspraak in wat de wetenschap gaat onderzoeken.

‘Ik weet niet of ik veel te vertellen heb over wetenschappelijk onderzoek’, was een van de eerste opmerkingen van Van Leeuwen in het gesprek. Gaandeweg blijkt dit een behoorlijk understatement. Over de rol van de patiënt bij de voortgang van de medische wetenschap en hoe de rol van de patiënt in de gezondheidszorg te versterken heeft zij heldere meningen. ‘Medisch onderzoek ‘ins blau Hinein’ is bij puur wetenschappelijke vragen misschien een antwoord, maar alleen als van meet af aan ervaringsdeskundigen hierbij betrokken worden. Bij grotere patiëntengroepen, zoals bij diabetes, lukt dat, maar bij kleine groepjes van patiënten is dat natuurlijk ontzettend moeilijk.’ Dit bleek haar als voorzitter van de Programmaraad bij de beoordeling van subsidies van projecten voor patiënten-, gehandicapten- en ouderenorganisaties (PGO). Minister Klink had 24 miljoen euro voor vier jaar beschikbaar gesteld, waarop 512 projecten werden ingediend. ‘Ik heb die allemaal gelezen, maar als een patiëntenorganisatie met alleen maar vrijwilligers een project indient, dan is de kans groot dat het niet voldoet aan criteria voor deugdelijk onderzoek.’ Dat leidde tot frustraties bij organisaties die hun projecten afgewezen zagen én bij de Programmaraad.

In 2008 werden voor de programmacommissie van het Nationaal Programma Ouderen van ZonMw patiënten gezocht, liefst kwetsbare ouderen. Dit bleek moeilijk door het taalgebruik in de stukken, meerdere vergaderingen in een week en het reizen daarheen. Kwetsbare ouderen hebben weinig ‘vrije energie’. Van Leeuwen zegt van zichzelf: ‘Ik heb meerdere kwalen, die ik heb leren beheersen, maar moest me voor de deelname aan de programmacommissie extra inspannen als counterpart van ervaren medisch-wetenschappelijk onderzoekers. Vier hoofdproblemen zullen volgens mij bij nagenoeg alle kwetsbare ouderen toeslaan: het langs elkaar heen werken van de artsen, medicijnen die niet op elkaar zijn afgestemd, de bejegening door zorgverleners, de eenzaamheid.’

Uit eigen ervaring weet ze dat wetenschappelijk onderzoek niet altijd het meest voor de hand liggende antwoord op problemen van ouderen is. Vallen is een probleem, is het dan nodig om valpreventietraining aan ouderen wetenschappelijk te onderbouwen? Soms biedt het initiatief van de oudere zelf het snelst een oplossing. Zo moet Van Leeuwen vaak ’s nachts het bed uit, want ze is incontinent door bestraling na baarmoederkanker. ‘Ik viel ook bijna iedere nacht, en raadpleegde een wijkverpleegkundige. Volgens haar moest ik eerst op de rand van het bed gaan zitten, waarop ik zei, dat mijn hele vaste vloerbedekking eraan ging, waarop die wijkverpleegkundige heel cru antwoordde: “dan neem je maar een postoeel.” Dat doe je dan weer niet, want dat is zo’n gedoe, maar toen ik hierheen verhuisde, nam ik overal laminaat. Daar kun je eenvoudig een natte lap overheen halen. Dan hoeft je niet de hele wereld te gaan onderzoeken, maar kun je volstaan met gericht onderzoek, en daar heeft de programmacommissie heel erg gelet.’

In het kader van het Nationaal Programma Ouderzorg zijn geriatrische netwerken opgezet, samenwerkingsverbanden uitgaand van een UMC. In de Academische Werkplaats Ouderenzorg Noordelijk Zuid-Holland werken wel honderdvijftig partners samen. ‘De UMC’s vonden dat eerst lastig, maar hun onderzoekers zagen nadien steeds meer het belang van samenwerking met de ouderen, en dat is pure winst. Dus wetenschap sec bestaat niet, tenzij het onderwerp écht in opdracht van het departement of anderszins moet worden uitgezocht, voordat je terugkoppelt. Maar het beste is dat je onderzoek meteen koppelt aan degenen voor wie het bedoeld is. Daarbij ga ik heel erg uit van de behoeften. Hoe krijg je meer zelfredzaamheid en functiebehoud, minder zorggebruik en fysieke belasting voor de patiënt. Want natuurlijk gebeurt er nog altijd veel, waarvan patiënten als je ze in het hart kijkt, vinden dat deze belasting – diagnose, behandeling, opname – niet meer hoefde.’

Met de komende bezuinigingen op de zorg worden praktische oplossingen nijpender, vooral in de thuiszorg. ‘Je moet zicht hebben op de belemmeringen voor mensen. Ik kan bijvoorbeeld nu slecht mijn pantalon meer aantrekken, maar daar is een apparaat voor. Ontwikkel dus meer hulpmiddelen om bepaalde handicaps te overwinnen.’ Van Leeuwen is bezorgd over de groeiende onzekerheid bij vele ouderen en gehandicapten over de afnemende ondersteuning. ‘Zij gaan meer denken als last te worden ervaren. Binnen het CDA roep ik dan “pas op dat ze niet meer gaan vragen om levensbeëindiging uit vrije wil.” Onderzoek ook hoe dit soort zaken sociaal-psychologisch in elkaar zit.’

Wat zou u doen als u minister voor wetenschap was? ‘Ik zou zeggen, jongens, kom met een integraal onderzoeksplan op basis van de witte vlekken die je hebt geconstateerd, en geef aan waar nog gericht onderzoek nodig is.’

Anja Edwards van Muijen interviewt Hannie van Leeuwen

Bron

www.nationaalprogrammaouderenzorg.nl

5.6 De kost gaat voor de baat uit

November 1982 gaf ik de diesrede bij de negenenzestigste dies natalis van de Erasmus Universiteit Rotterdam. De titel was ‘De kost gaat voor de baat uit. Enkele beschouwingen over de relatie tussen het medisch wetenschappelijk onderwijs en onderzoek en de gezondheidszorg’. Ik had de rede opgedragen aan professor A. Querido, eerste decaan van de Medische Faculteit Rotterdam, bij zijn zeventigste verjaardag.

De kern van de rede was dat ruime investeringen in medisch onderwijs en onderzoek ten goede komen aan de gezondheidszorg en deze ook goedkoper maken. We willen graag een goede dokter aan ons ziekbed, die met weinig verrichtingen tot een juiste diagnose komt en daarna een adequate behandeling instelt. Een goede dokter moet weten van niet-weten onderscheiden en zijn/haar vakkennis bijhouden. Dat is niet eenvoudig want onze kennis verdubbelt nog

steeds elke tien tot twaalf jaar. Dat betekent dat vijftientwintig jaar na het artsexamen meer dan negentig procent van de dan beschikbare kennis is verkregen na het afstuderen. Een goede dokter is ook een goedkope dokter. Hij moet doelmatig handelen en verantwoording afleggen over zijn werk. Het belang van goed medisch onderwijs en 'education permanente' van de afgestudeerde dokter kan niet genoeg worden benadrukt.

Medisch onderzoek is van groot praktisch belang voor de kwaliteit van de gezondheidszorg. Fudenberg berekende in 1972 in zijn veel geciteerde artikel[1] dat de opbrengst van elke dollar, geïnvesteerd in medisch onderzoek (sinds 1945) een opbrengst gaf van twintig dollar in de praktische gezondheidszorg. Hij noemde als voorbeeld de ontwikkeling van het poliovaccin. Nederland begon de polioïvaccinatie in 1957 met het Salkvaccin. Sindsdien is er in ons land geen enkel geval van poliomyelitis meer voorgekomen bij ingeënte kinderen en volwassenen. Ik schatte destijds de hierdoor ontstane jaarlijkse besparingen in de gezondheidszorg in ons land op 300 miljoen gulden per jaar. Mijn goede vriend wijlen professor David de Wied, indertijd voorzitter van Fungo-ZWO, zei graag dat elke Fungo-gulden een daalder opleverde. 'If you think medical research is expensive, try disease'.[2]

In 1977 waren de uitgaven voor de gezondheidszorg in ons land 21,4 miljard gulden. Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek waren de uitgaven 735 miljoen gulden, dat is 3,4%. [3] In 1997 was dit percentage gedaald tot 2,6%, lager dan Noorwegen (3,1%), Duitsland (3,9%), Denemarken (5,1%), Zweden (7,2%), Verenigd Koninkrijk (7,5%). [4]

De gezondheidszorg in ons land is duur. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) waren in 2009 de uitgaven aan de zorg, gezondheids- en welzijnszorg tezamen 83,8 miljard euro, 5,8 % meer dan in 2008. Het aandeel van de zorguitgaven in het bruto binnenlands product (BBP) is in 2009 gestegen tot 14,7%, in 2008 was dit 13,3%. De zorguitgaven per inwoner waren in 2008 4818 euro, in 2009 5069 euro. Tabel 1 toont de stijging van de zorguitgaven in de jaren 2005-2009.

Tabel 1. Uitgaven aan de zorg 2005-2009

	uitgaven zorg (miljard euro)	% BBP	per inwoner (euro, afgerond)
2005	68,5	13,2	4.200
2007	74,1	13,1	4.500
2008	79,2	13,3	4.800
2009	83,8	14,7	5.100

Het Centraal Plan Bureau (CPB) en de Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) hanteren andere cijfers voor de zorguitgaven dan het CBS. Zo rekent het OECD de uitgaven voor verpleeg- en verzorgingshuizen, de thuiszorg, gehandicaptenzorg, GGD, arbodiensten en kinderopvang voor een belangrijk deel niet mee en er zijn nog andere verschillen. Het BBP in 2007 was ongeveer 570 miljard. De uitgaven aan de zorg in ons land waren in 2007 volgens het CBS 74,1 miljard (13%), volgens het OECD 50,3 miljard (9%). Met

de OECD cijfers kunnen we de Nederlandse uitgaven voor zorg vergelijken met die van andere landen. De Verenigde Staten, Zwitserland, Frankrijk en Duitsland geven meer uit aan de zorg, met de VS als uitschieter (in 2007 bijna 16 procent), landen als Zweden, Noorwegen, Finland, Italië, Japan en het Verenigd Koninkrijk geven minder uit. Nederland ligt al jaren in de middenmoot.

Sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw zijn de zorguitgaven ongeveer verdubbeld (inflatie niet meegerekend). In die periode is de levensverwachting in ons land met meer dan zeven jaar toegenomen. Een belangrijk deel hiervan is te danken aan de gezondheidszorg, voor mannen is dit drie jaar, voor vrouwen zes jaar. De kwaliteit van leven is eveneens toegenomen, voor mannen vier jaar, vrouwen zes jaar. Nederlanders leven dus langer en brengen meer jaren in goede gezondheid door. Volgens de econoom Marc Pomp zijn de investeringen in de gezondheidszorg lonend: elke euro levert 1,30 euro op.[5] Hij meent wel dat er grenzen zijn aan wat de Nederlander in de toekomst voor de zorg wil betalen. Hij wil winst zoeken in het aanpakken van de doelmatigheid in de zorg.

De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg heeft een prognose gemaakt van de toeneming van de zorgkosten als percentage van het BBP in de komende decennia.[6] Aannemend dat de groei van het BBP twee procent per jaar is en de zorgkosten 4,6 procent per jaar toenemen zullen de zorgkosten in 2040 ruim 21 procent en in 2050 ruim 27 procent van het BBP bedragen. Dat de zorgkosten voortdurend zullen blijven toenemen wordt veroorzaakt door de nieuwe medische mogelijkheden (betere operatietechnieken, ontwikkelingen in de beeldvormende techniek, nieuwe geneesmiddelen), meer vraag (mensen willen alles wat mogelijk is) en uiteraard de vergrijzing. Voor mensen boven de zeventig jaar nemen de zorgkosten in sterke mate toe. In 2050 is naar verwachting een op de tien Nederlanders tachtigplusser.

Het is begrijpelijk dat opeenvolgende staatssecretarissen en ministers van Volksgezondheid zich hebben beijverd de oplopende kosten in de zorg af te remmen. In de loop der jaren heb ik vele beleidsmaatregelen langs zien komen. Altijd bezuinigingen, concentratie van bijzondere en dure verrichtingen in een beperkt aantal centra, budgettering van de ziekenhuizen, beperking van de honoraria van medisch specialisten, de introductie van marktwerking in de zorg en vele andere. Talrijke commissies hebben zich over deze problematiek gebogen, zeer vele publicaties zijn verschenen.

Veel aandacht kreeg indertijd het rapport van de commissie-Dunning. De commissie ontwikkelde de beroemde 'trechter van Dunning'. Voor opname in het voor ieder beschikbare basispakket van zorg moest alle zorg door een trechter met vier zeven, waarbij werd gelet op noodzakelijke zorg, werkzaamheid, doelmatigheid en eigen rekening en verantwoordelijkheid. De commissie vond dat een basispakket met de noodzakelijke zorg voor iedereen beschikbaar moest zijn. Uitgangspunten daarbij waren solidariteit en eigen verantwoordelijkheid. Keuzen waren onvermijdelijk en prioriteiten moesten worden gesteld. Bij de analyse van verantwoorde zorg moesten kaf en koren worden gescheiden. De commissie leek rantsoenering van zorg met als gevolg wachtlijsten te accepteren en vond dat bij invoering van nieuwe medische technologie niet alles wat kon ook moest.

Het rapport van de commissie-Dunning is met zeer gemengde gevoelens door de medische professie ontvangen. De gedachte dat de grenzen in de zorg toen op korte termijn zouden wor-

den bereikt, een gedachte die leefde in beleidskringen, werd door de ‘mensen aan het front’ volstrekt niet gedeeld. De commissie-Dunning doet nergens uitspraken hoe de keuzen dan in de praktijk gemaakt zullen worden. Noch op het niveau van de politiek (Tweede Kamer), noch op het niveau van instellingen (ziekenhuizen) zou men dergelijke keuzen kunnen en willen maken en voor de dokters zou het volstrekt onmogelijk zijn. Daarbij kwam het feit dat er financieel-economisch geen reden was waarom de bestedingen in de gezondheidszorg niet zouden mogen stijgen. Het advies van de commissie-Dunning was een rationeel advies op afstand achter het bureau opgesteld. De praktijk van handelen is vol emoties in een directe arts-patiëntrelatie.

We zijn nu twintig jaar verder. Zoals we hiervoor hebben gezien zijn de kosten van de gezondheidszorg elk jaar verder toegenomen. Ik zie om me heen tachtigplussers die na knie- en heupoperaties weer goed kunnen lopen en geen pijn meer hebben. Hun kwaliteit van leven is sterk verbeterd. Openhartchirurgie bij tachtigplussers komt regelmatig voor. De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg berekent dat wanneer in 2050 27,4 procent van het BBP wordt besteed aan de gezondheidszorg er veel geld zal overblijven voor overige welvaartsgroei. We zullen in de toekomst telkens afwegingen moeten maken hoeveel de gezondheidszorg ons waard is ten opzichte van andere uitgaven. Waarom zouden de kosten van de zorg niet verder mogen stijgen? Er kan op andere gebieden veel worden bezuinigd.

Uiteraard moeten we trachten de kosten van de gezondheidszorg, waar mogelijk, te beperken. De kosten worden voor een groot deel bepaald door de dokter, in de spreekkamer en aan het ziekbed. Het ligt voor de hand na te gaan of de doelmatigheid van het medisch handelen kan worden verbeterd. Doelmatigheid is het realiseren van eenzelfde kwaliteitsniveau met minder middelen dan wel het verbeteren van de kwaliteit met dezelfde middelen. Doelmatig werken betekent dus niet altijd goedkoper werken. De Raad voor de Gezondheidszorg en Zorg denkt dat het mogelijk moet zijn per jaar 0,5 procent doelmatiger te werken. Dat zou dan bij het uitgavenniveau van 2009 een besparing van ongeveer 400 miljoen euro per jaar opleveren.

Ruime investeringen in het medisch onderwijs en gezondheidsonderzoek zullen de kwaliteit van de zorg, ook het doelmatig medisch handelen, verbeteren en de ontwikkeling van de zorgkosten gunstig beïnvloeden. Nederland moet hier vergeleken met andere Europese landen een inhaalslag maken. De kost gaat voor de baat uit.

Henk K.A. Visser, emeritus hoogleraar kindergeneeskunde
Erasmus Universiteit Rotterdam,

Bronnen/noten

1. Fudenberg, H.H., The dollar benefits of biomedical research: a cost analysis, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1972; 79: 353-63.
2. Gibson, W.C., The cost of not doing medical research, *Journal of the American Medical Association* 244 (1980) 1817-1819.
3. Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid, *Een kosteninventarisatie van het Medisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nederland*. Achtergrondstudie nr. 3 (RAWB, november 1979), p 21.

4. Ellenbroek, S.P.H., G. van Ark, E.C. Klasen, Vergelijking van de uitgaven aan Gezondheidsonderzoek in 7 westerse landen: Nederland op de laatste plaats, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 146 (2002) 1369-1374; correctie *idem*, 1564.
5. Pomp, M., *Een beter Nederland, de gouden eieren van de gezondheidszorg* (Amsterdam: Balans 2010). Zie ook: www.nos.nl/artikel/156531-investeren-in-zorg-loont.html
6. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg, *Uitgavenbeheer in de gezondheidszorg*. publ. nr. 08/11 (Den Haag: RVZ, 2008). Met uitgebreide achtergrondstudies: *idem*, publ. nr. 08/12, 2008.

5.7 Kennis maken is ook kennis breken

‘Ik heb het altijd als mijn taak gezien om naar buiten te treden met wat het Herseninstituut gevonden had, om er heel open over te zijn. Dat heeft wel eens problemen gegeven, maar ik ben er niet mee opgehouden.’

Prof.dr. Dick Swaab was van 1978 tot 2010 verbonden aan het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek. Hij maakte dalen en toppen mee in zijn wisselwerking met de maatschappij. Het Herseninstituut werd in 1975 bijna opgeheven door de politiek. Op zijn ontdekking in 1990 dat de biologische klok bij homoseksuele mannen twee keer zo groot is als bij heteroseksuele mannen, volgde veel rumoer. Na zijn pensionering schreef hij het boek *Wij zijn ons brein*. Het werd een bestseller.

In uw boek beschrijft u zeer helder en duidelijk de laatste inzichten uit de hersenwetenschappen. Wat zijn zoal de reacties uit de samenleving? ‘Voor sommige mensen is het te duidelijk, want over ieder hoofdstuk is wel iemand ontstemd. De oorzaken van die boosheid zijn heel wisselend. De psychologen zeggen dat brein mag je hebben, maar de geest is van ons. Die brengen dus via de achterdeur weer het oude dualisme naar binnen. Dan natuurlijk de filosofen die vinden dat de vrije wil van hen is. De gesprekken met filosofen maken me duidelijk dat zij écht in een andere wereld leven. Ze zeggen dat wij de experimenten moeten doen en dat zij ze interpreteren, maar ze hebben niet de kennis van de neurowetenschappen om dat goed te doen. En hersenen en religie is natuurlijk ook een controversieel onderwerp. Ik moet zeggen dat juristen wel willen horen wat er bekend is. Ik heb bijvoorbeeld recent een verhaal gehouden voor honderd juristen in het Hof van Den Haag. Zij kregen te horen dat er andere manieren zijn om naar straffen te kijken. Want hoewel iedereen het erover eens is dat het strafrecht alleen geldt voor een gezond brein, hebben toch negentig procent van de jonge gevangenen psychiatrische afwijkingen. Wat ik verder probeer duidelijk te maken, is dat de politiek steeds met nieuwe straffen komt. De ene keer taakstraffen, en in deze periode juist vroeger en zwaarder straffen. Wat heel belangrijk is, zijn de bijwerkingen van straffen bijvoorbeeld bij pubers. Als die de bocht uitvliegen, omdat hun brein nou eenmaal zo anders werkt op hun leeftijd, en je sluit ze op met beroeps-criminelen, wat nog steeds gebeurt, dan leid je ze op in dat vak. Verder raad ik aan om een nieuw soort straf te testen, net als een nieuw medicijn. Je definieert

een groep en die verdeel je aselekt in tweeën. Je geeft per loting de individuen een oude of een nieuwe straf, en kijkt wat uiteindelijk de beste oplossing is.’

Hoe reageren juristen op een dergelijk studievoorstel? ‘Ze begrijpen het. Dat is voor mij een hoopgevend signaal, want momenteel ontbreekt een echt wetenschappelijke houding in de juridische faculteiten. Het zal nog wel een generatie duren voordat dat allemaal gaat veranderen. Het is wel nodig. Kijk eens naar de implicaties van het nieuwe gegeven dat de hersenen pas zo laat rijpen. De prefrontale cortex, die belangrijk is voor morele kaders en voor het beheersen van de impulsen, is pas zo rond het vierentwintigste jaar rijp, dus het geschreeuw om het volwassenrecht terug te brengen van achttien naar zestien jaar is fout, de leeftijd zou juist omhoog moeten, naar vierentwintig jaar.’

Wat heeft hersenonderzoek buiten het juridische kader nog meer te vertellen aan de maatschappij? ‘Bijvoorbeeld dat de hersenontwikkeling zo complex is dat ik helemaal niet verbaasd ben, dat het bij vijf tot tien procent van de kinderen niet goed gaat. Mentale retardatie en psychiatrische afwijkingen kunnen ieder gezin treffen, gewoon op basis van toeval. Daarvoor moeten we als maatschappij de verantwoordelijkheid nemen, en dat gebeurt op dit moment niet, integendeel de vangnetten worden allemaal afgebroken.’

Wel wrang dus, dat de maatschappij eerst het juiste denkraam had gezien in het licht van wetenschappelijke kennis, en nu daarvan afwijkt. ‘En ook al weet je hoe het zit, dat dringt zo ontstellend langzaam door in de maatschappij. Ik zeg al vanaf mijn inaugurele rede in 1979 dat roken, alcohol en geneesmiddelen schadelijk op de hersenontwikkeling van het kind in de baarmoeder inwerken. Maar nog steeds rookt acht procent van de vrouwen tijdens de zwangerschap, en drinkt een kwart zo af en toe alcohol. Dat terwijl sommige kinderen hier heel gevoelig voor zijn. Ik denk dat iedereen toch zo onderhand wel weet dat het schadelijk is, en toch...’

Wetenschappers hebben toch ook wel eens moeite om dingen te herkennen zolang het denkraam om het te herkennen er niet is? ‘Ja, je ziet wat je verwacht te zien, en daar hebben we zelfs als onderzoeker last van. Onder de microscoop bijvoorbeeld, op het moment dat je begrijpt hoe het zit, zie je het opeens, en dan vraag je je af, waarom heb ik dat niet eerder gezien?’

Volgens Kandel, Nobelprijswinnaar uit 2000 met onderzoek over het opslaan van herinneringen in het geheugen, was de vorige eeuw de eeuw van de biologie van het gen, en wordt dit de eeuw van de biologie van de geest en in het bijzonder het bewustzijn. Waar denkt u dat het naar toe gaat? ‘Ik denk dat het de eeuw van het brein wordt, en niet alleen maar van het bewustzijn. Het brein is zo complex en er zijn zoveel vragen. Het bewustzijn is voor mij een emergente eigenschap van een heel groot netwerk, waarin hersengebieden met elkaar communiceren. Dus hoe groter dat netwerk wordt, hoe meer bewustzijn er komt. Er wordt heel veel onbewust beslist, er wordt iets uitgevoerd, en tegelijkertijd wordt informatie naar de cortex gestuurd, en dan ontstaat pas het bewustzijn erover. Dus het bewustzijn loopt achter bij datgene wat je doet. Het is niet sturend.’

Wat is nodig om verder te komen met dit onderzoek, een volgend denkraam, een andere methode? ‘Het belangrijkste voor het hersenonderzoek is een multidisciplinaire aanpak. Omdat de disciplines zo complex zijn geworden, is het voor gedragswetenschappers heel moeilijk om de moleculaire biologie te volgen, en omgekeerd. En dat geldt voor alle betrokken disciplines. Het is dus belangrijk om de mensen met elkaar in gesprek te brengen. Wij zijn als Instituut

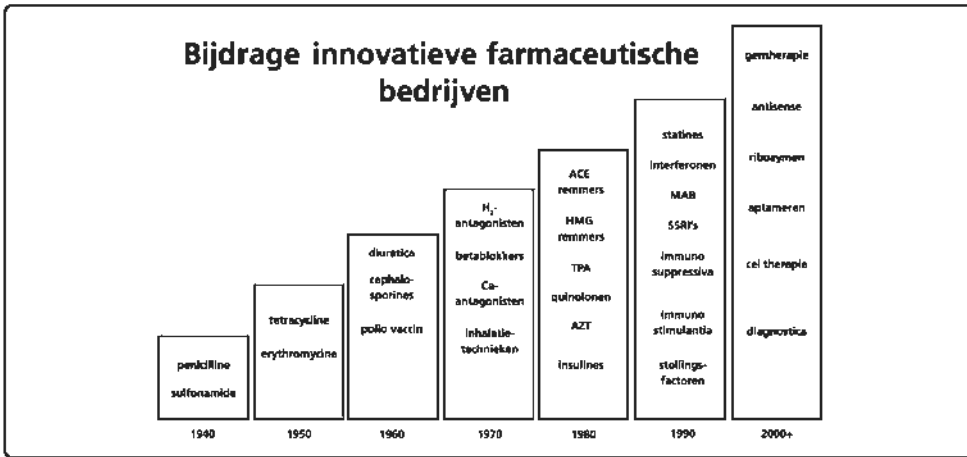
natuurlijk al heel lang multidisciplinair, en mijn punt voor de opleiding van AIO's is altijd geweest dat het onderwijs niet alleen gericht mocht zijn op dingen die ze voor hun promotie nodig hebben, maar juist ook op het leren uit disciplines die ze nog niet nodig hebben. Daardoor spreken ze later wel die taal, en kunnen ze de brug slaan.'

Wat vindt u van het motto 'kennis maken is ook kennis breken'? 'Helemaal mee eens. Een goed voorbeeld is de maakbaarheidshypothese uit de jaren zestig en zeventig. Die gaf aan de ene kant de zekerheid dat we allemaal konden worden wat we wilden, maar had als bijwerking dat als het misging de omgeving de schuld kreeg. Een moeder die koud was, kreeg een autistisch kind, en als ze wisselende boodschappen gaf, dan werd haar kind schizofreen. Dat was schadelijk. De maakbaarheidshypothese wordt zelfs toegepast op ziekteprocessen, zoals MS. Je moet er tegen vechten, en als de MS dan doorzet, zeggen ze eigen schuld, dikke bult, je hebt ook niet genoeg gevochten. Er moet dus meer en meer kennis afgebroken worden om het nieuwe te laten doordringen. Dat is in de natuur ook zo. Je kunt alleen maar lente krijgen als je daarvoor de winter hebt gehad en de afbraak van alles in de herfst. Die golfbewegingen zijn nodig.'

Anja Edwards van Muijen interviewt prof.dr. Dick Swaab

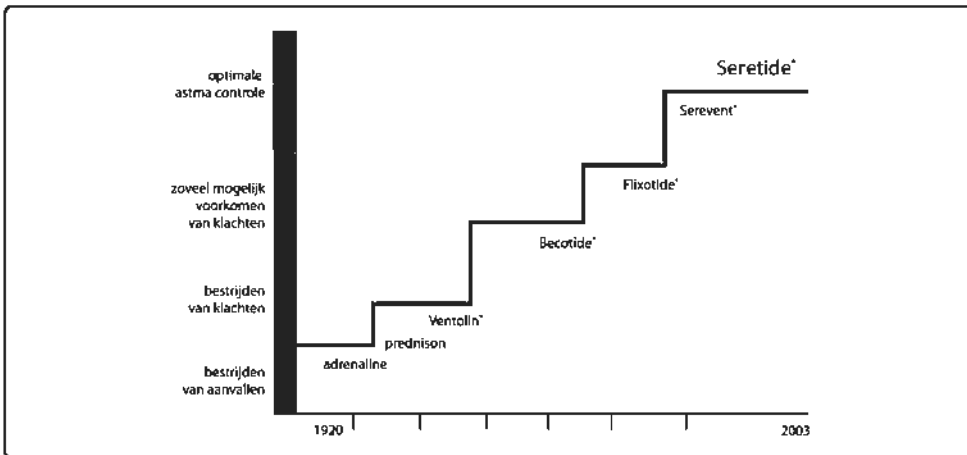
5.8 Do More, Feel Better, Live longer (advertorial)

Vanaf de jaren veertig van de vorige eeuw tot op vandaag hebben innovatieve farmaceutische bedrijven een bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de geneeskunde en aan de behandeling van ziekten. Elk decennium heeft zijn hoogtepunten gekend op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ook de toekomst is veelbelovend.



=Al in de tijd van de Egyptenaren waren middelen bekend die de luchtwegen verwijden. Voor luchtwegverwijding werd vanaf het begin van de vorige eeuw vaak adrenaline gebruikt. In de jaren zestig maakten patiënten kennis met meer selectieve middelen.

GlaxoSmithKline (GSK) is bij velen bekend door de ontwikkeling van geneesmiddelen voor astma en COPD.



Onderzoek en ontwikkeling (R&D) vormt de basis van onze onderneming en een goed gevulde pijplijn met nieuwe producten voor diverse indicaties hoort daarbij. Op dit moment beschikt GSK over dertig kandidaat-geneesmiddelen in de late fase van ontwikkeling. Daarvan zijn tien nieuwe moleculen en vaccins (new chemical entities of NCE's) sinds begin 2010 van start gegaan in klinische onderzoeksfase III. (Bron: GSK jaarverslag 2010)

Het bedrijf neemt in de R&D ook innovatieve behandelingen mee voor specifieke ziekten bij kleine groepen patiënten. Zo zijn onlangs Revolade®, Arzerra® en Trobalt® beschikbaar gekomen voor de behandeling van respectievelijk idiopathische trombocytopenische purpura, chronische lymfatische leukemie en refractaire epilepsie.



GSK heeft zichzelf verder ten doel gesteld om de beschikbaarheid van haar geneesmiddelen voor patiënten te vergroten, onafhankelijk van waar zij wonen en of zij het kunnen betalen. Er is een grote behoefte aan nieuwe en betere geneesmiddelen en vaccins voor een aantal verwaarloosde tropische ziekten. We hebben een lang commitment voor onderzoek en ontwikkeling op het gebied van ziekten in ontwikkelingslanden. Ons R&D portfolio omvat al projecten voor ondermeer: bacteriële meningitis, Ziekte van Chagas, chlamydia, dengue, HIV/AIDS, humane Afrikaanse trypanosomiasis, leishmaniasis, malaria en tuberculose.

(Bron: 2010 Corporate Social Responsibility Report)

Meer informatie over GSK's onderzoek en ontwikkeling:
www.gsk.com en www.gsk.com/responsibility



We are committed to improve the quality of human life by enabling people to do more, feel better and live longer

5.9 De waarde van observationeel onderzoek voor geneesmiddelfabrikanten *(advertorial)*

Observationeel onderzoek heeft de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. En dat is goed te begrijpen in het licht van een toenemende vraag naar en toenemende kosten van de gezondheidszorg.

Het doel van diverse geneesmiddelfabrikanten, waaronder Janssen, is helder: het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en aanvullende diensten die leiden tot verbeteringen in de gezondheidstoestand van de patiënt inclusief diens kwaliteit van leven. Patiënten moeten dankzij goede therapie kunnen deelnemen aan het sociale leven of bijvoorbeeld naar hun werk terugkeren. Bij voorkeur is er daarnaast sprake van een indirect positief effect op de naasten van de patiënt.

Vanuit macro-economisch perspectief is daarom zowel de therapeutische als de maatschappelijke meerwaarde van belang. Om die reden is het belangrijk dat therapieën tegen aanvaardbare kosten beschikbaar zijn zodat economische motieven er niet toe leiden dat een behandeling wordt uitgesteld of misschien zelfs niet ingezet. Een goede behandeling die therapeutische en maatschappelijke meerwaarde biedt, dient beschikbaar te zijn voor elke patiënt die daarvoor in aanmerking komt.

Maatschappelijke meerwaarde kan een bedrijf als Janssen echter alleen maar bieden in samenwerking met de andere partijen die betrokken zijn bij het zorgproces voor de patiënt. Een goed geneesmiddel alleen is hiervoor niet voldoende. Optimale toepassing daarvan, adequate ondersteunende diensten en goede inbedding in het zorgproces eromheen zijn zomaar enkele voorbeelden van factoren die bepalen of een aan een geneesmiddel bestede euro uiteindelijk een zo goed mogelijk bestede euro is.

Om hier goed inzicht in te krijgen, is observationeel onderzoek buitengewoon waardevol. Helaas zijn er echter nog wel eens misverstanden als het gaat om observationeel onderzoek bij farmacotherapie. Dat er in absolute zin verschillen kunnen optreden tussen effecten van geneesmiddelen die zijn gevonden in geselecteerde patiëntenpopulaties in klinische trials en de dagelijkse praktijk mag genoegzaam bekend worden verondersteld. Het is echter goed mogelijk dat dergelijke verschillen worden veroorzaakt door veel meer dan verschillen in patiëntenpopulaties. Denk bijvoorbeeld aan alternatieve doseringen van het middel, mate van (on)trouw aan het behandelingschema of het gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen. Het mooie is dat juist goed observationeel onderzoek dit alles in kaart brengt. Observationeel onderzoek bij farmacotherapie meet daarom niet (alleen) of een geneesmiddel in de praktijk doet wat ervan verwacht wordt, maar brengt het resultaat van het geheel aan geleverde zorg in kaart. Wat gemeten wordt, is eenvoudigweg de resultante van de gezamenlijke inspanning van eenieder die bij het zorgproces betrokken is. Observationeel onderzoek geeft goed zicht op 'best practices', die weer als voorbeeld voor anderen kunnen dienen, maar het laat ook zien waar er nog verbeteringen mogelijk zijn in de geleverde zorg. Dat kan te maken hebben met het geneesmiddel, bijvoorbeeld in geval van een ongemakkelijk doseringsschema of de onmogelijkheid om met een ander middel te combineren. Ook kan de wijze van inbedding in de zorg, bijvoorbeeld het geven van een poliklinische danwel klinische behandeling leiden tot verschillen

in uitkomst. Tenslotte is observationeel onderzoek een waardevol instrument om vast te stellen of conform richtlijnen wordt behandeld en brengt het redenen van afwijken in kaart.

Daarnaast kan observationeel onderzoek nog worden uitgebreid met het verstrekken van vragenlijsten aan patiënten die hun kwaliteit van leven in kaart brengen en antwoord geven op de vraag in hoeverre patiënten beroep dienen te doen op hulp van derden of bijvoorbeeld (sneller) terug kunnen keren naar hun werk. In dat geval is er sprake van een volledige inzage in de vraag of met de behandeling in kwestie maatschappelijke meerwaarde wordt geleverd. Dit benadrukt de verdere noodzaak tot samenwerking, immers voor het verstrekken van dergelijke lijsten is een goede logistiek vereist.

Kortom, observationeel onderzoek past bij de huidige tijdgeest waarin elke bestede euro alleen maar een goed bestede euro kan zijn en waarin transparantie troef is inzake de geleverde zorg door alle betrokken partijen. Het uitvoeren van dergelijk onderzoek en het verbinden van conclusies aan de resultaten is daarmee ook een gezamenlijke inspanning. Voor geneesmiddelfabrikanten is dit gegeven – en daarmee observationeel onderzoek – van groot belang. Dat ene geneesmiddel dat het uiteindelijk ‘haalt’ tot de markt is immers die ene uit duizenden andere die in het ontwikkelingsproces gestrand zijn in de pre-kliniek of fase I, II of zelfs III. Tijd, geld, intellect en passie hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van een zo optimaal mogelijk geneesmiddel. De vraag hoe goed dat geneesmiddel het in de praktijk doet, hangt uiteindelijk in grote mate af van de vraag in hoeverre het in de praktijk in het samenspel van actoren wordt toegepast.

Observationeel onderzoek biedt ons allen dan ook de gelegenheid naar de maatschappij te verantwoorden waar we met zijn allen voor betalen. Een van de meest recente voorbeelden is het PHAROS initiatief. Dit is een landelijke registratie van patiënten met hematologische maligniteiten, die volledig tot stand is gekomen als gevolg van samenwerking tussen de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), de Integrale Kankercentra, het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), de overheid, betrokken patiëntenorganisaties en farmaceutische bedrijven.

Over Janssen

Janssen is onderdeel van Johnson & Johnson en stelt zich tot doel de belangrijkste nog niet ingevulde medische behoeften van deze tijd aan te pakken en op te lossen op het gebied van oncologie, immunologie, neurowetenschappen, infectieziekten en cardiovasculaire- en metabole aandoeningen. De geschiedenis van Janssen (voorheen Janssen-Cilag en Janssen Pharmaceutica) loopt gelijk met die van haar oprichter: Dr. Paul Janssen. Twee jaar na zijn afstuderen als Doctor in de Geneeskunde sticht hij in 1953 Janssen Pharmaceutica. Zijn doel is om het leven van zijn patiënten te verbeteren door nieuwe en betere geneesmiddelen te ontwikkelen. Dit leidt heel snel tot resultaten. In 1955 lanceert hij zijn eerste molecuul en de doorbraak komt reeds in 1959 met de ontdekking van haloperidol. Daarna worden snel meerdere vestigingen van Janssen opgericht; eerst in Europa, daarna in de hele wereld. In 1961 wordt Janssen Pharmaceutica onderdeel van Johnson & Johnson om zo de wereldwijde beschikbaarheid van de geneesmiddelen mogelijk te maken.

Zowel in de eigen laboratoria als in allianties met externe wetenschappers en instituten gaat de zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen door. Dit leidt tot de ontdekking van vele relevante geneesmiddelen, waarvan er vier op de 'essential drug list' van de WHO staan.

Ook het huidige onderzoek van de firma bouwt verder op de R&D principes van Dr. Janssen. Gedreven door onze verbondenheid met patiënten blijft Janssen zoeken naar nieuwe oplossingen voor de gezondheidszorg om mensen in de hele wereld te helpen.

Michel van Agthoven
Richard Milek
Eliane Lauwers

Janssen-Cilag BV, Tilburg

Bronnen/noten

www.janssennederland.nl

www.janssenpharmaceutica.be/

Customer Service Centre: +31-800-242 42 42



5.10 Immunohematologie in ontwikkeling

Kenschets aan de hand van de onderzoekslijnen van prof.dr. Jon J. van Rood, Federaprijswinnaar in 1980

Patiënten bij wie de huid van het lichaam valt, en tien liter diarree per dag afscheiden. Een nieuwe ziekte? Nee, bijwerkingen van een nieuwe therapie eind jaren zeventig, de eerste beenmergtransplantaties, om leukemiepatiënten te genezen. ‘Het was in één woord vreselijk,’ zegt professor Jon van Rood, ‘in de eerste plaats voor de patiënten, maar ook voor de verpleging en alle anderen die erbij betrokken waren.’ Tevens was het voor Van Rood, toen internist, een drijfveer om bij de Bloedbank te blijven werken, en verklaart waarom hij twintig jaar na zijn pensionering nog volop in het onderzoek staat. Het gesprek vindt plaats in zijn werkkamer bij Eurodonor.



Littkens uit de begintijd: de onderzoekers, inclusief Van Rood, transplanteerden rondjes huid van de een naar de ander.

Terugkijkend constateert Van Rood dat hij meermalen een inzicht kreeg hoe iets werkt, terwijl hij daar op dat moment niet mee bezig was. Deze serendipiteit speelde een belangrijke rol in zijn wetenschapsleven. De eerste keer betrof het een niet-hemolytische transfusiereactie bij een net bevallen vrouw. Die observatie leidde tot de ontdekking van de weefsel- of Human Leukocyte Antigenen (HLA), waarmee de eerste beenmergtransplantatie in 1968 in Europa mogelijk werd.

‘Alleen,’ vertelt Van Rood, ‘verliepen die eerste transplantaties rampzalig. We hadden tien patiënten. Er overleefde er één, een Italiaan. Hij ging naar huis, werd door iedereen gezoend, kreeg longontsteking, en stierf ook.’ In de jaren erna werd het protocol voor beenmergtransplantaties continu verbeterd met steeds een iets beter resultaat. Ook leefden vele nierpatiënten langer dankzij een nieuwe nier. ‘Maar al spoedig werden we geconfronteerd met steeds meer patiënten die antistoffen hadden gevormd, zoals na bloedtransfusies of na zwangerschappen. De antistoffen in hun bloed reageerden met de cellen van de donornier met acute afstoting van het nieuwe orgaan als gevolg.’

Rond 1986 werd Van Rood voor de tweede keer met een onverwacht inzicht geconfronteerd. Hij stond achterin de zaal te luisteren naar voordrachten op het jaarlijkse bootcongres van de Nederlandse Transplantatievereniging. Twee promovendi hielden een praatje: Malice Lagaay en Frans Claas, zijn latere opvolger als hoogleraar. ‘Claas liet zien dat het mogelijk was bij die patiënten met antistoffen met een eenvoudige test aan te tonen tegen welke HLA-antigenen ze géén antilichamen hadden gevormd.’ Het verhaal van Lagaay ging over iets anders. ‘Als je een

bloedtransfusie geeft aan een niertransplantatiekandidaat en je zorgt ervoor dat één van de klasse 2-HLA-moleculen tussen donor en ontvanger identiek is, dan is de overlevingsduur na de niertransplantatie veel beter. Mij schoot opeens iets te binnen van dertig jaar geleden opgedane kennis.’ Een herinnering aan Ray Owen, dierenarts en werkzaam in Madison, Wisconsin.

‘In de jaren vijftig had Owen ontdekt dat kalveren tijdens de zwangerschap met elkaar bloed kunnen uitwisselen via de placenta. Ook tweelingen met twee verschillende vaders werden er niet ziek van. Medawar vond later iets dergelijks in muizen en kreeg daar in 1970 de Nobelprijs voor. Ray Owen had toen de Nobelprijs met Medawar moeten delen. Zijn reactie is voor mij altijd een wijze les geweest, Owen zei “Better not to get the Price than to get it, and people say behind your back ‘he shouldn’t have had it.’”

Intussen, rond 1956, liet Owen zien dat vrouwen die rhesus-negatief waren en een rhesus-positief kind kregen, minder antistoffen maakten wanneer de grootmoeder van het kind rhesus-positief was. Deze bevindingen spraken Van Rood toen wel aan, maar de tijd was nog niet rijp om ze toe te passen bij beenmergtransplantaties. Daarin werkte men verder aan bloedgroep- en HLA-genetica.

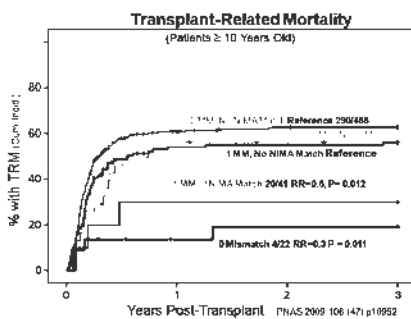


Van Rood: ‘Hier is mijn vrouw, die heeft het al 54 jaar met me uitgehouden, dáár hoor je een Nobelprijs voor te krijgen. [...] Mijn werk is mijn hobby. Ik heb een waanzinnig geluk gehad met de mensen om me heen. Met mijn vrouw en kinderen die goed gevonden hebben dat ik nog steeds achter mijn hobby aanloop, en met die mensen op het werk, die me corrigeerden wanneer ze vonden dat ik ongelijk had of me waarschuwden, dat ik uit moest kijken om niet te veel dingen tegelijk overhoop te halen.’

Dat veranderde tijdens het bootcongres: ‘Dat die patiënten van Claas die géén antistoffen hebben gevormd, kon misschien iets te maken hebben met de HLA-antigenen van hun moeder die ze niet overgeërfd hadden, de non-inherited maternal antigens (NIMA), maar waarmee ze tijdens de zwangerschap wel in aanraking zijn geweest. En bovendien, moeder en kind hebben natuurlijk ook één klasse2-HLA-molecuul gemeen.’

Deze verbinding van oude en nieuwe kennis leidde in 1988 tot een publicatie in *Science* (241:1815-7): ‘We hebben die bevinding opgeschreven met het oog op betere donorselectie voor niertransplantatie.’ In eerste instantie lukte dat niet, donornieren van de moeder deden het in de transplantatie even beroerd als die van de vader, maar het principe werkte wel bij broers en zusters die gemeenschappelijke NIMA hadden van de moeder. De nier wordt dan minder vaak afgestoten. Al weer bijna vijftientig jaar geleden stuitte Van Rood op deze herinnering aan Owen’s werk. Inmiddels is de rol van NIMA duidelijker en ook zijn er IPA (inherited paternal antigens). Het begint in de zwangerschap. Door de navelstreng gaan niet alleen afbraakproducten en voedsel, maar ook cellen van de moeder naar het kind en van het kind naar de moeder. De cellen van het kind dragen de HLA-antigenen van de vader. De moeder herkent deze en ontwikkelt er immuniteit tegen en tegelijk regulatorcellen, die voorkómen dat de moeder het kind afstoot. De balans tussen immuun- en regulatorcellen bepaalt de succesvolle afloop van de zwangerschap. Ook het kind ontvangt tijdens de zwangerschap cellen van de moeder met, behalve de overgeërfde moederlijke antigenen, ook de niet-overgeërfde antigenen. Het kind herkent tijdens de zwangerschap die NIMA als vreemd, ontwikkelt er immuniteit tegen, die onmiddellijk onder controle wordt gehouden door regulatorcellen. ‘Zonder deze cellen zou de foetus de moeder afstoten en dat zou meteen het eind van de foetus betekenen.’

Een volgende stap in het zoeken naar het beste transplantaat voor patiënten met leukemie, was daarom het gebruik van navelstrengbloed in plaats van beenmerg. Navelstrengbloed is rijk aan bloedstamcellen én bevat zowel de cellen van de moeder als van het kind, wat het mogelijk



maakt om niet alleen op de HLA-weefselgroepen van de ontvanger en donor te matchen, maar ook op de IPA en/of NIMA van de donor. Enthousiast vertelt Van Rood: ‘Als je ervoor kan zorgen, dat een leukemiepatiënt getransplanteerd wordt met navelstrengbloed waarvan de vaderlijke HLA-antigenen gelijk zijn aan een gedeelte van de antigenen van de patiënt, dan vermindert de terugval drastisch van zestig naar twintig procent.’ Maar het stopt niet bij het matchen op IPA.

‘Eén mismatch met één NIMA-match, is bijna even goed als de nul mismatch, en twee HLA-mismatches gedragen zich mét een NIMA-match alsof er maar één mismatch is. Snapt u nu waarom ik nog werk?’

Hoeveel patiënten zouden beter geholpen kunnen worden als er ook op NIMA gematched zou worden? Van Rood rekende het samen met Van der Zanden van Europdonor door. Zij test-

ten de gegevens van ruim tweeduizend patiënten tegen de bijna zeventuizend navelstrengbloedeenheden die nu al in de database van Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) zitten. Elf procent bleek ideaal gematched navelstrengbloed te kunnen krijgen, waarbij alle zes HLA-antigenen identiek zijn. Wanneer men met identieke NIMA compenseerde voor gemismatchte HLA-antigenen dan wordt voor maar liefst tachtig procent een verbeterde prognose verwacht.

Van Rood: ‘Dit is gebaseerd op zeventuizend navelstrengbloedeenheden. Kan je nagaan hoeveel patiënten we kunnen helpen als er meer vrouwen navelstrengbloed doneren en we het geld krijgen om de moeders te typeren.’ Het wrange is dat net nu zoveel meer patiënten een stamceltransplaat met een goede uitkomst kunnen krijgen, de Nederlandse regering de geldkraan dichtdraait. Van Rood: ‘Europdonor, die samen met Sanquin, de Bloedtransfusieorganisatie, zowel de volwassen donoren als de navelstrengbloedeenheden aanlevert, zit in een kritieke fase, omdat de Nederlandse overheid dit soort nieuwe activiteiten niet meer financiert. Het is echt nodig dat meer mensen zich opgeven als donor en er meer donaties komen. Je zou kunnen denken, er zijn toch al twintig miljoen donoren in de wereld, maar die hebben niet de genetische samenstelling, die we hier in Nederland nodig hebben. En zelfs met die twintig miljoen donoren wereldwijd kunnen we twintig tot veertig procent van de patiënten niet aan een optimaal gematched stamceltransplantaat helpen. Met meer donoren kunnen we veel betere resultaten halen.’ Van Rood praat nog wat harder: ‘Dus laten we die mensen stikken, of doen we er wat aan? Ik kan daar erg driftig over worden... onbegrijpelijk.’

Verbeteren behandeling van leukemiepatiënten stagneert door geldtekort.

Een probleem is nog steeds dat getransplanteerden late bijwerkingen krijgen als kanker en hersenafwijkingen. Een kwart van de mensen die een stamceltransplantatie kreeg, is er na vijf tot tien jaar echt beroerd aan toe. Mogelijk kunnen ook hierin de inzichten in de rol van IPA- en NIMA-immuniteit en -regulatie van pas komen. ‘Veel immuno-suppressieve geneesmiddelen maken de regulatorcellen kapot, wat mogelijk een van de oorzaken kan zijn van late complicaties. Binnen de farmaceutische firma’s is veel meer informatie voorhanden over de effecten van geneesmiddelen op de immuunrespons dan universiteiten ooit kunnen verzamelen, dus we moeten dat samen uitzoeken. We moeten geneesmiddelen selecteren, die de balans tussen immuun- en regulatorcellen behouden. Een van de dingen die de FEDERA zou moeten doen, is dit soort uitdagingen op de agenda te zetten via een samenwerkingsverband met Farma.’

Nederlandse Vereniging van Hematologie (NVvH) – aangesloten bij de FMWV

Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI) – aangesloten bij de FMWV sinds 1964

5.11 Technologische revolutie vraagt om een andere biomedische wetenschapper

Het beoefenen van de biomedische wetenschap onderging een metamorfose in de laatste vijftig jaar. Ook het bijbehorende ambacht is veranderd en vraagt om een totaal ander profiel. De vacature voor toegewijde Einzelgänger is vervangen door die van de tijdelijke team player.

De wetenschapper anno 1960. In de begintijd van de FEDERA was de ideale wetenschapper een creatieve, hyperintelligente, autist. DSM-IV beschrijft hem als lijdend aan het syndroom van Asperger. Veronica's Big Bang Theory portretteert ze als wereldvreemde nerds. Ooit waren ze noodzakelijk voor het nauwkeurig en repetitief abstraheren van de wetenschappelijke hypothesen en data. Inmiddels zijn ze zeldzaam in het biomedisch onderzoek, want hun autistische talenten zijn overbodig en hebben schadelijke bijwerkingen.

Twee concurrerende soorten wetenschappers. Afhankelijk van de interesse deelde men wetenschappers in twee soorten in: fundamentele en toegepaste. Fundamentele zagen zich als echte wetenschappers zoekend naar de vraag achter de vraag, en reduceerden de verklaring naar een dieper niveau. De toegepaste wilden kennis en inzicht vertalen naar medisch nut, zoals diagnostiek of therapie. Experimentele middelen waren beperkt, en slechts enkele hypothesen konden worden gefalsificeerd. Commerciële inmenging was beperkt en werd door beide groepen wetenschappers argwanend bekeken. Geschoolde intuïtie moest zorgen voor de educated guess die leidde tot de meest zinvolle proef, de meest waarschijnlijke begaanbare route tot succes. Bij een foute voorspelling kon jaren van noeste arbeid op een papiertje worden samengepropt en met een welgemikte worp in de prullenbak worden gemikt. Bij een succesvolle voorspelling was het traject eenzaam experimenteel ploeteren vanuit het geselecteerde deel van de eigen hypothese. De wetenschapper deed zijn onderzoek als levenswerk, toegewijd en bereid het collectieve belang te ondersteunen. Vanuit deze arbeidsethos hadden ze veel enthousiasme voor pro Deo werk in belangenverenigingen.

Curiosity-driven research has been replaced by technology-driven research.

Big bang van de biomedische wetenschap. De geboorte van de biologische big bang werd ingeleid door de synergie tussen een aantal technologische vindingen. De vooruitgang van de celkweek tussen 1940 en 1950 was de geboorte van de celbiologie. In 1953 zorgde het decoderen van het DNA als drager van het erfelijk materiaal voor de genesis van de moleculaire biologie. De opkomst van de computers was exact getimed voor de digitale revolutie in informatieverwerking en nieuwe analyses.

Celbiologie. De celkweek verwierf onsterfelijkheid in de levenswetenschappen. Zij opende de weg naar snel en reductionistisch screenen van potentiële geneesmiddelen. Experimenten met

cellen gingen van kweekflessen naar platen met honderden reactievaatjes (wells). Virologen kweekten cellen in reactors van duizenden liters en produceerden hoge virus titers. Dit virus werd geïnactiveerd voor vaccins, om te beschermen tegen allerlei ernstige ziekten. Hybridoma's produceren monoklonale antilichamen. Antilichamen verrijkten als marker de pathologie en de immunologie, later werden ze ook nieuwe kostbare therapeutica. Celkweek effende ook het pad voor de moleculairbiologische revolutie die zou volgen. Cellen konden genetisch worden gemodificeerd met gekloneerde genen, waardoor het effect van de aan- of afwezigheid van een stukje DNA kan worden bestudeerd. Tegenwoordig kunnen wetenschappers (die) cellen laten uitgroeien tot complete dieren, desgewenst met weefselspecifieke expressie van het gerecombineerde gen. Met het voortschrijden van de jaren zijn de experimenten steeds technischer geworden en vragen ze meer specifieke knowhow. De ontwikkelingen gaan razendsnel, het bijhouden van de literatuur in de eigen kleine niche is inmiddels vrijwel onmogelijk. Specialisten worden hyperspecialisten en de generalist is de laatste der Mohikanen.

Moleculaire biologie. De geboorte van de moleculaire biologie begon met het ontwikkelen van de sequentie analyse in de jaren zeventig. De eerste decennia was het 'genen lezen' een tijdrovende zaak: om honderd DNA letters te lezen waren weken van verfijnde arbeid nodig. Het boek van de mens bevat miljarden letters, met deze snelheid zou het eeuwen duren om het te lezen. Echter nadat Mullis het licht zag tijdens een zonsondergang in het begin van de jaren tachtig, zou de biologie nooit meer hetzelfde zijn. De polymerase chain reaction (PCR), het herhaaldelijk kopiëren van DNA, luidde een nieuwe biologische era in.

Humane genoom project. Het vertrouwen in de biotechnologische vooruitgang was zo groot dat in 1989 het gezamenlijke en uitdagende initiatief werd genomen om het gehele humane genoom te sequensen. Dit zou meer dan een levenswerk voor een onderzoeksgroep zijn en vroeg dus om een geheel nieuwe aanpak van onderzoek: het consortium. Verschillende groepen werkten wereldwijd vanuit hun eigen specialisaties aan hetzelfde project. Die doelgerichte samenwerking werd verder geïntensiveerd door een commerciële concurrent die deze taak eerder wilde afronden. Technologische innovaties volgden elkaar in een rap tempo op. De revolutie in de moleculaire biologie doet sterk denken aan die van de computers in dezelfde tijd. In 2001 werden de draft van het humane genoom door beide groepen gepubliceerd. Het menselijke genoom had geen twee miljoen genen, zoals sommigen tevoren speculeerden, maar slechts vijftigduizend, vergelijkbaar met het aantal in eenvoudige levensvormen. De complexiteit van de mens zit niet in de genen, maar tussen de genen. Regulerende sequenties, zoals kleine RNA's, bepalen wanneer welk gen tot expressie komt, en coderen voor een extra dimensie in het humane genoom.

Revolutie van het vak. De publicatie van het menselijk genoom, met al zijn biomedische gevolgen, was echter een kleine verandering vergeleken met de verandering in het onderzoek zelf. Het nieuwe vak vroeg om een ander type wetenschapper. In de twintigste eeuw werkten wetenschappers in kleine groepen, toegewijd aan hun eigen, veelal concurrerende, hypothese. Uit de veelheid van ideeën kwamen enkele die leidden tot grote wetenschappelijke doorbraken.

Welke hypothese vrucht af zou werpen was vooraf onvoorspelbaar. Het creatief oplossingen zoeken en de flexibele uitvoering waren de belangrijkste ingrediënten. In deze kleine groepen kon het lumineuze idee van een enkeling goed worden uitgetest.

Consortia. In de eenentwintigste eeuw werken consortia van onderzoeksgroepen samen aan een gezamenlijk project, gedefinieerd op een hoger aggregatieniveau. Het consortium kiest grote uitdagingen, zoals het sequensen van het genoom, die de technologische mogelijkheden van een enkele onderzoeksgroep ver overstijgen. Ook de benodigde hoeveelheid geld en diversiteit aan technische specialisaties, kan alleen door een grote club bij elkaar worden gebracht. Een commerciële bijdrage is vaak onontbeerlijk, waardoor een cultuuromslag jegens commercie ontstond. Tegenwoordig brengt participatie door de (farmaceutische) industrie de groep aanzien. Het consortium maakt duidelijke afspraken over het technische doel van het project, de methode van aanpak en de voortgangsrapportage. Participerende laboratoria specialiseren zich in één hoogwaardige techniek. Innovaties verschuiven naar het niveau van technologische verbeteringen. Wetenschappelijke creativiteit gaat hierbij verloren. Groot voordeel is dat onderzoeksprojecten die voorheen eeuwen zouden duren, nu in enkele jaren kunnen worden uitgevoerd. Data-analyse per computer krijgt hierin een steeds grotere rol.

Omics. In de moleculaire biologie schieten de onderzoeksgebieden uit de grond als paddenstoelen. De sleuteltermen zijn ‘omics’ en ‘arrays’, beide kwantificeren data relatief tegenover een controlewaarde. Data kunnen zijn DNA, mRNA, microRNA, metabolieten, proteïnes en oligosacchariden. Het menselijke brein begrijpt een patroon van honderd verschillende genen niet, dus bio-informatici kwalificeren genen in groepen, zoals genfamilie, functie, pathway, etc. Miljoenen tot miljarden assays worden in high through put analyses automatisch uitgevoerd. Het team test simpelweg alle mogelijke hypothesen in die ene dimensie. Door meerdere arrays te combineren wordt enige biologische diepte aan het resultaat gegeven, veel meer details, maar veel minder tekening en inkleuring dan in het plaatje uit de vorige eeuw. Geautomatiseerde mathematische en statistische berekeningen worden complexer; methoden zoals neurale netwerken zijn een black box, waar ook de wetenschappers geen betekenis meer aan kunnen geven. Het begrip van science wordt steeds kleiner, ook bij de wetenschappers. Het spreekt voor zich dat ook de medische implicaties moeilijk te overzien zijn.

Personalized medicine. In de klassieke geneeskunde worden alle patiënten met een soort kanker in een bepaald (TNM) stadium bekeken in de klinische studie. Klinische studies bestaan uit vier fasen: (I) toxicologie; (II) mogelijke werkzaamheid zonder controle; (III) gerandomiseerde vergelijking met standaard medicatie voor klinisch bewijs en (IV) postmarketing analyse. Als in een fase III studie blijkt dat een middel een statistisch significante winst oplevert, wordt de therapie geregistreerd voor alle patiënten. Het maakt niet uit of een individuele patiënt voordeel of nadeel van de behandeling ondervindt. In de oncologie blijkt vaak dat de standaardtherapie een gunstig effect heeft op de overleving bij een kleine groep, bijvoorbeeld vijftien procent van de patiënten. De overige patiënten (85%) ondervinden alleen nadelige gevolgen van de behandeling, niet zelden door de bijwerkingen, en overlijden eerder. Het gemiddelde effect was dan

minimaal, bijvoorbeeld gemiddeld twee maanden winst, maar in een klinische trial met duizend patiënten, statistisch significant. Naast de verkwisting van geld, verbiedt ook de doctorseed de interventie bij die 85 procent, mits deze geïdentificeerd kunnen worden. Nieuwe biologische tools maken het mogelijk om op grond van moleculaire markers patiënten subpopulaties te definiëren die voordeel of juist nadeel hebben bij een bepaalde interventie. Het aantal patiënten per subpopulatie is vaak te klein voor grote en dure klinische fase III studies. Dit is echter ook niet nodig, omdat de patiënten die baat hebben bij een therapie doorgaans veel profijt hebben; zij veranderen immers het gemiddelde voor alle patiënten. Klinische fase III studies in de oncologie kunnen dan ook met tientallen patiënten per groep volstaan; vergelijkbaar met de bewijsvoering in dierproeven. Bijkomend voordeel is dat dan met dezelfde kosten en dezelfde energie veel meer antikankermiddelen kunnen worden getest, en dat ook meer gezocht wordt naar revolutionaire doorbraken, terwijl de winst van me too farmaca klinisch gezien niet relevant is. Fase II studies laten zien dat oncologische geneesmiddelen bestaan, die vaak niet in een fase III studie worden getest. Vanwege de te lage return on investment (medicijn levert te weinig winst op; het is te goedkoop).

De nieuwe wetenschapper. De solistische activiteit van vroeger is door technologie en hyper-specialisatie een groepsgebeuren geworden. De generalist van weleer wordt gemist, maar ook voor hem valt het niet mee om de bomen door het bos te zien. Het samenklonteren voor een project is een totaal ander fenomeen dat om een ander type werker vraagt. Geniale nerds schieten tekort op het gebied van communicatie en hun groter inzicht is overbodig gezien de kleine rol voor het genereren van hypothesen of ontwerpen van experimenten. Wetenschappelijke toewijding en gedrevenheid is van secundair belang; het team voert het project uit volgens haar afspraken. Belangenorganisaties, zoals de FEDERA en aangesloten verenigingen, vallen buiten de projectdoelen en hebben grote moeite om goede bestuurders te verwerven. Belangrijke eigenschappen voor een teamspeler zijn het goed kunnen samenwerken in een multidisciplinair team, sociaal gedrag is belangrijk. Niet zelden zijn dit vrouwen en zij zijn kwantitatief in opkomst in de biomedische wetenschap. Sinds midden jaren negentig is meer dan de helft van de biomedische promovendi vrouw. De samenstelling van teams is flexibel. Het leeuwendeel van het (experimentele) onderzoek gebeurt door mensen op tijdelijke contracten. Voor vele afdelingen zit de technologische knowhow in projectmedewerkers; als deze vertrokken zijn is de kennis ook weg.

De nieuwe wetenschap. Technologisch worden veel groepen eendimensionaal door de massaproductie van hetzelfde type data. Dat levert de grootste slagkracht op voor publicaties met een hoge impact factor en dus veel wetenschappelijk aanzien. Voor een zinnig verhaal zijn echter meerdere invalshoeken noodzakelijk, en dus werken de verschillende teams samen. Het onderzoek wordt niet meer gedreven door de inspiratie van het individu. Projectmatig werken geeft een gestage vooruitgang, maar de grote onvoorspelbare doorbraken, zoals antibiotica en chemotherapie, blijven uit. Het klinisch nut van deze nieuwe werkwijze moet nog worden bewezen. De kosten van de biomedische technologie zijn niet gering. Om miljoenen euro's te vergaren moeten wetenschappers samenwerken in grote consortia van wisselende samenstel-

ling. Subsidiegevers willen weten of het onderzoek bruikbaar is; de spin-off kan dit vaak zijn en onderzoekers labelen het dan als translationeel onderzoek. De wetenschap van de eenentwintigste eeuw houdt zich niet meer bezig met opstellen en falsificeren van hypothesen. De technologie bepaalt de mogelijkheden en daarmee de agenda. De vraagstelling van fundamentele en toegepaste medische wetenschap is terzijde geschoven. De belangrijkste drijfveer is niet meer dat (wij denken dat) het interessant of nuttig is, maar dat het mogelijk is.

John J.L. Jacobs

Bronnen/noten

Characiejus, D., et al., 'First do no harm' and the importance of prediction in oncology, *The EPMA Journal* 1 (2010) 369-375.

Jacobs, J.J.L., et al., The Amiens Strategy: Small Phase III Trials for Clinically Relevant Progress in the War Against Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009) 3062-3063.

Stewart, D.J., R. Kurzrock, Cancer: the road to Amiens, *Journal of Clinical Oncology* 27 (2009) 328-333, 3062-3064.

5.12 Vergroten van de toegang tot kostbare innovatieve zorg

(advertorial op uitnodiging)

De Stichting Eerlijke Geneesmiddelen Voorziening (EGV) zet zich in voor de beschikbaarheid van innovatieve, noodzakelijke (kostbare) zorg voor patiënten in Nederland en onderneemt de volgende stappen indien de toegang tot effectieve zorg in de knel komt.

De Stichting EGV:

- voert gezamenlijke acties met patiëntenorganisaties, beroepsverenigingen en koepelorganisaties;
- voert intensief overleg met veldpartijen waaronder de overheid omtrent de toegankelijkheid van zorg;
- organiseert congressen omtrent de toegang tot zorg (Dure Diagnostiek, oktober 2011);
- monitort de toegang tot zorg voor patiënten, www.monitorgeneesmiddelen.nl, en
- fungeert als expertisecentrum voor overige patiëntenorganisaties, beroepsverenigingen en koepels omtrent de aanspraak en toegankelijkheid tot innovatieve (dure) zorg.

De Stichting EGV pleegt overleg met alle veldpartijen in de zorg, zoals beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties, apothekerskoepels, en staat zij voor hen open.

Daarnaast voert de Stichting EGV een juridische Helpdesk voor patiënten en voorschrijvers met vragen of probleem over de vergoeding of verstrekking van kostbare geneesmiddelen.

Na een kosteloze melding vindt eveneens kosteloze bijstand plaats door een kundige juridisch medewerker of advocaat. Als dat noodzakelijk is, worden zelfs kosteloos gerechtelijke procedures gevoerd om de toegang tot zorg voor een patiënt(engroep) te waarborgen. Vanuit de Helpdesk worden daarbij tevens problemen gesignaleerd die mogelijk een bredere aanpak behoeven.

www.stichtingegv.nl

www.monitorgeneesmiddelen.nl

Tel: 010-480 09 42



5.13 Dries Querido (1912-2001) door FEDERA-bril gezien anno 2011: twee zielen in een borst

Hommage van Coebergh aan een biomedisch wetenschapper vanwege zijn veelzijdige bijdrage aan de infrastructuur voor medisch-wetenschappelijk onderwijs en opleidingen in Nederland, sinds 1959.

Bij de opheldering van de geschiedenis van de FEDERA via de archieven onder het motto 'De Agenda van de onderzoeker' kwamen diverse prominente wetenschappers bovendrijven zoals FEDERA-prijswinnaars, maar ook zij die overwegend ondersteunend, structurerend, beleid beïnvloedend en zelfs bepalend werkzaam waren, niet zonder meer in FEDERA-verband, maar in allerlei hoedanigheden, vaak wel in de nabijheid van Den Haag waar het beheer over 'onze' schatkist huist. Een van de belangrijkste ontwikkelingen is dan dat het aantal medische faculteiten en academische ziekenhuizen na de Tweede Wereldoorlog is verdubbeld. In de jaren vijftig kreeg Nederland een echte kenniseconomie. Mijn leermeester Dries Querido (wiens endocrinologische werk m.b.t. schildklierpathologie en jodiumgebrek hier buiten beschouwing blijft) speelde een belangrijke rol bij (de totstandkoming van) achtereenvolgens:

1. Een speciale naar hem genoemde honoreringsregeling (Querido toelage) voor schaarse academische specialisten (sinds 1960) om hun uittocht tegen te gaan naar de toentertijd snel groeiende hoeveelheid perifere ziekenhuizen waar eveneens forse schaarste heerste, maar de honoreringen zeer veel hoger lagen.
2. Benadrukking van de bijzondere betekenis van Universitaire Medische Centra via een groot aantal Memoranda aan diverse ministers van Onderwijs en Wetenschappen en later Wetenschapsbeleid (sinds 1967). Het eerste dat natuurlijk ook de onderhavige Rotterdamse plannen onderbouwde werd in 1967 uitgebracht via de toen net beginnende Vereniging voor Medisch Wetenschappelijke Onderzoekers (VMWO) (zie Sectie 6.1). Het derde kwam uit in 1973. Regelmatig komt hierin terug de door Querido gehanteerde korte halfwaardetijd van medische kennis van ongeveer zes jaar en dus de noodzaak van 'education permanente', het onderwijs-continuüm en dus ook de noodzaak van onafhankelijke (regionale) bij- en nascholing.
3. De urgente realisatie van de Medische Faculteit Rotterdam en de academisering van Dijkzigt en later het Sophia Kinderziekenhuis, sinds 1965 (hij keerde overigens onvoldaan in 1972 terug in Leiden vanwege de grote weerstanden tegen bepaalde plannen.
4. Het op de agenda zetten van de regionale verbondenheid tussen universitaire medische centra via gezamenlijke opleidingen (van 1973 tot 1979) en het daarbij bevorderen van het belang van Boerhaavecursussen; hierbij keek hij vooral naar landen als Zweden en Canada, met name de provincie Ontario. Diverse publicaties werden uitgebracht in het kader van de OECD.



5. Het op geleide van een geruchtmakend artikel van Howard Hiatt in 1974 steeds meer benadrukken van het belang van klinisch vergelijkend uitkomstenonderzoek, met name geschraagd door zindelijk handelen, hetgeen onder meer uitmondde in de vertaling tezamen met Koos Lubsen van het toen geruchtmakende boek van Henrik Wulff *Rational Diagnosis and Treatment*. Hierna volgde rond 1985 het initiatief dat uitmondde in het bij NWO ondergebrachte SGO, stimuleringsprogramma klinisch-epidemiologisch observationeel onderzoek in vakgebieden als reumatologie, revalidatie en psychiatrie in diverse Academische Ziekenhuizen. Dit zorgde ook voor de opbloei van nieuwe multidisciplinaire kennisdomeinen als Medische Besliskunde en Medical Technology Assessment. De totstandkoming van het SGO programma was eigenlijk uniek, omdat dit gebeurde in tijd van grote bezuinigingen (Taakverdeling en Concentratie)

Uit een in 1990 verschenen boek ontlene we nog het volgende: Dries Querido studeerde geneeskunde in Amsterdam en was sinds 1948 hoogleraar Inwendige Geneeskunde in het bijzonder de Endocrinologie in Leiden. Tussen zijn afstuderen in 1935 deed hij onderzoek naar de werking van vitamines en hormonen, aanvankelijk bij de biochemicus prof.dr. B.C. Jansen in Amsterdam, sinds 1937 bij de farmacoloog prof.dr. S. de Jongh in Leiden. Ook doorliep hij bijzondere stages in het Instituut Pasteur in Parijs en via de Rockefeller Foundation in de Verenigde Staten. Tijdens de oorlog verbleef hij in de kampen van Westerbork en Theresiënstadt, vanwaar hij ernstig verzwakt terugkeerde. Spoedig hierna kreeg hij contact met Engelse wetenschappers vanwege het kunnen maken van penicilline en werkte hij enkele jaren een dag per week bij/voor de Gist fabriek in Delft (wereldmarktleider geworden) aan de succesvolle ontwikkeling en vroege toepassing van penicilline.

Kampervaring

Querido sprak zelden over zijn kampervaring anders dan dat hij zo goed had leren vegen; dit veranderde niet toen in Leiden in de jaren zeventig volop concentratiekampslachtofferstormen waaiden vanwege zijn collega Bastiaans.

Tijdens zijn succesvolle tijd in Leiden trok met name een expeditie in 1960 naar Nieuw-Guinea de aandacht. Hier werd op antropologisch-epidemiologische-endocrinologische wijze endemisch cretinisme opgespoord en behandeld met jodiuminjecties bestudeerd bij de Papoea's. Dit heeft zijn verdere kijk op onderzoek (translationele epidemiologie zouden we nu zeggen) ingrijpend bepaald.

Nadat hij al geruime tijd in de aandacht stond van Haagse kringen vanwege zijn heilig vuur voor academische medische centra werd hij in 1965 'dus' gevraagd om met enige spoed de Medische Faculteit Rotterdam (MFR) te helpen vormgeven. Uiteindelijk ging die in 1969 van start onder hoge tijdsdruk vanwege het schreeuwend tekort aan artsen. In de nieuwe faculteit had Querido een sterke nadruk gelegd op modern onderwijs (een gezamenlijke bibliotheek en een onderwijscentrum met zelfstudiemogelijkheden) geschraagd door fundamenteel, klinisch en populatie-onderzoek. Niet alleen kwam menig hoogleraar uit Leiden, ook werden

er diverse ‘teruggehaald’ uit de Verenigde Staten (toen ongewoon). Speciaal te noemen is de modern opgezette afdeling Cardiologie in het Thoraxcentrum, achteraf gezien op het hoogtepunt van de epidemie van hart- en vaatziekten, die ook nauw optrok met de GGD. Dezelfde GGD werkt nog steeds samen met de huidige afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg vooral op het gebied van infectieziekten. Verder ontstond er een later beroemd geworden afdeling Epidemiologie (die achtereenvolgens de bevolkingsonderzoeken in Zoetermeer, Ommoord (ouderen) en Generation R (zwangeren, zuigelingen, kinderen) opzette en het merendeel van de huidige hoogleraren Epidemiologie voortbracht. Uiteraard was er ook een grote afdeling Endocrinologie en ontstonden er stevige afdelingen Genetica en Immunologie uit een veelzijdige afdeling Celbiologie. Daarnaast was er nauwe samenwerking ontstaan met het Sophia Kinderziekenhuis. In 2002 ontstond hieruit het Erasmus MC als grootste UMC.

Overigens had Querido in het kader van de stichting van de Medische Faculteit weinig bemoeienis met de – toevallig ook – in 1965 geopende Dr. Daniël den Hoed Kliniek (bij het Zuiderziekenhuis) voor patiënten met reuma en kanker. Hierin was ook opgenomen het uit het Eudokia ziekenhuis verplaatste Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut. Daniël en RRTI zouden medio jaren negentig fuseren met het AZR en de MFR.

Querido & Coebergh

Coebergh werkte intensief samen met Querido van 1973 tot 1979, vlak na Coeberghs artsexamen, in verband met de in 1976 gestrandte nieuwbouwplannen van het Academisch Ziekenhuis Leiden, waarmee Querido toen vooral strategisch bezig was na beëindiging van zijn Rotterdamse avontuur. Hij bracht mij in contact met vele beleidsmakers, in 1976 een (grote) stage bij McKinsey (die zich ook sinds 1972 over het ministerie van Onderwijs en Wetenschappen hadden ontfermd omdat dit de hele rijksbegroting in 2000 zou opslokken). Hij adviseerde mij rond 1978 een opleiding te volgen in de Epidemiologie (in Rotterdam via Lubsen en de nog door hem aangestelde Valkenburg). Tot vlak voor zijn dood in 2001 was er (on)regelmatig intensief contact over medisch-wetenschapsbeleid, het SGO-programma waarin hij het grote belang van klinisch onderzoek had verankerd, en uiteindelijk over briljant door Vorderman uitgevoerd epidemiologisch onderzoek dat een duidelijke relatie legde tussen het vóórkomen van Beri Beri bij meer dan zes maanden geïnterneerde gevangenen en de rijstvoorziening in de bijna zestig gevangenis op Java in 1897. Volgens Querido die herhaaldelijk teruggreep op zijn moeizame doch succesvolle onderzoek naar cretinisme in Nieuw-Guinea in 1960, had Vorderman eigenlijk de Nobelprijs voor Geneeskunde moeten krijgen in plaats van Eijkman voor zijn proeven met slechts kippen.

Al met al waren er voor mij twee Querido's: de endocrinoloog die heel precies te werk ging, vooral met de schildklier en de kneepjes van het wetenschappelijk vak verstond, bochten kon afsnijden via de diverse onderzoekingen, maar ook de strateeg die in grote lijnen de contouren schetste van de ontwikkelingen in de geneeskunde en die de schier oneindige kennisontwikkeling wilde structureren ten dienste van onderwijs, onderzoeksfaciliteiten, infrastructuren (zouden we tegenwoordig zeggen) en de klinische zorg. De strateeg in hem raakte als het ware ook slaags met de veel opportunistischer opererende endocrinoloog. In de loop van zijn leven vond hij de klinische en epidemiologische invalshoek steeds belangrijker en zette zich zelfs af tegen de bij laboratoriumgeleerden heersende gedachte dat ‘de’ kennis bij hen vandaan kwam.

Ik durf de stelling aan dat het klinisch onderzoek in Nederland heel veel aan hem te danken heeft, niet alleen in Rotterdam of Leiden.

Dr. J.W.W. Coebergh (1946), sociaal-geneeskundige-epidemioloog
Afd Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC Rotterdam en Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven.

Bronnen/noten

1. Boerhaave Commissie, *Regionalization of Health Services and the role of medical education* (Leiden: Boerhaave Commissie, 1976).
2. Hiatt, H., Protecting the medical commons: who is responsible? *New England Journal of Medicine* 293 (1974) 235-241.
3. Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen, *Co-operation of Health Care and education at regional level. Problems, responsibilities and cost allocation. National Seminar in the Netherlands, 5th, 6th, 7th April 1978* (OECD, 1978).
4. Querido, Andries, *De binnenkant van de geneeskunde: een autobiografie*. Opgetekend in samenwerking met Jacky Bax en Ruud Overdijk (Amsterdam: Meulenhoff, 1990).
5. VMWO 1967; zie ook Sectie 6.1
6. Werkgroep Planning Medisch Wetenschappelijk Onderwijs, *Memorandum III: enkele aspecten van de samenhang tussen de gezondheidszorgstructuur en het medisch wetenschappelijk onderwijs* (Den Haag: Staatsuitgeverij, 1973).
7. Wulff, H.R., *Principes van klinisch denken en handelen*. Nederlandse bewerking van prof.dr. A. Querido en dr. J. Lubsen (Houten: Bohn Scheltema Holkema, 1980).