

Medische zorg: een bodemloze kostenput of een eindeloze innovatiebron?

Diesrede ter gelegenheid van de 30^{ste} Dies Natalis op 13 januari 2006

Prof.dr. Y.M. Pinto – Hoogleraar Cardiologie, in het bijzonder Moleculair Hartfalen

Dames en Heren,

Achter mij ziet U de foto van een vrouw, of beter gezegd van een meisje. Dit is een schokkende foto, niet door de foto zelf maar door de context. Dit meisje is ten tijde van het nemen van de foto 14 jaar, maar zoals U ziet oogt zij hoogbejaard. Zij heeft op deze jeugdige leeftijd zeer veel kenmerken van een hoogbejaarde: aderverkalking, haaruitval, en hartproblemen. Dat zij op deze zo jeugdige leeftijd reeds een dergelijk verouderd voorkomen heeft komt door een aandoening die progeria heet: premature veroudering. Dit meisje is niet oud geworden, 15 jaar. Althans, als we het met de kalender meten. Want U hoeft geen arts te zijn om te zien dat dit meisje hoogbejaard is geworden en U zult onmiddellijk aannemen dat zij oud, en der dagen moe is gestorven. Haar lichaam heeft tragischerwijze het leven in een veel te snel tempo verbruikt: zij is biologisch zeker 4x zo snel verouderd.

Wij vieren vandaag de dertigste verjaardag van de Universiteit Maastricht, de jongste Universiteit van ons land. Het 6^e lustrum, met de daarbij stilletjes vergleden adolescentie is een mooi moment om onze academische rijping te vieren door in diezelfde academische traditie een aantal vragen te stellen. De academie is een van de weinige plekken waar de maatschappij investeert om oude en nieuwe kennis in te zetten teneinde nieuwe, ongebruikelijke en prikkelende concepten te formuleren en geheel andere manieren om tegen een maatschappelijk probleem aan te kijken. Ofwel, het is de plaats die wij samen hebben ingericht om onszelf continue uit te dagen en te vernieuwen. Van de Academie mag, nee moet worden verwacht dat nieuwsgierigheid en de drang om tot de kern te komen de samenleving geheel oorspronkelijke inzichten geeft en voor dilemma's plaatst. Mijn inleiding was zo bedoeld en dit dramatische ziektebeeld zal ongetwijfeld vele vragen bij U doen opdoemen. Welk biologisch fenomeen veroorzaakt een dergelijke dramatische veroudering? Wat is veroudering eigenlijk? Waarom staat hier een cardioloog te praten over veroudering? Wil hij nu zeggen dat de Universiteit Maastricht al in 30 jaar hoogbejaard is geworden?

Het belangrijkste punt dat ik met dit ziektebeeld wil maken is dat veroudering zich niet veel aantrekt van de tijd: de biologische klok tikt op geheel andere wijze dan de atoomklok.

Ik wil veroudering en het onderzoek ernaar ook geven als voorbeeld. Als voorbeeld van de implicaties van biomedische innovatie. Ik wil U duidelijk maken dat onze huidige medische technologie halfbakken is: we zien een enorme technologische vlucht met tegelijkertijd een intellectuele verschraling, ontacademisering. Het huidige imago van de gezondheidszorg is die van kostenpost, terwijl de gezondheidszorg en medische technologie een bron van innovatie kán en moet zijn. De huidige benadering van stijgende kosten kleedt de geneeskunde intellectueel verder uit, en zal na een aanvankelijke geringe besparing de kosten explosief doen toenemen.

Ik wil U laten zien dat de enige manier om op *langere* termijn de kosten in de gezondheidszorg te beheersen, paradoxaal genoeg ligt in basaal wetenschappelijk onderzoek. Duur en weinig toegepast. Maar de enige manier om uiteindelijk goedkoper uit te zijn. Ik begin met het voorbeeld, veroudering, en kom dan op deze stelling terug.

Het moleculaire mechanisme van premature veroudering

Een belangrijke, recente doorbraak is dat de genetische oorzaak van de getoonde vorm van progeria, premature veroudering, is opgehelderd. Premature veroudering zoals bij het meisje dat ik toonde wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor lamine A/C (Eriksson et al, 2003). Zoals U weet kent het menselijk genoom, het erfelijk materiaal, ongeveer dertigduizend genen, die ieder de code bevatten voor minstens één eiwit, eiwitten die in samenspel het gehele organisme vormen. Miljarden tekens coderen op die manier samen voor een geheel mens. Dit meisje is in 15 jaar hoogbejaard geworden doordat 1 van die miljarden tekens een fout bevat: een mutatie. De fout is zodanig dat het eiwit dat lamine A/C heet niet werkzaam is. Het moge duidelijk zijn dat als een verlies van één eiwit dergelijke desastreuze consequenties heeft, het eiwit waar het om gaat waarschijnlijk cruciaal is om te snelle veroudering te voorkomen. Lamine A/C is een eiwit dat aan de binnenkant van de celkern stevigheid aan die celkern geeft, maar veel meer functies moet hebben die we nu allemaal nog niet begrijpen. De voorlopige conclusie is dat de celkern lamine A/C hard nodig heeft om te voorkomen dat cellen en weefsels te snel verouderen. Maar hoé lamine A/C veroudering tegengaat, is nog onbegrepen. Het begrijpen van de rol van lamine A/C zou mede antwoord kunnen geven op de vraag waarom we verouderen, en wat daaraan te doen valt. Het zou een idee kunnen geven over de biologische klok, die tikt in elke celkern. Goed luisteren naar de celkern kan wellicht inzicht geven in het tikken van de biologische klok, en waarom deze nu weer sneller, dan weer wat rustiger tikt.

Een snel verouderend hart

Hoe komt een cardioloog nu terecht bij dit probleem? We hebben in Maastricht één van de drie nationale centra op het gebied van cardiogenetica: het bestuderen en behandelen van patiënten bij wie een hartziekte in de familie overerft. U moet zich voorstellen dat dit zeer vaak om erg bedreigende problemen gaat. Met grote regelmaat zien wij daar families waar iemand veel te jong plots overleden is, en een tijdje later een broer of neef eveneens jong plotseling overlijdt. U kunt zich voorstellen dat op zo'n moment de hele familie zich afvraagt of zij nu zelf ook niet lang meer te leven hebben, en hoe dat te achterhalen valt. Jaren geleden zag ik een man in wiens familie een -op dat moment- mysterieuze hartziekte huisde. Het hart was bij veel familieleden ernstig ziek, en helaas stierven er verschillende aan het hart. Na genetisch spoorwerk ontdekten we de genetische mutatie: een fout in het lamine A/C gen. Deze ontdekking zorgde er voor dat we bij familieleden die geen afwijkingen aan het hart lieten zien, we al in ieder geval kunnen vaststellen of ze de fout in het erfelijk materiaal bij zich dragen, of niet, en of ze dus nauwlettend in de gaten moeten worden gehouden of gerustgesteld kunnen worden.

Eén van mijn Aio's, Jop van Berlo, heeft onderzoek gedaan naar erfelijke vormen van hartfalen. Hartfalen is een veel voorkomend probleem waarbij de functie van de hartspier tekort schiet en patiënten kortademig zijn bij de geringste inspanning. Dit is meestal het gevolg van chronische overbelasting zoals door hoge bloeddruk, of een hartinfarct, maar kan ook zomaar iemand treffen. Als hartfalen zonder andere oorzaak optreedt is het vaak een erfelijke vorm waarbij familieleden een kans van 50% lopen op hartfalen. Jop van Berlo heeft uitgezocht welke genetische afwijking het vaakst voorkomt bij zo'n erfelijke vorm van hartfalen. Het bleek dat in de meeste families waarin hartfalen erfelijk is, een mutatie in lamine A/C wordt gevonden (v Berlo et al, 2005). Terecht is dan de vraag waarom deze mensen met een lamine A/C mutatie niet progeria krijgen, zoals het getoonde patiëntje, maar juist een ander probleem, hartfalen. We zien inderdaad dat mutaties in ditzelfde gen ogenschijnlijk verschillende aandoeningen kunnen geven, van versnelde veroudering tot hartfalen, maar ook geheel andere ziektes.

Ik denk dat die ziektes allemaal minder verschillen dan op het eerste gezicht zo lijkt: misschien zijn het allemaal varianten op hetzelfde thema: versnelde veroudering. Mijn hypothese is dan ook dat het hartfalen bij patiënten met een dergelijke afwijking ontstaat doordat het hart te snel verouderd. Dat betekent dat de buitenkant er misschien nog wel patent uit ziet, laat ik zeggen dat de patiënt er niet veel ouder uitziet dan de kalenderleeftijd, maar dat in het hart de biologische klok te snel loopt.

De hypothese dat een hart van iemand met een lamine A/C mutatie veel sneller verouderd, voorspelt dat deze mensen op jonge leeftijd overlijden, aan een hartprobleem. Helaas is dat inderdaad het geval: ook al hebben deze patiënten geen progeria, zij worden gemiddeld niet ouder dan 46 jaar. Het opvallende is dat deze mensen plots overlijden, waarbij we het vermoeden kregen dat ze vaak aan een dodelijke ritmestoornis ten prooi vielen: iets wat bij 'hoogbejaarde harten' nog wel eens voorkomt. Vanuit een landelijke werkgroep in samenwerking met een groep uit Frankrijk hebben we bij 19 patiënten daarom een defibrillator geïmplantéerd: een klein apparaatje dat onder de huid wordt ingebracht en dat van binnenuit het hartritme continu bewaakt: bij potentieel dodelijke ritmestoornissen behandelt dit apparaatje een ritmestoornis met een stroomstoot. Tot onze eigen verbazing is bij 8 van de 19 patiënten al binnen twee jaar het leven gered door dit apparaatje. We denken nu dat deze patiënten zijn gered omdat hun hart al jong een dodelijke ritmestoornis opliep. Het is wellicht te snel verouderd: een patiënt van 40 jaar met dit type lamine A/C mutatie draagt een hart in zich dat biologisch 80 jaar is. Zonder het stellen van deze vragen en het gezamenlijk komen tot een nieuwe behandeling waren 8 van de 19 mutatie dragers overleden. Dat is een indrukwekkend resultaat dat de behandeling van deze patiënten ingrijpend verandert, dat we dit jaar publiceren in het toonaangevende New England Journal of Medicine (Meune et al, 2006). Dit verandert de behandeling voor de familie die ik zo-even besprak. Familieleden bij wie we de mutatie vinden komen daarmee al vrij snel in aanmerking om een dergelijk apparaatje, de inwendige defibrillator, te krijgen.

Implicaties voor de geneeskunde: meet de biologische klok

Niet lang geleden zag ik een meneer van 68 jaar, die een korte tijd geleden een groot hartinfarct had. Hij had nu ernstig hartfalen, waardoor hij niet alleen in het dagelijks leven ernstig wordt beperkt, maar waardoor hij helaas een veel te grote kans heeft om binnen 5 jaar te overlijden. Verder was hij vitaal, en oogde jonger dan zijn paspoort aangaf. Toen hij de spreekkamer verliet besepte ik mij dat als hij een paar jaar jonger was geweest, we wellicht een harttransplantatie hadden overwogen, maar hij is daar helaas te oud voor. De vraag is natuurlijk of hij daar écht te oud voor is, of dat zijn nieren, bloedvaten zo weinig zijn verouderd dat hij met een harttransplantatie nog twintig prima jaren voor de boeg zou hebben.

Bovenstaande laat zien wat vele dokters al lang weten: de kalenderleeftijd is een slechte maat om de biologische leeftijd aan af te meten. Toch worden er geen harttransplantaties gedaan bij patiënten boven de pakweg 65, en voor grote operaties bij iemand boven de 80 of zelfs 90 deinst menig chirurg terecht terug. Maar als iemand er biologisch een stuk jonger uitziet wordt de beslissing al veel lastiger. De beslissing of iemand wel of niet een grote operatie moet ondergaan, is afhankelijk van een uitgebreid en gedegen onderzoek. Wij geven miljoenen

per jaar uit om die beslissing verstandig te nemen. Maar voor één van de belangrijkste factoren, de mate van ouderdom, vertrouwen we nog steeds op de meest klassieke techniek: de kalender. Dat dit niet juist is weten de meeste artsen, dus zij nemen een subjectieve inschatting mee van de biologische leeftijd: hoe vitaal is iemand. De vreemde situatie doet zich nu voor dat als ik een patiënt wil laten opereren, ik mijn collega's moet overtuigen door met dure technieken gedetailleerde informatie over de exacte toestand van het hart en de bloedvaten. Dit is vaak een snapshot, een zeer gedetailleerd maar uiterst tijdelijk beeld. Een belangrijke bijkomende factor om te beslissen of er een ingrijpende behandeling volgt is de biologische leeftijd: we vragen ons dagelijks af hoe vitaal iemand is, hoeveel 'reserve' lijkt er te zijn? Als ik op het heilig oog meen dat een patiënt biologisch te oud, of juist onverwacht vitaal is, word ik plotseling op mijn woord geloofd. Hoe komt het dat wij geen objectieve maat hanteren voor de biologische leeftijd van een mens of van een orgaan. Sterker nog, er lijkt geen behoefte te zijn om die biologische leeftijd vast te stellen. Er zijn geen grote onderzoeksprogramma's die gericht zijn op het luisteren naar het getik van de moleculaire klok.

Laat ik de implicaties illustreren met een gedachte-experiment. Neem Hans. Stel nu dat ik de *biologische* leeftijd van het hart van Hans zou kunnen vaststellen, uitgedrukt in jaren. Hans is 30 jaar, rookt en heeft hoge bloeddruk. De moleculaire klok geeft aan dat het hart al 60 is. Ik weet dus meteen dat zijn moleculaire klok twee keer zo snel loopt als de kalender. Even uitgaand van een maximum van honderd, nog 40 kalenderjaren, twee keer zo snel afgelegd dus nog 20 jaar te gaan, de biologische klok voorspelt dat Hans de 50 haalt, geen leuk nieuws. Normaalgesproken zou ik Hans adviseren te stoppen met roken, wellicht iets tegen hoge bloeddruk geven. En dan maar hopen. Hopen dat dát genoeg is om hem tachtig te laten worden. Maar of dat is gelukt weet ik pas na 50 jaar slikken, zonder intussen te kunnen inschatten of mijn preventie effectief is.

Maar als ik de snelheid van veroudering kan meten, na zeg twee-drie jaar, kan ik het tempo van zijn biologische klok inschatten. Als zijn biologische klok nu wat minder snel tikt, dan kan ik hem feliciteren: de ingreep heeft de snelheid van zijn moleculaire klok doen afnemen en zijn hart zal langer meegaan. Dit kan een andere geneeskunde introduceren: het testen van het effect van verschillende diëten of medicijnen op de snelheid van cellulaire veroudering.

Een belangrijk effect zal zijn dat we anders gaan beslissen of een therapie werkt of juist niet. Dat heeft sterk te maken met het feit dat we nu overstappen van de curatieve geneeskunde, naar de preventieve geneeskunde. Daar waar artsen zijn opgeleid om het probleem te behandelen als het zich voordoet, is er de laatste jaren een enorme verschuiving naar het onderzoek van risicofactoren en naar preventie. Risicofactoren die een inschatting geven van de kans op een

toekomstig probleem. Daar waar ik nog ben opgeleid met het adagium dat je de patiënt behandelt en niet een laboratoriumwaarde, ontstaan nu complete vakgebieden die tot doel hebben om parameters van risico meten (cholesterol, bloeddruk, genetische afwijkingen) en vaak volledig symptomloze mensen te behandelen. Mijn vrouw wordt vasculair geneeskundige en die doet niet anders: mensen met groot risico op vaatproblemen al vroegtijdig behandelen. Zoals ik al aanhaalde laat ons eigen onderzoek zien dat het implanteren van dure apparaten bij patiënten puur op basis van een genetische laboratoriumtest effectief kan zijn. Dat speelt in veel disciplines: op basis van een genetische test die een grote kans op borstkanker voorspelt, worden bij sommige vrouwen zelfs preventief borsten verwijderd. We gaan dus steeds meer risico's behandelen in plaats van wachten tot de ziekte zich openbaart. Natuurlijk, voorkomen is beter dan genezen. Alleen wil ik U laten zien dat onze manier om te voorkomen nog steeds middeleeuws is.

'Halfbakken Technologie'

Stel ik wil weten of het preventief verlagen van een hoog cholesterol, ook echt goed is voor de patiënt. Ik geef 100 patiënten een cholesterolverlager en 100 een placebo, niemand weet wie wat krijgt, en meet het cholesterol na een tijd. Dat is fraai gedaan. Kan ik het nu voorschrijven aan alle mensen met een te hoog cholesterol? In principe wel zou je zeggen, want hoe hoger het cholesterol, hoe meer hart- en vaatziekte. Maar het punt is dat een dergelijke associatie nog geen causaliteit bewijst: als mensen met platvoeten vaker een hartinfarct krijgen, betekent dat niet dat platvoeten de kans op een infarct verhogen. Het hebben van platvoeten kan geassocieerd zijn met overgewicht wat weer via andere zaken de kans op een hartinfarct vergroot. Een chirurgische correctie van de platvoeten zal de kans op een infarct dan ook niet verkleinen. Misschien is cholesterolverlaging ook wel cosmetisch, en is de patiënt blij gemaakt met een dode mus. Daarom moet bewezen worden dat de cholesterolverlager ook het aantal hartinfarcten doet dalen. Omdat bij 100 patiënten in een jaar of twee weinig mensen een hartinfarct krijgt, zal het onmogelijk zijn om dat in dezelfde groep aan te tonen. Om dit te bewijzen moeten er wel 10.000 mensen in het onderzoek. Allemaal mensen uit de hele wereld, van verschillend pluimage. Nu blijkt inderdaad dat in de groep die de cholesterolverlager kreeg, het aantal hartinfarcten mooi en significant is gedaald. Het middel werkt. Dus nu schrijf ik het ook voor, op basis van 'evidence'. Aan wie geef ik het middel? Ik weet niet wie er in de toekomst een infarct gaat krijgen dus ik geef het aan alle patiënten die lijken op de mensen die in het onderzoek hebben meegedaan. Dat is de groep waarin de werkzaamheid is bewezen. Het onderzoek heeft immers in een brede groep patiënten laten zien dat het middel *gemiddeld* genomen werkt. Bij welke specifieke patiënt het werkt is moeilijk te zeggen: dat kan een dergelijke onderzoeksopzet heel moeilijk beantwoorden.

U voelt al aan dat hier het probleem opdoemt dat er in belangrijke mate voor zorgt dat de gezondheidszorg duurder en duurder wordt.

De medicamenten worden ontwikkeld door de industrie en niet door de overheid, en de industrie ontwerpt dus de grootschalige patiënt-onderzoeken die bepalen of een middel werkt of niet. U merkt aan eerder genoemde voorbeeld dat voor de keuze aan wie het middel voor te schrijven, het essentieel is welk type patiënt aan het onderzoek mee heeft gedaan: deden alleen te dikke brildragende kantinejuffrouwen van 40 mee, of iedereen boven de 40, ongeacht andere kenmerken. Het is begrijpelijkerwijze onaantrekkelijk om elke subgroep apart te onderzoeken. Dus bij het onderzoek wordt zo min mogelijk geselecteerd zodat de groep die er echt plezier van heeft er altijd wel in zit. Om in zo'n potpourri van mensen en patiënten een effect van je medicijn te zien moeten er megagrote studies worden gedaan. Die beleven we nu dagelijks: de studies naar nieuwe medicijnen gebruiken gigantische patientenaantallen. Met als gevolg dat als de studie effectiviteit laat zien, de dokter het middel praktisch in het drinkwater kan kieperen: het werkt in die enorme groep, en het is moeilijk aan te wijzen hoe je de patiënten kan selecteren die echt baat hebben gehad. Het gevolg is dat we alles wat in een aantal studies als werkzaam is gezien, aan iedere Jan Piet en Klaas moeten voorschrijven, simpel omdat het in die grote brede groep is bewezen effectief te zijn. Met als gevolg gigantische stijging van kosten door een exploderend gebruik van geneesmiddelen. Met name geneesmiddelen die iets moeten voorkómen geef je veel, vaak en lang: zonder te weten of het optimaal is. Iedere patiënt met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten dient een cholesterolverlager te krijgen. Dat is een enorm deel van onze bevolking en die zullen het tientallen jaren slikken.

Het is de bekende analogie met maatwerk: de industrie levert pakken die best aardig zitten, en als we maar genoeg mensen zo'n pak aansmeren zit het bij een aantal als gegoten. Dit confectiewerk is echter toch nog duur, en het aantal pakken dat iedereen aangesmeerd wordt neemt alleen maar toe.

Een probleem voor elke minister van gezondheidszorg is hoe deze kosten te beheersen. De oplossing van de minister is invoelbaar: hij wil het pak goedkoper maken. Maar dat betekent dat de meeste nog steeds in een slecht zittend pak rondlopen. Ik denk dat we scherper moeten kijken wie er überhaupt een pak nodig heeft, en het dan op maat moeten maken.

Halfway technology ...by its nature, it is at the same time highly sophisticated and profoundly primitive....It is characteristic of this kind of technology that it costs an enormous amount of money and a continuous expansion of hospital facilities. It is when [doctors] lack a clear understanding of disease mechanisms, that the deficiencies of the health care system are most conspicuous. The only thing that can move medicine away from this level of technology is new information and the only imaginable source of this

information is research. The real high technology of medicine comes as the result of a genuine understanding of disease mechanisms and when it becomes available, it is relatively inexpensive, relatively simple and relatively easy to deliver". Thomas L. 1974

Lewis Thomas gaf hier al in 1974 een messcherpe analyse en ook voorspelling van ons huidige probleem in de gezondheidszorg: onze technologie is halfbakken en daardoor geavanceerd maar tegelijk diep primitief.

Stel mijn kinderdroom gaat in vervulling en we worden eindelijk bezocht door een buitenaardse super-intelligentie uit een voortgeschreden beschaving. Wij tonen vol trots onze geneeskunde. Wij laten zien dat wij ook niet op ons achterhoofd zijn gevallen: we zijn zover gekomen dat we gen-defecten kunnen opsporen die de kans op borstkanker sterk verhogen. En wij kunnen niets beters bieden dan een borstamputatie, als preventie, als een moderne medisch-technologische vrouwenbesnijdenis. Afschuw bij onze buitenaardse gast die zich afvraagt hoe een geavanceerde technologie toch in godsnaam in handen van dergelijk bruut opererende dokters heeft kunnen vallen.

In veel gebieden van de huidige geneeskunde past de definitie van Thomas: geavanceerd en tegelijk diep primitief. In mij eigen vak geldt hetzelfde. Ik vind een mutatie in lamine A/C en kan niet anders dan het implanteren van een apparaat van 100.000 euro. Opnieuw volgens de definitie van Thomas een duur en ziekenhuisfaciliteiten opslorpnde oplossing.

In al deze voorbeelden is de technologie halfbakken: er is een prachtig maar slechts gedeeltelijk inzicht, zodat voor de behandeling nog steeds naar primitieve middelen moet worden gegrepen.

Er is uiteindelijk op lange termijn maar één oplossing voor de stijgende kosten in de gezondheidszorg. De oplossing heet niet 'marktwerking' of 'verantwoording', maar het volwassen laten worden van halfbakken medische-technologie. Marktwerking en een wantrouwende overheid, gevoegd bij altijd op de loer liggende complicaties en gemiste diagnoses, induceren immers vooral dat we met nog meer wanhoop onze halfbakken technologie omarmen. Daar waar de hete adem van inspectie, bureaucraten en advocaten wordt gevoeld, wordt de dokter defensief, en zijn ingrijpen offensief. Ik voorspel dat het economische probleem daar alleen maar groter van wordt. In een land waar alle dokters ten prooi zijn gevallen aan marktwerking, taakstellende bezuinigingen, continue kwaliteitscontrole, zullen de artsen met een gezonde Willy Wortel mentaliteit snel verdwijnen. En juist deze dokters met uitvinderkwaliteiten zijn bij uitstek diegenen die we nodig hebben. We zijn de drang om uit te vinden, om zelf met oplossingen te komen kwijt geraakt. In plaats daarvan willen we het proces managen. Toen de geneeskundige opleiding nog sterk academisch van karakter was, werd jonge dokters duidelijk dat van ze mocht worden verwacht dat ze zélf nieuwe verassende oplossingen konden verzinnen. De jonge

Zwitserse arts Greuntzig bracht midden vorige eeuw zonder veel omhaal een cathetertje in, in een bloedvat in zijn eigen arm, en rende een paar trappen op naar de röntgenkamer om te ontdekken dat hij het slangetje naar zijn hart had geschoven. Daarmee legde hij de basis voor de hartcatheterisatie en Dotter behandeling zoals we die nu kennen. Zijn gedrag past natuurlijk niet in een marktbevuste, efficiënte vorm van geneeskunde, want daar moet men de creativiteit aan de bedrijfsleider laten, die elk jaar probeert om meer zorg voor nog minder geld te leveren. Waar vroeger artsen ook ontdekkers waren, een combinatie van dr Kildare en Willy Wortel, daar gaan artsen nu naar management cursussen, worden de Efteling ingestuurd om klantvriendelijkheid te leren en leren over wachtrij-theorieën. In de renaissance in Engeland, de tijd van Harvey zo rond 1600, duurde de gehele medische opleiding 14 jaar (Blakemore, 2005), waarbij er toch beduidend minder vakken te doceren viel dan nu. Ruim aandacht dus voor filosofie, natuurkunde en dergelijke. Er is sinds 1600 uiteraard oneindig veel meer te leren, en toch moet de opleiding geneeskunde korter en efficiënter, liefst binnen 5 jaar. We hebben daarmee de Willy Wortels gedesavoueed ten gunste van oom Dagobert. En oom Dagobert heeft veel geld, maar hij laat het maar weinig rollen en levert economisch ook niet zo gek veel op, terwijl Willy Wortel elke week de wereld verandert en moeiteloos patenten ophoest die weer geld kunnen genereren.

Er zijn vele gebieden in de gezondheidszorg waar een halfbakken technologie de medische zorg duur en onnodig gecompliceerd maakt. Investeer juist daar zodat in die gebieden echte volwassen technologie gerealiseerd wordt. Er zijn succesvolle voorbeelden. Het medicijn Gleevec was op voorhand ontworpen om gericht te zijn tegen de activiteit van één enkel eiwit waarvan was vastgesteld dat het bij zeer specifieke vormen van leukemie de oorzaak is (Savage, 2002). Gleevec heeft de behandeling van die vormen van leukemie gerevolutionariseerd, en de overleving spectaculair verbeterd. Het voldoet volledig aan de definitie van Thomas van een volwassen technologie: door een diep biologisch begrip is er een therapie die relatief goedkoop en eenvoudig is, en bovenal spectaculair effectief.

Waarom wordt de gezondheidszorg niet gezien als motor van innovatie?

Het is verbazingwekkend hoezeer de gezondheidszorg gezien wordt als Koos Kostenpost, onverzadigbaar geld verslindend en altijd hongerig naar meer. De landen waar de gezondheidszorg wel onderdeel uitmaakt van een florerende biomedische industrie, genereren steeds weer vernieuwing in de zorg. Steeds betere apparatuur, nieuwe medicijnen en betere behandelingsmethoden. Wij ontwikkelen veel van die methoden niet, maar als ze er eenmaal zijn verwachten patiënten terecht dat we ze wél toepassen, en daarmee sponsoren we andermans biomedische industrie. Dit levert een groot tekort op onze medische handelsbalans: veel van het nieuwe moeten we importeren uit elders florerende

biotechnologische gebieden, zoals de San Diego Bay area (Nature supplement, dec 2003). Stelt U zich eens voor dat de gezondheidszorg onder het ministerie van economische zaken zou vallen. Minister Brinkhorst zou verlekkerd kijken naar al die ziekenhuizen die de nieuwste snufjes in huis hebben, tezamen met hoog opgeleide professionals: elk ziekenhuis een broedplaats voor ideeën, innovatie en patenten. Maar Hoogervorst komt van de Wereldbank en die ziet vooral die gulzige Koos Kostenpost en wil daar nu eindelijk eens wat aan doen. Driewerf jammer. De gezondheidszorg zou een belangrijke motor kunnen, nee moeten zijn van de innovatie-economie, maar door het als kostenpost te behandelen wordt elke drang tot innoveren de sector ontnomen.

Nobelprijzen en patenten worden nooit achter het bureau van ministeries gegenereerd.

In mijn eigen vak is halfbakken technologie één van de grootste problemen, juist omdat we denken dat we fraaie volwassen medische technologie bedrijven. We gaan van de behandeling naar de preventie van hart- en vaatziekten maar moeten daarbij bij enorme hoeveelheden patiënten preventief meerdere tabletten voorschrijven om hart- en vaatziekten af te doen nemen. De bekende statines, cholesterolverlagers, zijn een voorbeeld van een therapie die op zeer grote schaal als preventie wordt ingezet. Door de grote schaal immens duur, maar zonder een individueel afgestemde behandeling. Het simpele feit dat wij niet weten welke patiënt nu echt baat zal hebben bij het preventieve arsenaal betekent per definitie dat we de ware biologie van de aandoening onvoldoende begrijpen. Zolang we geen beter en dieper biologisch begrip hebben zullen de kosten van het bestrijden van hart- en vaatziekten alleen maar oplopen. Want hoe minder kunde en inzicht des te grover het geschut. Het is vele malen goedkoper om je te wapenen tegen de terroristen van wie je weet waar ze zitten en wanneer ze toe willen slaan, dan de terreurorganisatie die je niet kent, waarvan je zelfs afvraagt of die nog wel bestaat.

We speelden laatst kinder-triviant, en de vraag voor mijn 10-jarige zoon was: “wat gebruikt een biologische boer NIET, bij het bestrijden van ongedierte”. Zijn antwoord was: “atoombommen”. Dat stond niet op het kaartje maar hebben wij goed gerekend.

Terwijl iedereen accepteert dat je de meeste middelen inzet om je vijand te leren kennen, schieten wij blind elke dag een atoombom af op onze cardiovasculaire tegenstander, zonder te weten waar die zich ophoudt en of die ons überhaupt bedreigt. Het werkt wel, maar is een dure en arbeidsintensieve methode.

Geachte toehoorders, mijn visie is dat er een nieuw tijdperk aanbreekt in de cardiovasculaire geneeskunde. We moeten de gebieden met halfbakken technologie innoveren om te komen tot een echte, volwassen technologie: echte kennis en echte kunde. Dat kan alleen door zwaar in te zetten op het verkennen en overschrijden van grenzen, niet gericht op toepassing, maar op begrip. Daar hebben we vele disciplines bij nodig, maar niet in het minst artsen met een

academische en op innovatie gerichte houding. We moeten de huidige beroepsopleiding intact laten, en dokters opleiden die het vak lege artis kunnen uitvoeren. Maar tegelijkertijd pleit ik er sterk voor dat we weer doctores genereren zoals die sinds de verlichting aan onze universiteiten werden opgeleid: de theoretisch gerichte artsen die de biologie van de zieke mens doorvoren, zonder dat het monster van toepasbaarheid en onmiddellijke relevantie in hun nek hijgt. Ik schat in dat met een serieuze inspanning, de *academische* geneeskundige instituten de biologische klok in verschillende cellen en weefsels kunnen doorgronden en deze meetbaar kunnen maken. Dat zal de ‘doctores’ in staat stellen om de cardiovasculaire aandoeningen zoals we die nu kennen opnieuw en geheel anders te definiëren. Te definiëren met gebruikmaking van cellulaire inzichten. Daarmee nemen we de volgende stap in de ontwikkeling van ons vak. Van een anatomische benadering in de 2^e eeuw, toen we de gedetailleerde anatomische beschrijvingen van Galenus hebben gebruikt om nieuwe verbanden te leggen, via de fysiologische revolutie toen Harvey in 1628 de samenhang in de bloedcirculatie ontdekte, en we apprecieerden dat het hart een onderdeel is van een groot geïntegreerd regelsysteem. Maar nu we meer kunnen voorspellen, schuift de geneeskunde steeds meer naar een vroege inschatting, en behandeling van mensen die nog niets mankeren. We gaan technischer worden en dienen de verworven moleculair biologische kennis in ons vak te integreren om ‘volwassen medische technologie’ te kunnen genereren. Dat kan niet met een ziekteleer die in de meeste gevallen meer dan honderd jaar oud is. Daarom is nu de tijd aangebroken voor een cellulaire benadering. Eén concreet voorbeeld heb ik U gegeven: als we de moleculaire basis van cellulaire veroudering zouden aanwenden in de kliniek, kunnen we al verschrikkelijk veel winnen: ik heb U geschetst dat we dan voor het eerst veel sneller en eenvoudiger de effecten van preventief handelen kunnen meten, daar waar we nu in het donker tasten en jaren patiënten behandelen zonder idee van het effect ervan. We zetten op dit moment atoombommen in om ongedierte te bestrijden. Zelfs mijn zoon van 10 weet dat dat irrationeel is. De cardiovasculaire halfbakken-technologie moet volwassen worden. En volwassen technologie is effectief, makkelijk te gebruiken en relatief goedkoop.

Daarmee ben ik terug bij het begin. We staan aan het begin van een prachtig jaar. De UM heeft de kalenderleeftijd van dertig jaar en wordt gezien als een broekje maar als ik naar prestaties kijk kan de UM zich meten met de oude en wijze instellingen van dit land. Mooier kan je het niet hebben: we verouderen maar worden alleen maar vitaler. Ik wens U hetzelfde toe.

Referenties

v Berlo JH, vd Kooi AJ, v Tintelen P, Duboc D, Bonne G, de Visser M, Pinto YM. Clinical characteristics of 299 carriers of lamin mutations. *J Mol Med* 2005, 83(1):79-83

Blakemore C. Harveian oration. In celebration of cerebation. *Lancet* 2005; 366:2035-2057

Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, Erdos MR, Robbins CM, Moses TY, Berglund P, Dutra A, Pak E, Durkin S, Csoka AB, Boehnke M, Glover TW, Collins FS. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003;423:293-8

Nature **426**, 689 (11 December 2003); doi:10.1038/426689

In just a few decades, San Diego has changed from a sleepy military town, known mainly for its great surfing beaches, into one of the fastest-growing high-tech centres in the world. Following hot on the heels of the more mature San Francisco Bay Area and Boston regions in the United States, and giving sites in Canada, Europe and Asia a run for their money, San Diego provides an interesting lesson in how a high-tech hub takes root and expands. In this Nature Outlook, we explore the factors that have shaped its success. The most important, and yet perhaps the most difficult for other regions to emulate, is San Diego's legendary 'brain trust'. The tradition of excellence at academic centres such as the University of California, San Diego, the Salk Institute for Biological Sciences and the Scripps Research Institute has provided a solid foundation for the start-up companies that have put San Diego on the map. For instance, information about cellular signalling pathways, painstakingly deduced by graduate students, postdocs and faculty members, has been used to develop drug targets.

Meune C, van Berlo JH, Laforet P, Bonne G; Pinto YM; Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *New Eng J Med*, 2005 in press

Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002;346:683-93.

Thomas L. 1974. The technology of medicine. In: *The Lives of a Cell*. New York, NY: Viking Press; 1974:31–36.