



K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

PERSONALIZED HEALTH. NIEUWE TECHNOLOGIEËN VOOR ZORG OP MAAT

Journalistiek verslag van een bijeenkomst door de KNAW en de Netherlands Academy of Technology and Innovation over gepersonaliseerde zorg op 26 november 2018, Amsterdam

door Mariette Huisjes

De droom van precisie

Beloften en uitdagingen van gepersonaliseerde geneeskunde

Zorg op maat, ofwel betere preventie, scherpere diagnoses en effectievere behandeling. Dat is de belofte van een geneeskunde die het individu als uitgangpunt neemt in plaats van gemiddelden uit grote patiëntengroepen. Maar om deze revolutie goed in te bedden, zijn systeemveranderingen nodig, en een verantwoorde omgang met de ethische risico's. De KNAW wijdde er op 26 november 2018 een symposium aan, samen met de Netherlands Academy of Technology and Innovation (AcTI).

De meeste geneeskunde is nu nog gebaseerd op grootschalig epidemiologisch onderzoek, maar het einde van dat tijdperk lijkt in zicht. Dankzij wetenschappelijke en technologische vooruitgang komen medische onderzoekers steeds dichterbij inzichten in wat voor één bepaald individu het beste werkt. Dat kan de gezondheidszorg drastisch verbeteren, want schieten met hagel leidt soms tot onnodige, niet effectieve of zelfs schadelijke behandelingen. Tijdens het vierde symposium dat de KNAW en de Netherlands Academy of Technology and Innovation op 26 november 2018 samen organiseerden, belichtten vier prominente sprekers enkele actuele vormen van gepersonaliseerde geneeskunde en de maatschappelijke en ethische aspecten daarvan. Voorzitter van de avond was Albert van den Berg, hoogleraar sensorsystemen voor biomedische en milieutoepassingen en wetenschappelijk directeur van het MESA+ instituut, Universiteit Twente.

Een routeplanner voor je gezondheid

Alain van Gool, hoogleraar Personalized Healthcare, Radboud University Medical Center

Alain van Gool is gespecialiseerd in moleculaire biomarkers: genen en eiwitten die hij de 'bouwstenen van het leven' noemt en die mede bepalen hoe een lichaam zich ontwikkelt en of het gezond blijft of ziek wordt. Inzicht in iemands unieke biomarkers geeft informatie over de ziekten waarop hij een verhoogde kans heeft. Die informatie deed bijvoorbeeld filmster Angelina Jolie besluiten haar beide borsten te laten afzetten, omdat ze een sterk verhoogde kans op borstkanker had. De ontwikkelingen in zijn vakgebied gaan razendsnel, aldus Van Gool. 'We kunnen de biomarkers steeds beter 'lezen' en steeds dieper het



genoom binnendringen. En dat tegen steeds lagere kosten. Voor duizend dollar heb je tegenwoordig iemands volledige DNA-set ontrafeld.' Van Gool's toekomstdroom is een datagedreven persoonlijke routeplanner voor je gezondheid: 'een soort lampjes in je dashboard, die je vertellen welke risico's je loopt en wat je moet doen om gezond te blijven'.

Maar zo ver is het nog niet. Helaas worden lang niet alle nieuwe wetenschappelijke inzichten en technologische mogelijkheden vertaald in geneeskundige innovaties. Een oorzaak daarvoor is de zogeheten datacrisis. Met de overweldigende hoeveelheden data die beschikbaar komen, wordt het steeds moeilijker om alle varianten daarin te duiden. Dat maakt het lastig om een persoonlijke dataset te kunnen vertalen naar een gepersonaliseerde therapie. Alleen een combinatie van 'deep learning' (een computer herkent zelf patronen in datasets), artificiële intelligentie en systeembioïologie (de wetenschap die het functioneren van cellen als systemen bestudeert) biedt een uitweg uit deze datacrisis. Een andere hindernis is de gebrekkige reproduceerbaarheid van biomedisch onderzoek, schetst Van Gool. Ongeveer de helft van het fundamentele onderzoek in de levenswetenschappen wordt niet bevestigd door herhaald onderzoek en draagt daardoor niet bij aan het opbouwen van een groeiende kennisbasis en de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden. Fouten bij de opzet, vooringenomenheid van de onderzoeker, een teveel aan biologische 'achtergrondruis' of een gebrek aan stimulans om baanbrekend onderzoek opnieuw uit te voeren worden genoemd als oorzaken. Nieuw op te zetten samenwerkingsverbanden die *best practices* voor het reproduceren van biomarkeronderzoek delen, kunnen bijdragen aan een oplossing. Van Gool pleit ervoor om als onderzoekers niet langer de focus te leggen op gezaghebbende wetenschappelijke publicaties, maar op het vertalen van onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen en behandelmethoden waar patiënten letterlijk en figuurlijk beter van worden.

Digitale tweeling voorspelt effect van operatie

Nico Verdonschot, hoogleraar Reconstructive and Regenerative Medicine aan de Radboud Universiteit en wetenschappelijk directeur Technisch Medisch Centrum, Universiteit Twente

Nico Verdonschot, van huis uit biomechanisch onderzoeker, benadert gepersonaliseerde geneeskunde niet vanuit het molecuul, maar vanuit de anatomie. Hij legt uit hoe het plaatsen van implantaten en prothesen lange tijd een kwestie van *trial and error* was. Later kwamen daar landelijke registers voor in de plaats, waardoor we weten dat sommigen tientallen jaren vrolijk rondhuppelen met hun kunstheup, terwijl het bij anderen al na enkele jaren misgaat. Om patiënten meer op maat en dus effectiever te kunnen helpen, is het nu mogelijk hun spierskeletstelsel te vatten in een computermodel. De patiënt gaat door de MRI-scanner en zijn lichaam kan digitaal worden nagebouwd: botten, spieren maar ook huid en vet. Sensoren leggen vast welke krachten worden uitgeoefend als hij bijvoorbeeld loopt, bukt of hurkt. Voorspellingen die gevalideerd worden door de suikeropname van spieren te registreren en dit model over het dynamische spierskeletmodel heen te leggen. Zo kunnen artsen precies onderzoeken wat het probleem is, en welk implantaat nodig is om dit te verhelpen.

Het Technisch Medisch Centrum van de Universiteit Twente en het Orthopaedic Research Laboratory van het Radboudumc lopen gezamenlijk voorop in het digitaliseren van spierskeletsystemen. Onlangs won het een internationale *grand challenge* in het voorspellen van hoe een individuele patiënt beweegt aan de hand van diens digitale tweeling. Dit is bijvoorbeeld zinvol als er beslissingen moeten worden genomen over operaties. Zo kun je uitrekenen wat de overblijvende functie bij een kankerpatiënt met een tumor in zijn dijbeen zal zijn als deze tumor en een deel van het spierweefsel worden verwijderd. Zullen de overblijvende spieren voldoende compenseren zodat de patiënt weer kan lopen? Of is dit niet het geval en is de patiënt beter af met een amputatie? En hoe snel zal het bot van een kankerpatiënt afbreken onder invloed van een daarin groeiende uitzaaiing? Verdonschot legt een database aan van zijn voorspellingen en die blijken in de praktijk goed te kloppen. Daarmee lijkt de tijd van *trial and error* voorbij. Nog een stap verder zet de wetenschap als anatomisch onderzoekers gaan samenwerken met neurologen. Zo kunnen ze aan hun spierskeletmodellen ook zenuwen toevoegen en sturing geven aan compensatieprocessen in het lichaam. Dit is zinvol bij revalidatie na bijvoorbeeld een hersenbloeding. Een robot die de patiënt helpt revalideren, weet dan precies wat hij moet doen. 'Iedereen is verschillend, dus



algemene protocollen werken niet altijd', concludeert Verdonschot. 'Door ze af te stemmen op iemands persoonlijke lichaamsbouw kunnen we betere zorg leveren.'

Medicatie bepalen op een chip

Paul Vulto, directeur en mede-oprichter van Mimetas, the Organ-on-a-Chip Company

Paul Vulto is ondernemer in een geavanceerde en veelbelovende vorm van gepersonaliseerde geneeskunde. Het Nederlandse pioniersbedrijf waarvan hij mede-oprichter is, heeft behalve in Leiden en Enschede vestigingen in de Verenigde Staten en Japan. Het is, naar Vulto zegt, marktleider, en werkt samen met alle grote farmaceutische bedrijven wereldwijd. Die wil het helpen de 'medicijnen voor de 21e eeuw' te maken.

Hoe gaan die medicijnen voor de 21-e eeuw er dan uitzien? Ziektes als alzheimer, diabetes en parkinson zijn veelvoorkomend én zeer complex, legt Vulto uit. Door de jaren heen ontwikkelen ze zich bij elke patiënt verschillend. De alzheimer van de één is dan een andere alzheimer dan die van de ander, en vereist ook een andere behandeling. Genetische modellen en biomarkers geven wel richting, maar vaak begrijp je dan toch nog niet hoe de ziekte werkt. Op dit probleem laat Mimetas een unieke technologie los. Het bootst lichamelijke processen na in het laboratorium. Niet in een gewoon petrischaaltje en ook niet in een muis, maar op een zogeheten OrganoPlate®. Deze bestaat uit 384 kleine petrischaaltjes, kan door een robot bediend worden en past onder elke microscoop. In de petrischaaltjes worden driedimensionale doorbloede celkweken van menselijk weefsel gestabiliseerd in een gel. Aan de onderkant van de OrganoPlate bootsen 96 microfluidische chips met kanaaltjes het vasculair systeem na. Ze zorgen ervoor dat er ook echt vloeistoffen door en langs de weefseltjes kunnen worden geleid. Zo kun je van bijvoorbeeld tumorcellen buiten het lichaam testen hoe ze reageren op verschillende typen chemotherapie. Nog steeds *trial and error* dus, maar dan buiten het lichaam op een chip, en zonder dat een kankerpatiënt er nodeloos ziek van wordt. Het experiment met de OrganoPlate levert een keurige dose-response curve op, waaruit het effect van verschillende stoffen in verschillende doseringen valt af te lezen. Niet alleen van chemotherapie, maar ook van immunotherapie, waarbij het lichaam wordt gestimuleerd om zelf kankercellen op te ruimen.

Medicijnselectie is nog maar het begin van de vele toepassingen van de OrganoPlate, belooft Vulto. En kankercellen zijn relatief makkelijk te onderzoeken, het 'laaghangend fruit', voordat meer complexe ziekten aan de beurt komen. De technologie is nog piepjong, maar binnenkort beginnen de eerste klinische testen. 'We geloven er echt in dat we het verschil kunnen maken.'

Ethisch meedenken

Dick Willems, hoogleraar medische ethiek, Universiteit van Amsterdam

Dick Willems, met een achtergrond in zowel geneeskunde als filosofie en ervaring in de huisartsenpraktijk, doet empirisch onderzoek naar ethische vragen die opkomen nu de gezondheidszorg een nieuwe wending lijkt te nemen. Áls dat zo is, want Willems legt in dit opzicht een gezonde scepsis aan de dag. 'Gepersonaliseerde geneeskunde wordt voorgesteld als een disruptieve technologie die de gezondheidszorg op haar kop zal zetten. En misschien is dat ook zo. Maar in de geschiedenis van de geneeskunde zijn er veel revoluties beloofd die altijd een belofte zijn gebleven.' Ook relateert Willems hoe 'persoonlijk' veel persoonlijke geneeskunde eigenlijk is. 'Echt *tailoren* doen we nog maar weinig. Vaak gaat het toch nog steeds om voorspellingen voor grote groepen die ergens een verhoogd of juist verlaagd risico op hebben. In kledingtermen gesproken lijkt dan meer op een keuze tussen small, medium en large dan op een maatpak.' Maar al is die nog lang niet op alle fronten gerealiseerd, de droom van precisie is de nieuwe droom van de geneeskunde.

Willems spreekt dan ook het liefst van precisiegeneeskunde in plaats van gepersonaliseerde geneeskunde. Dat soort geneeskunde vraagt om een herijking van noties over goede zorg, signaleert hij. Voor een rechtvaardige samenleving kun je het bijvoorbeeld belangrijk vinden dat iedereen dezelfde toegang heeft tot dezelfde kwaliteit zorg. Maar als straks geavanceerde vormen van precisiegeneeskunde tegen hoge prijzen worden aangeboden, staat die rechtvaardigheid onder druk. Ook kun je je afvragen van wie genetische data eigenlijk zijn, en hoe het zit met de privacy? En wat doet differentiatie naar risicoprofielen



met onze solidariteit? Als duidelijk is wie ziek zal worden en wie lang gezond zal blijven, blijven we dan toch allemaal dezelfde verzekeringspremie betalen? Of steekt er een vorm van genetische discriminatie of buitensluiting op? En wat als verhoogde risico's op een bepaalde ziekte blijken te correleren met etnische bevolkingsgroepen? Beïnvloedt dat hun positie op de arbeids- of huwelijksmarkt? Als we steeds beter weten wat iemands risicoprofiel is, komt er ook meer verantwoordelijkheid bij het individu zelf te liggen om met zijn eigen risico's verstandig om te gaan. Er kan er zelfs druk worden uitgeoefend: jij wéét dat je een verhoogde kans hebt op diabetes; waarom eet je dan toch taart in plaats van broccoli? Is dat soort druk een wenselijke ontwikkeling? Het zijn allemaal nieuwe vragen om bij stil te staan.

Dan zijn er de wensen van de patiënten zelf, die geen stem hebben in de voortrazende medisch-technologische ontwikkelingen. Hebben zij het recht op een onbezorgd leven, dus om níet te weten wat hun boven het hoofd hangt? En hebben zij het recht op hoop, door steeds nieuwe behandelingen uit te proberen? Het aloude, ietwat primitieve *trial and error* zal misschien verdwijnen, om plaatst te maken voor een meer trefzekere behandelwijze. Maar volgens Willems is niet iedereen daar blij mee. 'Samen blijven probere,n is ook een element van samen zorgen.' Willems breekt een lans voor klinische trials op basis van $n=1$, die dankzij met de huidige technologie makkelijker zijn uit te voeren. Reacties op behandelwijzen en geneesmiddelen moeten wat hem betreft niet als gemiddelden uit grote groepen worden gemeten, maar individueel, en aangevuld met de persoonlijke ervaringen van de patiënt. De huisarts zegt tegen haar patiënt (met die en die kenmerken) probeert u dit eens. Werkt het? De resultaten van al die kleine $n=1$ -experimenten leveren samen een schat aan informatie op. Die zou in één grote databank verzameld worden. Ook dat is een vorm van precisiegeneeskunde.

De zorg kan goedkoper, maar het gaat niet vanzelf

Discussie tussen de sprekers en het publiek

Maakt precisiegeneeskunde de zorg betaalbaarder, of alleen maar nog duurder? Die vraag leeft bij het publiek. Het panel is er vrij eenduidig over. Er zijn tal van manieren waarop gepersonaliseerde geneeskunde de zorgkosten kan drukken. Bijvoorbeeld door preventie. Met de eerder genoemde 'routeplanner voor je gezondheid' kun je hartaanvallen, hersenbloedingen of psychoses voorspellen, en dus voorkomen. Dat scheelt veel geld voor behandeling, revalidatie en arbeidsuitval. Nog een bezuinigingsoptie: als je beter kunt bepalen welke personen gevoelig zijn voor negatieve bijwerkingen van een geneesmiddel, en welke anderen daar geen last van hebben, dan kun je misschien oude, goedkope geneesmiddelen weer van stal halen, die uit de handel waren genomen omdat te veel (maar lang niet alle) mensen last hadden van de bijwerkingen. Nico Verdonschot stelt dat 'spierskeletproblemen' de hoogste kostenpost zijn in de gezondheidszorg. Dus als die dankzij maatwerk beter en sneller kunnen worden opgelost, drukt dit de kosten. En zorgverzekeraars zijn beter geïnformeerd over de werking van een behandeling. Daarmee kunnen ze geld voor onnodige behandelingen uitsparen.

Maar om de belofte van gepersonaliseerde of precisiegeneeskunde te verzilveren, zijn wel enkele systeemveranderingen nodig. Zo zouden patiënten dankzij nieuwe technologie vaker thuis op afstand kunnen worden behandeld. Maar voor ziekenhuizen is dit financieel onaantrekkelijk. Ze zouden het wel willen, maar worden nu afgerekend op de ziekenhuisbedden die ze vullen. Een perverse financiële prikkel volgens het sprekerspanel, die innovatie blokkeert. Iets dergelijks geldt voor medisch onderzoek. Replicatiestudies, of een database opbouwen met $n=1$ -experimentengegeven in de academische wereld geen status. Dat zou moeten veranderen. En ten slotte, benadrukken zowel het publiek als de sprekers, moet patiënten centraal staan, die van nu en die van morgen. Dus is het zaak men hen in gesprek te blijven over wat zij goede zorg vinden.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Mariette Huisjes (2018). Personalized Health. Nieuwe technologieën voor zorg op maat. Journalistiek verslag van een bijeenkomst door de KNAW en de ActI over gepersonaliseerde zorg op 26 november 2018, Amsterdam. Amsterdam, KNAW.