

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<https://hdl.handle.net/2066/216396>

Please be advised that this information was generated on 2021-09-28 and may be subject to change.

Zeldzame endocriene ziekten: vis unita fortior

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. AD HERMUS

afsc
heids-
rede

AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. AD HERMUS



Geneesmiddelen voor zeldzame hormoonziekten zijn steeds vaker niet leverbaar in Nederland. Zo waren er in de afgelopen jaren regelmatig tekorten aan bijnierhormonen, schildklierhormoon, mannelijk hormoon en fertiliteitshormonen. Belangrijke oorzaken daarvan zijn de verplaatsing van de genees-

middelenproductie naar lagelonenlanden en de irreal lage prijs van niet-patent geneesmiddelen in Nederland. Om dat tij te keren is samenwerking tussen patiënten en zorgverleners nodig. Een voorbeeld daarvan is BijnierNET, dat erin slaagde om samen met een Nederlandse medicijnfabrikant de medicijnen hydrocortison en fludrocortison als geregistreerde geneesmiddelen op de markt te brengen. Samenwerking is essentieel in de zorg voor patiënten met zeldzame (hormoon-)ziekten en daarin is in de afgelopen jaren al veel bereikt. Nederland telt thans 28 expertisecentra voor zeldzame endocriene ziekten, die samenwerken in het European Reference Network (ERN) Rare Endocrine Disorders. Radboudumc expertisecentrum zeldzame bijnierziekten is er een van.

Ad Hermus (Breda, 1955) studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit. Tijdens zijn opleiding tot internist-endocrinoloog deed hij onderzoek naar toepassing van corticotropin-releasing hormone in de diagnostiek, waarop hij in 1986 promoveerde. Zijn proefschrift werd bekroond met de Sandozprijs voor neuroendocrinologie. Als KNAW-onderzoeker onderzocht Hermus de effecten van cytokines op het endocriene systeem. Vanaf 1985 als endocrinoloog verbonden aan de afdeling Endocriene Ziekten van het Radboudumc, sinds 2000 als hoofd van de afdeling en hoogleraar Interne Geneeskunde.

Radboud Universiteit



ZELDZAME ENDOCRIENE ZIEKTEN: VIS UNITA FORTIOR

Zeldzame endocriene ziekten: vis unita fortior

Rede uitgesproken bij het afscheid van het ambt van hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder endocriene ziekten aan de Radboud Universiteit/Radboudumc op vrijdag 6 december 2019

door prof. dr. Ad Hermus

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Ad Hermus, Nijmegen, 2019

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

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Allereerst dank ik u dat u vanmiddag met zovelen hier gekomen bent. Ik heet u van harte welkom. De titel van de openbare les, waarmee ik vandaag, bijna 47 jaar nadat ik als student voor het eerst onze mooie campus betrad, afscheid neem van de Radboud Universiteit en het Radboudumc, is 'Zeldzame endocriene ziekten: vis unita fortior', ofwel 'Zeldzame endocriene ziekten: vereende kracht maakt sterker'. Alvorens van wal te steken, leg ik voor degenen die zich niet dagelijks bezighouden met endocriene ziekten enkele basisbegrippen uit.

Endocriene ziekten zijn ziekten die veroorzaakt worden door overmatige of onvoldoende hormoonwerking of door gezwellen in hormoonproducerende organen. Hormonen zijn chemische boodschappers die vanuit het orgaan waar zij geproduceerd worden via het bloed getransporteerd worden naar het orgaan waar zij hun werking uitoefenen. Zeldzame ziekten zijn ziekten die bij minder dan 1 op 2000 mensen voorkomen. Veel endocriene ziekten behoren tot de zeldzame ziekten. Vandaag zal ik het vooral over zeldzame bijnierziekten hebben.

De bijnieren zijn twee kleine orgaantjes, die vlak boven de nieren gelegen zijn, geheel gespecialiseerd in het afgeven van hormonen, zoals cortisol en aldosteron. Een belangrijke functie van cortisol is om het lichaam te helpen psychische of lichamelijke stress te overwinnen. Tijdens stressomstandigheden produceren de bijnieren aanzienlijk meer cortisol dan normaal. Aldosteron zorgt ervoor dat het zoutgehalte van het lichaam en de bloeddruk op peil blijven. Beide hormonen zijn van levensbelang; wanneer ze niet meer geproduceerd worden, leidt dat tot de dood.

ZIEKTE VAN ADDISON

Een voorbeeld van een zeldzame bijnierziekte is de ziekte van Addison. Er zijn in Nederland naar schatting ongeveer 2500 patiënten met deze ziekte. Bij deze ziekte produceren de bijnieren te weinig van de hormonen cortisol en aldosteron. De ziekte ontleent haar naam aan Thomas Addison, een internist verbonden aan Guy's Hospital in Londen, die in 1855 deze ziekte voor het eerst beschreef.

ONTWIKKELING VAN HYDROCORTISON EN FLUDROCORTISON ALS BEHANDELING VOOR DE ZIEKTE VAN ADDISON

In de tijd van Addison was er geen behandeling beschikbaar voor deze ziekte en stierven bijna alle patiënten hieraan. Pas in de jaren dertig van de vorige eeuw werden de bijnierschorshormonen geïsoleerd door Edward Kendall, verbonden aan de Mayo Clinic in Rochester, Verenigde Staten, en Tadeus Reichstein, afkomstig uit Zwitserland. Het bleek dat toediening van het bijnierschorshormoon cortison in staat was om de dood te voor-

komen bij proefdieren, die een dubbelzijdige bijnierverwijdering hadden ondergaan. Cortison was echter maar mondjesmaat beschikbaar, veruit onvoldoende om patiënten te kunnen behandelen.

Voor de ontwikkeling van cortison tot geneesmiddel was de Tweede Wereldoorlog cruciaal. Kort hiervoor had Hans Selye uit Montreal ontdekt dat toediening van bijnierschorshormonen als cortison ervoor zorgde dat proefdieren zuurstofgebrek beter overleefden. In het begin van de oorlog deed in de Verenigde Staten het gerucht de ronde dat op grote schaal runderbijnieren geïmporteerd werden uit Argentinië naar Duitsland en dat piloten van de Luftwaffe bijnierextracten toegediend kregen. Dit in de hoop dat ze beter bestand zouden zijn tegen zuurstofgebrek en daardoor op grote hoogte konden vliegen, onbereikbaar voor het afweergeschut van de geallieerden. Als reactie op dit overigens valse gerucht besloot de Amerikaanse overheid om research die moest leiden tot grootschalige productie van cortison te benoemen tot topprioriteit. Dit leidde tot een samenwerking tussen Mayo Clinic en Merck Pharmaceuticals en eind 1944 slaagde Merck erin om cortison te synthetiseren uit deoxycholzuur, afkomstig van ossengal. Echter pas in 1948 lukte het via een ingewikkeld, uit 37 stappen bestaand, syntheseproces om voldoende cortison te produceren om klinisch onderzoek te kunnen starten.

Niet patiënten met de ziekte van Addison, maar patiënten met reumatoïde artritis, werden als eerste behandeld met cortison. In 1938 had de reumatoloog Philip Hench, die ook aan de Mayo Clinic verbonden was, ontdekt dat patiënten met reumatoïde artritis minder last van hun gewrichten hadden wanneer zij geelzucht kregen. Zwangerschap, het doormaken van een infectie en het ondergaan van een operatie hadden hetzelfde positieve effect. Hench en Kendall postuleerden in 1941 dat onder deze omstandigheden in het lichaam een substantie X, een anti-reumatische substantie, geproduceerd werd en dat substantie X het pas ontdekte cortison was. Het was een op niets gebaseerde hypothese, die zeven jaar later zou leiden tot een, naar hedendaagse opvattingen, zeer dubieus experiment, dat niettemin een enorme doorbraak in de geneeskunde veroorzaakte.

Op 21 september 1948 ontving Mrs. G., een 29-jarige rolstoelgebonden vrouw met ernstige reumatoïde artritis haar eerste injectie cortison. Een wonder geschiedde: na vier dagen waren haar pijn en stijfheid geheel verdwenen en na één week kon ze weer zelfstandig urenlang winkelen. Nadat dit spectaculaire resultaat bevestigd was bij andere patiënten verscheen het nieuws spoedig op de voorpagina van de *New York Times*.

Twee jaar later ontvingen Kendall, Hench en Reichstein de Nobel Prize in Physiology or Medicine. Voor veel patiëntengroepen, zoals kinderen met kanker en transplantatiepatiënten, is behandeling met bijnierschorshormonen levensreddend gebleken. Maar ook

voor minder ernstige aandoeningen, zoals allergieën en huidafwijkingen, bleek deze behandeling zeer effectief. Waarschijnlijk is er niemand in deze zaal, die deze medicamenten nog nooit gebruikt heeft.

Terug naar de ziekte van Addison: behandeling met cortison werd voor het eerst toegepast in 1949 en behandeling met fludrocortison, vervanger van aldosteron, werd mogelijk in 1954. Een tot die tijd dodelijke ziekte kon nu succesvol behandeld worden. In de afgelopen 65 jaar is de behandeling van de ziekte van Addison niet wezenlijk veranderd. In plaats van cortison gebruiken we nu hydrocortison, dat overeenkomt met het natuurlijke hormoon cortisol. Verder is de dagdosis lager dan vroeger en niet meer verdeeld over 1-2 doseringen per dag, maar over 3-4 doseringen.

Heeft deze levensreddende behandeling er nu voor gezorgd dat alle klachten van patiënten verdwenen zijn? Dat is helaas niet het geval. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Addison, ondanks de best mogelijke behandeling, verminderd is en dat veel patiënten ernstig vermoeid blijven. Dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat 3 tot 4 keer per dag innemen van hydrocortison het natuurlijke dag-nachtritme van cortisol maar matig nabootst.

LEVERINGSPROBLEMEN VAN HYDROCORTISON EN FLUDROCORTISON IN NEDERLAND

Hydrocortison en fludrocortison zijn dus levensnoodzakelijke medicijnen, vermeld in de lijst van essentiële geneesmiddelen van de Wereldgezondheidsorganisatie. Tot frustratie van patiënten en zorgverleners doet zich thans in ons welvarende land het probleem voor dat deze medicijnen steeds moeilijker als geregistreerd geneesmiddel verkrijgbaar zijn.

Om de oorzaken hiervan te kunnen begrijpen moet ik eerst iets uitleggen over de toelating van medicijnen in Nederland. Een nieuw geneesmiddel moet aan strenge eisen voor kwaliteit en veiligheid voldoen. Dit wordt beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Wanneer een medicijn positief beoordeeld is spreken we van een geregistreerd geneesmiddel. De fabrikant mag het middel dan op de markt brengen. Geregistreerde geneesmiddelen zijn te verdelen in patentgeneesmiddelen en generieke geneesmiddelen. Op generieke geneesmiddelen rust geen patent meer. Wanneer een noodzakelijk geneesmiddel in Nederland niet beschikbaar is als geregistreerd geneesmiddel, of niet in de gewenste dosering of samenstelling, mogen gespecialiseerde apotheken - zogenaamde bereidingsapotheken - dit geneesmiddel, bij wijze van uitzondering bereiden en doorleveren aan apotheken zonder bereidingsmogelijkheden. We spreken dan over doorgeleverde bereidingen. Dit zijn dus geen geregistreerde geneesmiddelen en er zijn minder waarborgen voor de kwaliteit, veiligheid en continuïteit dan bij geregistreerde geneesmiddelen.

Wat zijn nu de problemen met de levering van de bijniermedicijnen in Nederland? Eind 2017 is de registratiehouder van de veelgebruikte tabletten van 62,5 mcg fludrocortison gestopt met levering. Sinds diezelfde tijd zijn er voortdurend problemen met de levering van het enige andere geregistreerde fludrocortison-preparaat, de 100 mcg tablet van de firma Aspen. Een instabiele situatie dus, waarbij patiënten steeds meer afhankelijk zijn geworden van doorgeleverde bereidingen.

Hydrocortison is als geregistreerd geneesmiddel op dit moment in Nederland alleen beschikbaar in een sterkte van 20 mg. In de afgelopen tijd waren deze tabletten vanwege kwaliteitsproblemen enige tijd niet leverbaar. Sinds kort zijn ze weer op de markt. Deze tabletten zijn echter voor dagelijks gebruik niet geschikt, omdat hydrocortison in lagere doseringen voorgeschreven wordt. Voor deze lagere doseringen zijn sterktes variërend tussen 1 en 10 mg beschikbaar, echter niet als geregistreerde geneesmiddelen, maar alleen als doorgeleverde bereidingen, geproduceerd door verschillende bereidingsapotheken. Een belangrijk probleem op dit moment is dat patiënten door steeds wisselende afspraken tussen de diverse marktpartijen (individuele apothekers, apotheekketens, groothandels, bereidingsapotheken en ziektekostenverzekeraars) regelmatig overgezet worden van de ene op de andere doorgeleverde bereiding. Het is erg verwarrend wanneer grootte en kleur van tabletten of capsules voortdurend wisselen. Dit kan leiden tot medicatiefouten, die levensbedreigend kunnen zijn. Bovendien is niet aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van hydrocortison vanuit de verschillende ongeregistreerde preparaten identiek is. Dat een verschil in biologische beschikbaarheid kan leiden tot problemen wordt geïllustreerd door de recente 'Thyraxaffaire'. Enkele jaren geleden moesten 350.000 gebruikers van het schildklierhormoonpreparaat Thyrax noodgedwongen overstappen op preparaten van andere fabrikanten. Dit leidde bij veel patiënten tot overdosering en klachten.

OORZAKEN LEVERINGSPROBLEMEN MEDICIJNEN

De problemen met de levering van fludrocortison en hydrocortison staan niet op zichzelf. Steeds vaker zijn geregistreerde geneesmiddelen niet leverbaar. Wat betreft hormoonmedicatie zijn er in de afgelopen jaren niet alleen tekorten geweest aan bijnierhormonen, maar ook aan schildklierhormoon, mannelijk hormoon en fertiliteitshormonen.

Het probleem van de tekorten aan geregistreerde geneesmiddelen doet zich eigenlijk alleen voor bij generieke geneesmiddelen. Een belangrijke oorzaak voor de tekorten is de verplaatsing van de productie van generieke geneesmiddelen naar lagelonenlanden. Thans is 80 procent afkomstig uit China en India. Hierdoor is controle op beschikbaarheid veel moeilijker geworden. Het is dringend noodzakelijk dat deze geneesmiddelen weer dichterbij huis geproduceerd worden.

Een tweede oorzaak voor de tekorten aan generieke geneesmiddelen is mijns inziens de lage vergoeding voor deze geneesmiddelen in Nederland. De in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) vastgelegde prijzen zijn in de laatste twintig jaar niet geïndexeerd, terwijl de productiekosten - onder andere door hogere kwaliteitseisen - wel toegenomen zijn. Daarbij komt nog dat de zorgverzekeraars, om de prijs van generieke geneesmiddelen verder te drukken, het preferentiebeleid ontwikkeld hebben; apothekers moeten in principe het middel dat het laagst geprijsd is leveren. Wat betreft kostenbeheersing is het preferentiebeleid een groot succes: sinds 2007 zijn de kosten van generieke geneesmiddelen in Nederland met 40 procent gedaald. De prijzen van deze middelen in Nederland behoren inmiddels tot de laagste van Europa.

De zorgverzekeraars ontkennen dat het preferentiebeleid bijdraagt aan de tekorten aan generieke geneesmiddelen in Nederland. Mogelijk hebben ze gelijk als het gaat om middelen die gebruikt worden door honderdduizenden of miljoenen mensen, zoals de anti-conceptiepil. Voor fabrikanten zijn kleine marges acceptabel als de aantallen gebruikers maar groot zijn. Het preferentiebeleid is echter mijns inziens wel degelijk zeer nadelig voor het op de markt houden van onmisbare generieke geneesmiddelen voor patiënten met een zeldzame ziekte in een klein land als Nederland. De huidige vergoeding voor bijvoorbeeld fludrocortison 100 mcg is 5 cent per tablet. Een pepermuntje is duurder! Om deze medicamenten als geregistreerd geneesmiddel te behouden zijn aanpassing van de verouderde en inmiddels irreëel lage prijsstelling in het GVS en aanpassing van het preferentiebeleid noodzakelijk. Verder is het nodig dat het verschil in vergoeding tussen geregistreerde geneesmiddelen en doorgeleverde bereidingen opgeheven wordt. Geregistreerde geneesmiddelen kennen een maximumprijs, doorgeleverde bereidingen merkwwaardigerwijs niet. Dit werkt het op de markt brengen en houden van geregistreerde geneesmiddelen tegen. Het is niet acceptabel dat bij gebrek aan geregistreerde, maar wel noodzakelijke medicijnen als hydrocortison en fludrocortison genoeg genomen moet worden met doorgeleverde bereidingen waaraan minder hoge eisen aan kwaliteit, veiligheid en continuïteit gesteld worden dan aan geregistreerde geneesmiddelen. Ook bijnierpatiënten hebben recht op medicijnen van de hoogste kwaliteit.

MEDICIJNEN VOOR DE ZIEKTE VAN ADDISON: HET MOET BETER

Over de zojuist besproken problematiek heeft de Stichting BijnierNET, een samenwerkingsverband van zorgverleners en patiënten, waarvan ik de afgelopen vierenhalf jaar voorzitter mocht zijn, veelvuldig overleg gehad met het ministerie van VWS, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd, de ziektekostenverzekeraars en de farmaceuten. Gezien het bredere belang werd steeds samen opgetrokken met de Bijnierverseniging NVACP, de Hypofysestichting en de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. Voor de bijniermedicijnen leidde dit echter niet tot een oplossing. BijnierNET heeft daarom in 2018 besloten om het heft in eigen hand te nemen en op zoek te gaan naar een Ne-

derlandse medicijnfabrikant die bereid was om de bijniermedicijnen weer stabiel, als geregistreerde geneesmiddelen, op de markt te brengen. Wij kwamen uit bij Ace Pharmaceuticals dat zich eerder al verdienstelijk gemaakt had door smalspectrum penicilline opnieuw te introduceren. De verwachting is dat in de eerste helft van 2020 de registratie van tabletten hydrocortison in sterktes van 1 tot 10 mg (met de door BijnierNET afgesproken kleurcodering) en fludrocortison in sterktes van 31,25 en 62,5 mcg rond zal zijn. De tabletten zijn van hoge kwaliteit en gemaakt uit in Europa geproduceerde grondstoffen. Er zal een adequate voorraad aangehouden worden. De prijzen zijn transparant en niet hoger dan die van de huidige doorgeleverde bereidingen. Ace Pharmaceuticals verdient alle waardering voor deze prestatie gezien de obstakels die overwonnen moesten worden op het gebied van de Nederlandse regelgeving voor registratie en vergoeding van geneesmiddelen en de Europese regelgeving voor weesgeneesmiddelen. Het is teleurstellend dat deze inspanningen vooralsnog niet beloond zijn met een aanpassing van de vergoeding van beide medicijnen in het GVS. Om te voorkomen dat patiënten - voor het eerst in 65 jaar - aanzienlijk moeten gaan bijbetalen, moet nu een zogenaamde terugbetalingsregeling worden opgetuigd hetgeen onnodige extra kosten met zich meebrengt.

VERDIENEN AAN DE GEZONDHEIDSZORG

Het voorbeeld van hydrocortison en fludrocortison laat zien hoe lastig de prijsstelling van generieke geneesmiddelen voor patiënten met zeldzame ziekten in een klein land als Nederland is. Door de huidige lage prijzen bestaat steeds het gevaar dat de registratiehouders het middel in Nederland uit de handel nemen en zich concentreren op landen waar meer te verdienen is, bijvoorbeeld Engeland. Daar verkoopt de firma Aspen ook fludrocortison en het bedrijf probeerde daar in de afgelopen jaren flink aan te verdienen. Recent is gebleken dat Aspen in 2016 onrechtmatige overeenkomsten gesloten heeft met het Nederlandse bedrijf Tiofarma. Daarbij verwierf Aspen het monopolie voor de verkoop van fludrocortison in het Verenigd Koninkrijk en mocht Tiofarma voor Aspen de tabletten voor de Britse markt maken. Na realisatie van dit monopolie ging de prijs voor fludrocortison in het Verenigd Koninkrijk met een factor 18 omhoog. Aspen heeft hiervoor recent een boete van 8 miljoen pond moeten betalen aan de National Health Service. Een dergelijke situatie heeft zich in 2016 in het Verenigd Koninkrijk ook voorgedaan met hydrocortison: de firma Actavis sloot toen met andere leveranciers illegale overeenkomsten, verwierf het monopolie en verhoogde vervolgens de prijs van hydrocortison met een factor 120 in vergelijking met de prijs acht jaar eerder. Voor de National Health Service betekende dit 70 miljoen pond extra kosten per jaar.

Sommige generieke geneesmiddelen zijn in Nederland dus te goedkoop. Daar staat tegenover dat patentgeneesmiddelen vaak veel te duur zijn. Ook voor een aantal nieuwe medicijnen voor zeldzame ziekten hebben in de afgelopen jaren fabrikanten woeker-

prijzen gevraagd, soms zelfs zonder dat zij kosten hoefden te maken voor de ontwikkeling van deze medicijnen. Daarbij wordt misbruik gemaakt van de Europese regelgeving ter bescherming van weesgeneesmiddelen. Zo ontdekten Nijmeegse onderzoekers recent dat het middel mexiletine - een oud middel tegen hartritmestoornissen - ook werkt tegen een zeldzame spierziekte. De Indiase fabrikant Lupin kocht het middel onmiddellijk op en verhoogde de prijs van 5000 naar 80.000 euro per patiënt per jaar. Het is duidelijk dat bij dergelijke bedrijven niet het maatschappelijk belang maar het aandeelhoudersbelang bovenaan staat. De winstmarges in de farmaceutische industrie zijn 15-25 procent, veel hoger dan in andere sectoren. De huidige nadruk op winstmaximalisatie bij de productie van geneesmiddelen contrasteert sterk met de houding van mensen als Edward Kendall, de ontdekker van hydrocortison, die niets verdiende aan zijn baanbrekend werk, en Frederick Banting, de ontdekker van insuline, die het patent voor 1 dollar verkocht aan de universiteit van Toronto. Thans wordt aan het bijna honderd jaar oude insuline in sommige landen flink verdiend. De prijs van insuline is in de Verenigde Staten vijftien maal zo hoog als in Canada, waardoor dit levensreddende medicament voor duizenden Amerikanen onbereikbaar is geworden.

Ook buiten de farmaceutische sector wordt flink verdiend aan de gezondheidszorg. Het Nederlandse bedrijf Chipsoft, leverancier van de software voor het Elektronisch Patiëntendossier (EPD) aan ruim de helft van de Nederlandse ziekenhuizen, realiseert al jaren een bovenmatige winstmarge van 40 tot 45 procent op een totale omzet van ongeveer 100 miljoen euro. Deze 40 tot 45 miljoen winst per jaar moet betaald worden uit de budgetten van de ziekenhuizen. Dat bedrag had beter uitgegeven kunnen worden aan verbetering van de salarissen van onze verpleegkundigen. Helaas doet de overheid niets hieraan. Integendeel, Chipsoft heeft in de afgelopen jaren miljoenen euro's overheids-subsidie ontvangen.

Een ander voorbeeld is ZorgDomein, het systeem dat van vitaal belang is voor de communicatie tussen huisartsen en ziekenhuizen. Het werd recent verkocht aan een Amerikaanse investeerder, waarna onmiddellijk de abonnementskosten voor de ziekenhuizen omhoog gingen. En wat te denken van het feit dat er in 2017/2018 in ons land zeker 85 grote zorgbedrijven in de geestelijke gezondheidszorg, gehandicaptenzorg of thuiszorg waren die in twee achtereenvolgende jaren tussen de 10 en ruim 50 procent winst maakten, terwijl 3 procent in deze sector gebruikelijk is?

Dat is echter nog maar kinderspel. Voor Google en andere techbedrijven als Apple, Amazon en Microsoft zijn patiëntdata een goudmijn aan het worden. Vorige maand maakte Google bekend dat zij buiten medeweten van patiënten en zorgverleners om, de gezondheidsgegevens van tientallen miljoenen Amerikanen bemachtigd heeft via een samenwerking met een van Amerika's grootste gezondheidszorgorganisaties, Ascension.

Doel is om met behulp van deze patiëntdata algoritmes ter ondersteuning van diagnostiek en therapiekeuze te ontwikkelen, op zich heel belangrijk. Maar doel is natuurlijk ook dat ziekenhuizen de ontwikkelde algoritmes voor veel geld gaan aanschaffen. Het zou veel beter zijn als de ontwikkeling van deze algoritmes plaats zou vinden in het publieke domein, zodat de kosten beheerst kunnen worden en - nog belangrijker - de validiteit van de algoritmes getoetst kan worden.

MARKTWERKING OF SAMENWERKING?

Er wordt dus door sommige bedrijven in toenemende mate veel geld verdiend *aan* de gezondheidszorg. Dit leidt tot de vraag of er voor marktwerking in de gezondheidszorg een plaats is. De gedachte achter marktwerking in de zorg is dat concurrentie tussen zorgaanbieders de zorginstellingen dwingt en motiveert om de beste kwaliteit zorg te leveren voor een zo laag mogelijke prijs. Marktwerking heeft bij veelvoorkomende ingrepen zoals staar- en heupoperaties door concurrentie tussen instellingen zeker voor een betere kwaliteit en een lagere prijs gezorgd. Daar staat echter tegenover dat de productieprikkel die van het huidige systeem uitgaan leiden tot veel onnodige diagnostische ingrepen en behandelingen. Marktdenken in de gezondheidszorg is dus moeilijk. In de gezondheidszorg wordt immers niet voldaan aan het wezen van een markt, namelijk dat de consument uit diverse aanbieders een keuze voor een product kan maken, gebaseerd op beoordeling van kwaliteit en prijs. Dat is in de gezondheidszorg nauwelijks mogelijk. Kwaliteit en prijs zijn niet transparant, noch voor de eigenlijke consument, de patiënt, noch voor de ziektekostenverzekeraar die door de overheid is aangewezen om namens de patiënt keuzes te maken. Bij de zorg voor de 1 miljoen mensen met één van de meer dan 5000 zeldzame ziekten in Nederland is mijns inziens in ieder geval geen plaats voor marktwerking. In plaats hiervan moet alle aandacht gericht zijn op samenwerking en onderlinge afstemming van de zorg. Naar mijn mening is daarbij op het gebied van zeldzame endocriene ziekten in de afgelopen tien jaar al veel bereikt. Ik bespreek daarvan nu enkele voorbeelden.

BIJNIERNET: SAMENWERKING TUSSEN PATIËNTEN EN ZORGVERLENERS MAAKT HET VERSCHIL

Allereerst BijnierNET. De Stichting BijnierNET is in 2014 opgericht vanuit de gedachte dat meer bereikt kan worden voor patiënten met zeldzame bijnierziekten als zorgverleners en patiënten samen optrekken dan wanneer zij afzonderlijk acteren.

Begonnen werd met de inrichting van de BijnierNET website. Daarna is de Kwaliteitsstandaard Bijnierziekten ontwikkeld. Hieraan leverde Lianne van der Plas-Smans een belangrijke bijdrage. De Kwaliteitsstandaard Bijnierziekten is inmiddels goedgekeurd door de relevante patiëntenverenigingen en organisaties van zorgverleners en werd in september 2018 als eerste kwaliteitsstandaard voor zeldzame ziekten opgenomen in het

kwaliteitsregister van het Zorginstituut en aangeboden aan de minister van VWS, Bruno Bruins.

Een belangrijk onderdeel van de Kwaliteitsstandaard zijn de glucocorticoïd-stressinstructies voor gebruik door patiënten ter voorkoming van een zogenaamde Addisoncrisis. Een Addisoncrisis is een levensbedreigende situatie die ontstaat wanneer patiënten met de ziekte van Addison tijdens lichamelijke of geestelijke stresssituaties onvoldoende hydrocortison toegediend krijgen. Recente studies hebben aangetoond dat overlijden door Addisoncrisis ook hedentendage nog regelmatig voorkomt. Deze onnodige sterfte kan alleen voorkomen worden als patiënten met deze ziekte en hun naasten precies weten hoe te handelen. Daarom heeft BijnierNET in de afgelopen jaren een groot aantal producten ontwikkeld, onder andere de bijnierapp, die in ons ziekenhuis realtime gekoppeld is aan het EPD en noodkaartjes. Deze noodkaartjes zijn inmiddels geadopteerd door de European Society of Endocrinology en recent zijn de Nederlandse stressinstructies ook overgenomen door het European Reference Network Rare Endocrine Disorders.

BijnierNET vindt het belangrijk dat ervaring met het diagnostiseren en behandelen van patiënten met de ziekte van Addison niet alleen aanwezig is in een beperkt aantal expertisecentra, maar ook in een flink aantal regionale ziekenhuizen verspreid over het land. Een nog niet gediagnosticeerde patiënt zal zich immers meestal presenteren in een regionaal ziekenhuis. Deze ziekenhuizen spelen ook een belangrijke rol bij de acute opvang van patiënten met een Addisoncrisis. Voor patiënten is het uiteraard belangrijk te weten welke ziekenhuizen voldoen aan de kwaliteitscriteria, zoals vermeld in de Kwaliteitsstandaard. Deze informatie is sinds mei 2019 te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. In deze ziekenhuizen moet bijvoorbeeld een verpleegkundige aanwezig zijn die opgeleid is in het begeleiden van patiënten met de ziekte van Addison. BijnierNET heeft in de afgelopen jaren meer dan 150 verpleegkundigen hiertoe opgeleid. Thans werkt BijnierNET aan het verder verbeteren van de kwaliteit van bijnieroperaties. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde heeft in 2017 vastgelegd dat een minimumaantal van tien bijnieroperaties per ziekenhuis per jaar vereist is. Op dit moment voldoen slechts zes academische centra en vier regionale ziekenhuizen aan dit criterium. Opvallend is dat er thans 28 ziekenhuizen zijn die niet voldoen aan het door de beroepsgroep geformuleerde volumecriterium en toch bijnieroperaties verrichten. Er is dus voor BijnierNET nog voldoende werk te verrichten.

VIJFTIG JAAR SAMENWERKING ZELDZAME BIJNIEZIEKTEN IN HET RADBODUMC

Samenwerking tussen zorgverleners en patiënten op het gebied van zeldzame bijnierziekten heeft in de afgelopen jaren dus haar vruchten voortgebracht. Lokaal, in het Radboudumc, werken we al meer dan vijftig jaar samen op bijniergebied. Zeldzame bijnierziekten zijn sinds de oprichting van de afdeling Endocriene Ziekten van het Radboudumc door Piet Kloppenborg in 1968 altijd een speerpunt van onze afdeling geweest. Kloppenborg had een bijzondere belangstelling voor bijnierziekten en was opgeleid door Grant Liddle in Nashville, USA, destijds het mekka op bijniergebied. Aanvankelijk stonden in de zestiger en zeventiger jaren van de vorige eeuw stoornissen in de productie van het hormoon aldosteron centraal. Er werd in die tijd onderzoek gedaan naar de aldosteronproductie bij ziektebeelden als decompensatio cordis, essentiële hypertensie en primair hyperaldosteronisme. In de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw kwam de nadruk meer te liggen op het hormoon cortisol en het syndroom van Cushing, een aandoening waarbij teveel cortisol geproduceerd wordt. Eind negentiger jaren startten wij ook klinisch onderzoek naar het ziektebeeld congenitale bijnierhyperplasie, in samenwerking met de kinderendocrinoloog Barto Otten. Na mijn benoeming tot hoogleraar in 2001 intensiverde de samenwerking met de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde, vooral met Jacques Lenders, expert op het gebied van bijnierhypertensie in het bijzonder ten gevolge van de ziekte feochromocytoom. Het onderzoek naar bijnierziekten in het Radboudumc kreeg enige tijd daarna nieuwe impulsen door de aanstelling van respectievelijk Henri Timmers en Jaap Deinum. Dit leidde tot een hechte samenwerking en internationaal vooraanstaand onderzoek op het gebied van feochromocytoom/paraganglioom en primair hyperaldosteronisme.

RADBODUMC EXPERTISECENTRUM BIJNIEZIEKTEN

In 2010 besloten wij de samenwerking te formaliseren en werd wat thans het Radboudumc expertisecentrum bijnierziekten heet opgericht, met als belangrijkste deelnemende afdelingen Endocriene Ziekten, Algemeen Interne Geneeskunde, Kindergeneeskunde, Laboratoriumgeneeskunde, Urologie, Radiologie en Pathologie. Deze bundeling van krachten heeft in de afgelopen tien jaar tot een sterke toename in de patiëntenzorg geleid. Zo werden in deze periode meer dan vijfhonderd endoscopische bijnieroperaties uitgevoerd door onze bijnierchirurgen Hans Langenhuijsen en Frank d'Ancona. Verder moet de unieke expertise op het gebied van bijniervenesamplings van het team van Leo Schultze Kool genoemd worden, hetgeen de welbekende Spartacus Trial mogelijk maakte. Wat betreft het wetenschappelijk onderzoek leidde de oprichting van het bijniercentrum tot een toename van het aantal wetenschappelijke publicaties op bijniergebied van 10 in 2010 naar 25 in 2018. Afgelopen januari werd door Henri Timmers, die mij in 2015 opgevolgd was als voorzitter van het bijniercentrum, voor de derde keer de succesvolle internationale masterclass bijnierziekten georganiseerd. In de

afgelopen jaren heeft zich het onderzoek binnen het bijniercentrum vooral geconcentreerd op de ziektebeelden feochromocytoom/paraganglioom en primair hyperaldosteronisme en - onder leiding van Hedi Claahsen-van der Grinten - congenitale bijnierhyperplasie. Zelf deed ik, met Romana Netea-Maier en Jan Smit en gesteund door de Bijnierverseniging NVACP en het Bijnierfonds, in de afgelopen jaren met veel plezier onderzoek naar restklachten na genezing van het syndroom van Cushing.

EXPERTISECENTRA ZELDZAME ENDOCRIENE ZIEKTEN

Het Radboudumc expertisecentrum bijnierziekten is een mooi voorbeeld dat vereende kracht sterker maakt. Behalve het bijniercentrum zijn er thans in ons ziekenhuis ook door VWS erkende expertisecentra voor zeldzame schildklierziekten, hypofyseziekten en Disorders of Sexual Differentiation. Eerder deze dag hebben mijn collega's overzichten gegeven van de topreferente zorg en het klinisch en translationeel onderzoek dat in deze expertisecentra plaatsvindt. Landelijk zijn er inmiddels 28 expertisecentra voor zeldzame endocriene ziekten. Dankzij de goede samenwerking binnen de sectie endocrinologie van de Nederlandse Internisten Vereniging is de verdeling van de aandachtsgebieden over het land uitstekend. Op Europees niveau werken de Nederlandse expertisecentra samen in het in 2016 opgerichte European Reference Network Rare Endocrine Disorders.

REGIONALE SAMENWERKING

Ook op regionaal niveau is samenwerking van groot belang. Daarbij is het streven dat niet-topreferente en chronische zorg dicht bij huis, in de regionale ziekenhuizen plaatsvindt en topreferente diagnostiek en therapie en second opinions in het UMC. Dit vereist goede onderlinge afstemming. In de afgelopen jaren hebben wij afspraken gemaakt met de Maartenskliniek over osteoporosescreening en met het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis - Nijmegen, en het Maasziekenhuis Boxmeer over benigne schildklierchirurgie. Deze samenwerking past uitstekend in de visie van het Radboudumc, dat zich wil ontwikkelen van een universitair medisch centrum tot een universitair medisch netwerk. Wil de regionale netwerkvorming verder van de grond komen dan moeten wel de huidige belemmeringen, zoals het ontbreken van adequate financiering en een goede infrastructuur voor digitale uitwisseling van patiëntgegevens, vooral in acute situaties zoals een Addisoncrisis, uit de weg geruimd worden. Gelukkig wordt de urgentie van dit probleem thans breed erkend.

TOT SLOT

Nog een enkele opmerking tot slot. In de tijd dat ik mijn artsexamen aflegde zorgde de introductie van nieuwe beeldvormende technieken, zoals echografie, CT en MRI en van krachtige nieuwe medicijnen voor grote groepen mensen, zoals maagzuurremmers en statines, voor een revolutie in de geneeskunde. Op dit moment staat toepassing van kunstmatige intelligentie op het punt van doorbreken in de diagnosestelling en therapiekeuze. Software voor de beoordeling van mammografie is al zover ontwikkeld dat de computer dit even goed doet als de radioloog. Een computerprogramma ontwikkeld door de Radboud spin-off Thirona wordt al in meer dan dertig landen gebruikt voor screening op tuberculose en de computer doet dit beter dan de radioloog. Ook software voor beoordeling van het netvlies bij bijvoorbeeld patiënten met diabetes en voor routinematig pathologieonderzoek is veelbelovend. Zeker is dat de computer in de toekomst een nog belangrijker rol in de spreekkamer en aan het ziekbed gaat spelen dan nu al. In de toekomst zal in elk ziekenhuis het EPD algoritmes bevatten die arts en patiënt adviseren bij het stellen van diagnoses en het maken van *personalized* behandelplannen, zeker ook voor zeldzame ziekten. Dit op basis van zowel de internationale literatuur als van kennis afkomstig uit *real world data*. Laten we de ontwikkeling van de benodigde algoritmes niet overlaten aan dr. Google.

Gaat de computer dan over enige tijd de dokter van vlees en bloed helemaal vervangen? Dat verwacht ik niet. Laat ik de wens uitspreken dat met de introductie van kunstmatige intelligentie het huidige onmisbare maar voor artsen gebruiksonvriendelijke EPD evolueert naar een EPD dat arts en patiënt echt ondersteunt en tijd bespaart. Laat er vooral voldoende tijd blijven voor waar het echt in de arts-patiëntrelatie om gaat: aandacht, medemenselijkheid, compassie en empathie.

DANKWOORD

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

Het is een goed gebruik om een afscheidsrede af te sluiten met woorden van dank. Het beroep van arts is prachtig en het was een voorrecht om te mogen werken in het Radboudumc. De afwisseling van patiëntenzorg, onderwijs, onderzoek en opleiding maakte iedere dag weer tot een uitdaging. Toen mijn vader 37 jaar geleden afscheid van zijn werk nam, kreeg hij van zijn collega's een replica van het beeld 'De contente mens'. Het stelt een tevreden boerke uit de Kempen voor. Nu zijn er hedentendage weinig tevreden boeren meer, maar voor u staat in ieder geval een tevreden mens.

Ik dank het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc voor het in mij gestelde vertrouwen en voor alle kansen die ik gekregen heb.

Mijn markante leermeesters in de endocrinologie, Piet Kloppenborg, Ton Smals en Theo Benraad ben ik zeer erkentelijk voor de gedegen opleiding. Ik denk met plezier terug aan de samenwerking met de collega's die de 'oude' afdeling Endocriene Ziekten van voor 1996 vormden, inclusief de medewerkers van het secretariaat, destijds onder de uitstekende leiding van Wil Straten.

Na de reorganisatie in 1996, waarbij de oncologische en metabole patiëntenzorg overgedragen werd aan andere afdelingen, kreeg ik de gelegenheid om een 'nieuwe' afdeling geheel gefocust op endocriene ziekten op te bouwen. Daarvoor moest een geheel nieuwe staf opgeleid worden. Ik had het geluk dat achtereenvolgens Martin den Heijer, Romana Netea-Maier, Henri Timmers, Nike Stikkelbroeck en Annenienke van de Ven bereid waren om na hun opleiding tot internist-endocrinoloog als staflid verbonden te blijven aan onze afdeling. Henri, Romana, Nike, Annenienke en Marco Medici, die vorig jaar ons team kwam versterken vanuit het Erasmusmc zullen samen met Mies Kerstens en Marieke Fleuren, onze onmisbare endoverpleegkundigen, de endocriene ziekten in het Radboudumc in de komende tijd verder uitbouwen: een geweldig team, waarop ik erg trots ben. Met Mies en Marieke dank ik ook alle andere verpleegkundigen en doktersassistenten werkzaam in kliniek, dagbehandeling of polikliniek, voor hun toegewijde zorg voor onze patiënten.

Tegen de gedachte dat er in onze digitale tijd op de patiëntenzorgsecretariaten bezuinigd kan worden heb ik me altijd verzet. Ik gun elke klinische afdeling de geweldige ondersteuning die onze secretaresses Maria Jansen, Mieke van Haaren-Mathijssen en Masja van de Geer bieden. Ook onze managementassistente Helen de Bruijn dank ik van harte, ook voor de organisatie van vandaag. Anna van der Hoek ben ik zeer erkentelijk voor haar grote inzet als bedrijfsleider in een voor de opbouw van ons team cruciale periode.

In 2011 verkenden Jos van der Meer en ik de mogelijkheid om de afdelingen Algemeen Interne Geneeskunde en Endocriene Ziekten te laten fuseren tot één afdeling Interne Geneeskunde. Dit proces kwam in een stroomversnelling door de komst van Jan Smit naar Nijmegen en we hebben van de fusie nooit spijt gehad. Jan, ik wil je van harte danken voor de vriendschappelijke samenwerking en voor de inspirerende wijze waarop je zeven jaar leiding gegeven hebt aan de afdeling Interne Geneeskunde. Jos, ik ben je erkentelijk voor het meedenken en de samenwerking in de periode daarvoor. Dank ook aan mijn collega-sectiehoofden Cees Tack, Niels Riksen, Andre van der Ven en Mihai Netea, aan alle andere stafleden van onze afdeling, aan bedrijfsleider Fons Verstralen en aan Sandra Eichelsheim en haar team.

Ik dank alle collega's van de Nijmeegse expertisecentra zeldzame endocriene ziekten, in het bijzonder de chirurgen van de afdelingen Heelkunde, Neurochirurgie, Urologie en KNO voor de goede samenwerking en de deskundige zorg voor onze patiënten. Mijn medebestuurders van het Radboudumc expertisecentrum zeldzame bijnierziekten, Henri Timmers, Jacques Lenders, Jaap Deinum, Fred Sweep, Barto Otten, Hedi Claahsen-van der Grinten en Hans Langenhuijsen: we hebben samen een prachtig centrum opgebouwd. Fred, ik denk nog altijd met veel plezier terug aan de periode dat wij samen intensief onderzoek deden. Teun van Herwaarden en Bas van Vlijmen: dank voor jullie deskundige inbreng op klinisch-chemisch en farmaceutisch gebied.

Van mijn 25 promovendi heb ik veel geleerd. Dank voor jullie kritische, maar altijd positieve en enthousiaste inbreng. Ik heb me er vaak over verwonderd dat jullie in staat waren om met succes zoveel ballen tegelijk, op het werk en thuis, in de lucht te houden. En datzelfde geldt voor de 42 arts-assistenten die door ons in de loop der jaren, samen met het diabetessteam werden opgeleid, in het enkelvoudige danwel samengestelde profiel endocrinologie.

Met veel genoegen heb ik geparticipeerd in ziekenhuisbrede commissies, de laatste zes jaar als lid van de umc-raad. Dat was altijd leerzaam.

De samenwerking met de collega-endocrinologen in onze regio was constructief en plezierig. Ik kijk met veel genoegen terug op de vele regionale patiëntenbesprekingen in de laatste dertig jaar.

Meer dan twintig jaar mocht ik deel uitmaken van de sectie endocrinologie van de Nederlandse Internisten Vereniging. Ik ben er trots op dat in de periode waarin ik voorzitter was de basiscursus endocrinologie van start ging en dat we er in die tijd in goed overleg in slaagden om afspraken te maken over de verdeling van de topreferente aandachtsgebieden.

De sprekers op het symposium van vandaag wil ik van harte bedanken voor hun stimulerende lezingen over onderwerpen die mij na aan het hart liggen.

Mijn patiënten ben ik dankbaar voor hun vertrouwen, soms over een periode van meer dan 35 jaar. Tot de laatste dag op de polikliniek heb ik veel van u geleerd. Het was voor mij heel bijzonder om in het afgelopen jaar van elk van u persoonlijk afscheid te nemen. De Bijnierverseniging NVACP, de Hypofysestichting en de Schildklierstichting wil ik bedanken voor de jarenlange goede contacten.

Alle collega's van het BijnierNET dank ik voor hun grote inzet. BijnierNET was en is een prachtig avontuur. Alida Noordzij, ongelooflijk wat heb jij veel werk verzet! Johan Beun, zoals jij is er maar één. Gezamenlijk zijn we heel ver gekomen. Jij altijd plankgas en ik bijsturen, remmen en een enkele keer op de noodrem. Alida en Johan, het is volkomen terecht dat jullie beiden in het afgelopen jaar koninklijk onderscheiden zijn.

Lieve Charles, Godelieve en Eeke: dank voor het geduld waarmee jullie proberen mij bij de tijd te houden. Sorry, dat dat niet altijd lukt. Ik ben trots op jullie.

Dyde, mijn lieve echtgenote: je houdt er niet van om in het openbaar toegesproken te worden. Ik volsta er daarom mee te zeggen dat het feit dat we elkaar ruim dertig jaar geleden in de gangen van het Radboudumc tegenkwamen, het mooiste was dat me ooit overkomen is. Dank voor al je liefde, steun en geduld.

Ik heb gezegd.

