

Interview

Johan Decruyenaere (UZ Gent)
en **Peter Peumans** (imec)
over de toekomst van de geneeskunde

‘Elke patiënt wordt uniek, en elke behandeling complex’

Data mining, machine learning, digital twins. Het zijn mooie woorden, maar wat betekenen ze concreet voor patiënten? Stappen we een wereld binnen waarin we van kop tot teen worden gemonitord en geanalyseerd? Experts Johan Decruyenaere en Peter Peumans aanschouwen de evoluties, trends én uitdagingen in de gezondheidszorg.

Els Verweire

Foto's: Fred Loosen, imec

De geneeskunde van morgen wordt voor een groot stuk bepaald door trends waar we niet omheen kunnen. De vergrijzing is een *usual suspect*, maar ook een golf van dementie, welvaartsziektes en psychische problemen lijkt onafwendbaar. Johan Decruyenaere en Peter Peumans werpen een kritische blik op de geneeskunde van morgen.

Met welke evoluties moeten artsen de komende decennia rekening houden?

Johan Decruyenaere: ‘Een grote bezorgdheid is de stijgende trend in het aantal kankergevallen. Dat ligt voor een stuk aan de vergrijzing: kanker is vaak een ouderdomsziekte. Maar wat ook speelt is dat we erin geslaagd zijn het aantal sterftes door andere ziektes naar bene-

den te halen. Vroeger stierven sommige patiënten met hart- en vaatziektes rond hun 65ste aan een hartinfarct. Nu blijven ze door de vooruitgang in de geneeskunde langer leven, maar lopen ze wel een risico om later kanker te krijgen.’

‘Ook infectieziektes nemen in aantal toe. En ook dat heeft te maken met vooruitgang. Als je nu behandeld wordt voor kanker, leef je veel langer dan vroeger. Maar die behandelingen kunnen wel je immuniteit naar beneden halen, waardoor je veel gevoeliger bent voor infecties.’

‘Daarnaast worden we vaker geconfronteerd met zogeheten multimorbiditeit. Nu patiënten ouder worden, lijden ze dikwijls aan meerdere ziektes tegelijk. De arts moet met meer factoren rekening houden. Elke patiënt wordt uniek, en elke behandeling behoorlijk complex.’



Peter Peumans: ‘Dit jaar is ook duidelijk geworden dat we meer rekening moeten houden met pandemieën. We zijn met steeds meer en leven in bepaalde gebieden veel dichter bij dieren, waardoor zoönosen, ziektes die overdraagbaar zijn van dieren op mensen, waarschijnlijk worden. Onze fors toegenomen mobiliteit draagt bij aan de verspreiding ervan. We kregen in het verleden al af te rekenen met de pest, ebola, SARS, MERS en nu covid-19, maar we weten niet wat de toekomst brengt. We weten alleen dat we er niet echt op voorbereid zijn.’

Decruyenaere: ‘En dan is er nog de explosie aan patiënten met psychische problemen. Met als mogelijke oorzaken dat we niet meer in kleine gemeenschappen leven en dat we het sterke netwerk van familie en vrienden verloren zijn. We hebben nog wel netwerken, maar die zijn lang niet meer zo krachtig en ondersteunend als vroeger. Het percentage mensen dat alleen leeft is hoog. We leven bovendien in een complexere maatschappij die veel meer van het individu vraagt. De gevolgen: meer stress, meer psychisch lijden en meer middelenmisbruik.’

Zijn er naast de toename aan patiënten nog meer uitdagingen?

Peumans: ‘Patiënten zijn steeds meer bezig met hun gezondheid. Ze brengen hun eigen data mee naar de arts. Hun verwachtingen veranderen: vandaag verwacht een zeventiger dat hij nog lang actief kan blijven en pas veel later zal aftakelen. Dat is ook veel vaker zo, dankzij krachtige nieuwe therapieën.’

‘Verder blijven de kosten van de gezondheidszorg stijgen. Dat heeft met vergrijzing te maken, maar ook met sommige nieuwe behandelingen. Ze bieden de ene patiënt misschien wel extra levensjaren, maar zijn soms zo duur dat ze andere therapieën onmogelijk maken en de levensverwachting van de algemene bevolking naar beneden halen.’

Decruyenaere: ‘Ik ken de principes waarop de prijs voor nieuwe behandelingen berekend wordt. Hierbij worden alle kosten meegenomen die patiënten zouden maken zonder die nieuwe therapie, zoals het aantal dagen ziekenhuisopname. Trek je die principes door naar andere sectoren, dan kunnen bijvoorbeeld autofabrikanten een pak meer vragen voor airbags.’

‘Misschien is die manier van prijsbepaling eens aan herziening toe. De soms exorbitante kostprijs van nieuwe medicatie zet de hele sociale zekerheid onder druk. Waarom de farma geen faire winstmarge geven boven de kostprijs?’

Peumans: ‘Het wordt ook nog een hele uitdaging om patiënten van een even goede zorg te blijven voorzien nu het geneeskundig personeel slinkt. Hopelijk kunnen we dat in de toekomst voor een deel opvangen met technologie.’

Verwacht wordt dat migratie dat tekort zal helpen opvangen.

Decruyenaere: ‘Migratie kan inderdaad helpen. Er zijn wel een aantal culturele verschillen waarop we moeten letten. Ook als arts naar patiënten van buitenlandse origine. Westerse culturen aanvaarden bijvoorbeeld het principe van hersendood: je bent dood zodra je hersenen niet meer werken, ook al klopt je hart nog, is er nog bloedcirculatie en voelt je lichaam nog warm aan. In veel culturen gaat men daar anders mee om. Leren omgaan met culturele nuances kan zeer verrijkend zijn.’

Welke innovaties zullen een rol spelen bij het stellen van diagnoses?

Peumans: ‘Datamining om big data – de steeds toeneemende hoeveelheid data – te analyseren is nu al ingeburgerd in bepaalde domeinen, zoals beeldvorming. Een algoritme helpt je op een CT- of MRI-scan om een tumor te detecteren of om na te gaan of er sprake is van krimpemde hersenen, wat op dementie kan wijzen. De systemen zijn vaak meer dan een handig hulpmiddel voor artsen. De berg genetische data is nu al zo gigantisch dat je die niet meer zelf kunt analyseren en je er een systeem op moet loslaten. Maar ik zou het ook niet groter maken dan dat. We gaan mensen niet plots gezond maken met big data.’

Decruyenaere: ‘Zulke systemen zijn fantastisch in inputdata linken aan outputvariabelen. Maar waar het hen nog aan ontbreekt is inzicht in de samenhang van variabelen. Is een verband oorzakelijk of niet? Dat gebrek aan oorzakelijkheid is voor de geneeskunde problematisch. Artsen eindigen bij een gezondheidsprobleem al-

‘Een meting uitvoeren bij jezelf zou zo eenvoudig moeten zijn als iets opzoeken op het internet’

Peter Peumans

tijd met een actie: een geneesmiddel, een operatie, een advies. Daarvan verwachten ze ook een effect.'

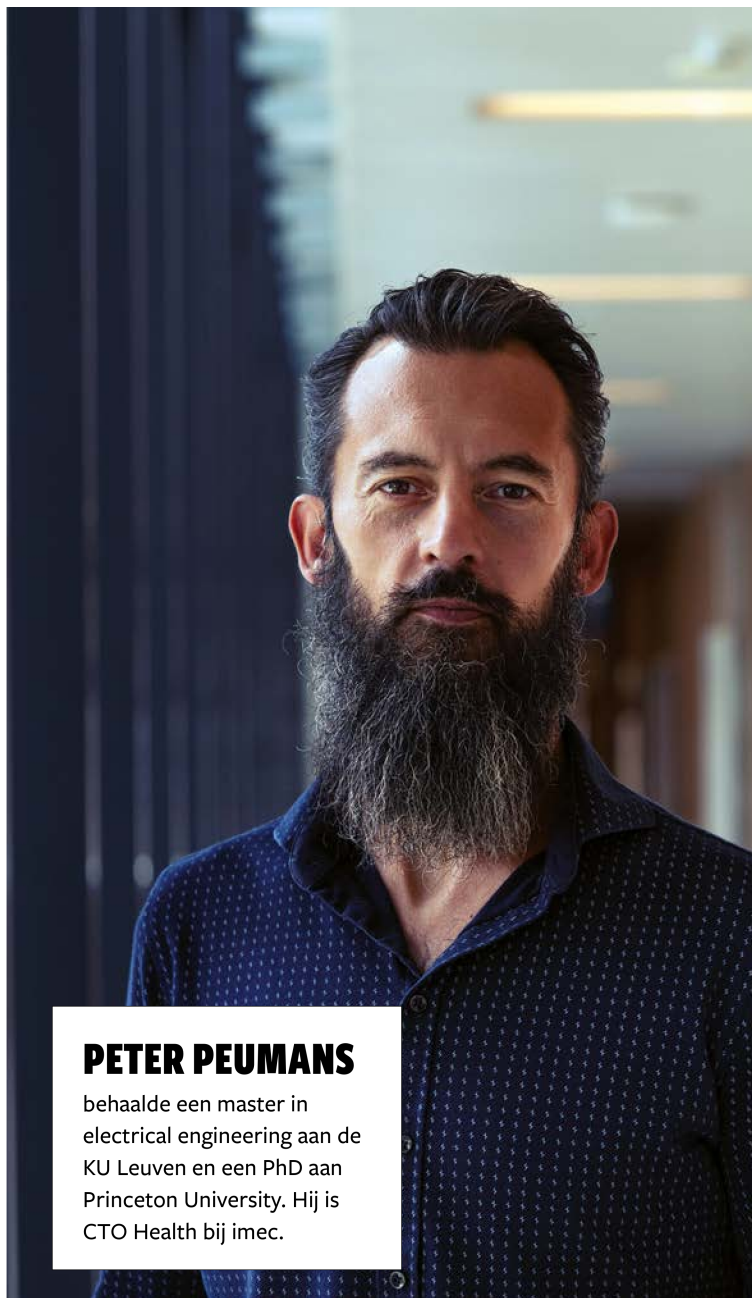
'Veel mensen denken trouwens dat artificiële intelligentie al kan tippen aan onze hersenen. Dat is nog lang niet zo. Neem nu *machine learning*, waarbij software zelf leert. Toon je kinderen een aantal keren een afbeelding van een kat, dan herkennen ze heel snel ook in Musti een kat. Voordat een *machine learning*-systeem datzelfde kan, moet je het met heel veel inputdata 'trainen', veel meer dan onze hersenen nodig hebben. Hoe ons brein er zo snel in slaagt informatie te generaliseren is nog altijd een raadsel.'

'Bovendien zit het proces om kennis uit observationele data te halen vol met valkuilen waar systemen nog niet omheen kunnen. Als je in een database de relatie tussen leeftijd en beroep analyseert, dan blijkt dat professionele jazzspelers gemiddeld langer leven dan de rest van de bevolking. De fout die in die analyse is geslopen noemt men de '*immortal time bias*': jazzspelers lijken alleen maar ouder te worden dan de rest van de bevolking omdat het langer duurt om een goede jazzspeler te worden.'

'Op zich is dat een onschuldig voorbeeld, maar die *bias* kan ook een rol spelen bij vergelijkend onderzoek van therapieën. Dat de levensverwachting van patiënten bij de ene behandeling langer lijkt dan bij een andere, ligt misschien aan het feit dat het een derdelijnsbehandeling is die patiënten pas krijgen als ze er twee andere hebben overleefd. Er zijn verschillende vormen van *bias* en er zijn nog grote doorbraken in *machine learning* nodig om systemen te leren dergelijke valkuilen vlot te omzeilen.'

Peumans: 'Verder vind ik dat gezondheidsmetingen zo gemakkelijk moeten worden dat ze niet langer in een lab maar overal kunnen gebeuren. Dat zou heel wat vertraging wegnemen uit de gezondheidszorg. Voor je een behandeling kunt starten, is er tegenwoordig al heel wat tijd verloren gegaan: je moet een afspraak maken bij de arts voor een meting, je moet wachten op de uitslag, je moet een volgende afspraak maken voor de bespreking. Mocht een meting uitvoeren even eenvoudig zijn als iets opzoeken op het internet, dan zouden we ook trends kunnen volgen en sneller ziektes opsporen.'

Decruyenaere: 'Het idee achter bijvoorbeeld de vloeibare biopsie is schitterend. Je kunt een ziekte als kanker opsporen door in het bloed op zoek te gaan naar sporen van DNA of RNA van de tumor. Alleen werkt de test nog niet perfect. We moeten ermee opletten dergelijke minder dan optimaal werkende tests in te zetten: ze leiden



PETER PEUMANS

behaalde een master in electrical engineering aan de KU Leuven en een PhD aan Princeton University. Hij is CTO Health bij imec.

tot valspositieven en valsnegatieven. Die eerste zorgen voor heel wat onnodige onrust. Ze stellen je bloot aan onnodige tests en extra onderzoeken, en soms zelfs aan onnodige behandelingen die schadelijk kunnen zijn. En ze belasten het gezondheidssysteem. Die tweede geven je dan weer een vals gevoel van veiligheid.'

'Het heeft ook weinig zin om ziektes op te sporen waar je niets tegen kunt beginnen. De NIPT-test die foetaal DNA opspoort in het bloed van zwangere vrouwen, is geschikt om het syndroom van Down op te sporen. Het biedt toekomstige ouders de mogelijkheid om de zwangerschap af te breken. Maar wat ben je ermee als je genetisch profiel uitwijst dat je na je zeventigste een verhoogd risico loopt op dementie als daar nog geen behandeling voor bestaat? Zeker omdat niet ieder-

Peter Peumans:
'We gaan mensen niet plots gezond maken met big data.'



JOHAN DECRUYENAERE

studeerde geneeskunde aan de Universiteit Gent. Nadien specialiseerde hij in inwendige ziekten en intensieve zorg. Sinds 2016 is hij arts-coördinator van het Fonds voor Innovatie en Klinisch Onderzoek aan het UZ Gent. Hij is bestuurslid in de Koninklijke Academie voor Geneeskunde en voorzitter van de vaste commissie voor digitale geneeskunde.

een goed om kan met cijfers. Te horen krijgen dat je 50 procent meer risico loopt op een ziekte klinkt vreselijk, maar als de incidentie ervan maar 0,5 procent bedraagt, loop je nog altijd maar een risico van 0,75 procent.'

In welke zin zullen de behandelingen van morgen verschillen van die van nu?

Peumans: 'Synthetische biologie, zoals crispr-cas, waarbij we met genetische modificatie ingrijpen op de code van de biologie om ziektes te genezen, zal de volgende jaren zeker nog verder evolueren. En in de robotica beweegt heel wat. Nu al kunnen microrobots via kleine openingen in het lichaam operaties uitvoeren. Ook exoskeletten deden hun intrede. Ze laten verplegend personeel toe om zware voorwerpen te tillen, en helpen minder mobiele patiënten bij het bewegen.'

'Later zullen we robots inbouwen in het lichaam, vanwaar ze de afgifte van medicijnen kunnen doseren of kwaadaardige cellen kunnen vernietigen. Wanneer dergelijke toepassingen eraan komen is moeilijk te voorspellen, omdat het verschillende ontwikkelingen vereist. Gebeuren die lineair, dan duurt het nog vijftig jaar. Gebeuren ze parallel, dan kan het binnen vijftien jaar.'

'Ik verwacht verder veel van directe interventies in elektrische systemen zoals de hersenen en de zenuwen. Het stimuleren van de motorische cortex kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat patiënten die een hand verloren een robohand aansturen en er gevoel in ervaren. Er wordt nu al geëxperimenteerd met hersen- en

zenuwstimulatie bij onder meer obsessief compulsieve stoornissen, parkinson, depressie, alzheimer, angststoornissen, het prikkelbaredarmsyndroom en incontinentie.'

'We gaan ook meer en meer naar therapieën die op maat van de patiënt zijn gemaakt. Op basis van informatie van de patiënt of van de tumor wordt gekeken of een therapie kan aanslaan. De volgende stap is therapieën maken op basis van het weefsel van de patiënt. De zogenaamde CAR-T-celtherapieën zijn daar een goed voorbeeld van: je neemt T-cellen van de patiënt en je gaat ze herprogrammeren, vermenigvuldigen en weer injecteren.'

'Ook *digital twins* komen eraan, digitale en biologische kopieën van patiënten. Digitaal, in de zin dat je via genetica en andere metingen heel wat dingen kunt voorspellen. Biologisch, omdat je met stamceltechnologie werkt en bijvoorbeeld een paar huidcellen neemt, die gaat opkweken en herprogrammeren, om er dan het weefsel van te maken dat je wil bestuderen. Je kunt dat doen om het ziektemechanisme beter te begrijpen of om er het effect van medicijnen op uit te proberen voor je ze aan de patiënt geeft. We zijn daar nu mee bezig voor parkinson, waarbij we huidcellen omzetten in hersencellen, en onderzoeken in welke mate medicatie de degeneratie vertraagt die eigen is aan de ziekte.'

Decruyenaere: 'Ik hoor in deze context vaak dat geneeskunde gepersonaliseerd wordt, maar dat is nu ook al altijd het geval. Jaarlijks komen vierduizend patiënten op de afdeling Intensieve Zorg van het UZ Gent

Johan Decruyenaere:
'We mogen ons leven niet volledig medicaliseren.'

terecht. Elke patiënt krijgt een andere en dus gepersonaliseerde therapie. Ik verkies daarom de term precisiegeneeskunde: we richten onze therapie dan bij elke patiënt op een biomarker of een genetische afwijking en hebben hierdoor meer kans op een gunstige respons.'

Apps, wearables en ingestibles moeten ervoor zorgen dat ziektes veel vaker worden voorkomen dan behandeld. Klopt dat?

Decruyenaere: 'Er is een verschil tussen ziektes voorkomen en ziektes vroegtijdig opsporen. Als je constant de temperatuur, hartslag of ademhaling van mensen meet, dan ben je op zoek naar symptomen van ziektes die je per definitie niet meer kunt voorkomen. In de zuivere preventie is de impact van veel van de huidige sensors vermoedelijk beperkt. Wat in ons lichaam gebeurt is zo complex dat je dat niet kunt reduceren tot een paar parameters.'

'Preventie zit vooral in gezond leven: rook niet, beweeg en slaap voldoende, houd een gezond gewicht aan en een gevarieerd dieet, matig je alcoholgebruik, laat je vaccineren, en laat je wanneer nodig screenen. Voor beweging en slaap kunnen sensors helpen, voor het monitoren van de andere adviezen bestaan wel apps die het gedrag proberen te beïnvloeden. Meer onderzoek naar de impact hiervan is nodig, want het blijft onduidelijk of mensen die de principes van gezond leven naast zich neerleggen plots wel bereid zijn om zich door een app te laten aansturen.'

Peumans: 'Het beeld dat we van wearables hebben is inderdaad wat te simplistisch, al ben ik ervan overtuigd dat er nieuwe zinnen aan te komen die meer bruikbare informatie opleveren. Het zou bijvoorbeeld interessant zijn mochten we de zuurstofsaturatie kunnen opvolgen bij covid-19. Maar voorlopig moeten dergelijke sensors nog worden verfijnd.'

'De vraag is of we dat constante meten wel willen. Niet iedereen wil er voortdurend aan herinnerd worden dat hij te dik is en hoe ongezond dat wel niet is. Ik vind dat het voor iedereen een keuze moet blijven of ze hun parameters willen meten of niet.'

Decruyenaere: 'We moeten erover waken dat we ons leven niet volledig medicaliseren. Als je alles voortdurend meet, kun je niet anders dan de hele tijd naar de resultaten kijken en voel je je nooit meer helemaal gezond. Sommige waarden kunnen afwijken zonder dat er iets mis is. Kun je dat niet correct interpreteren, dan maak je jezelf onnodig zorgen. Bij al dat meten speelt ook een risico op overdiagnose en overbehandeling.'

'Wat ben je ermee als je genetisch profiel uitwijst dat je na je zeventigste een verhoogd risico loopt op dementie als daar nog geen behandeling voor bestaat?'

Johan Decruyenaere

Veel mannen worden geopereerd omdat een verhoogd gehalte van het eiwit PSA bij hen werd vastgesteld. Dat eiwit kan op een tumor in de prostaat wijzen. Het kan gaan om een kleine, traag groeiende tumor, iets waar de patiënten wellicht nooit last van zouden hebben. Maar door die operatie zijn ze misschien wel incontinent en impotent geworden.'

Wat met de ethische implicaties van het verzamelen van al die gegevens?

Decruyenaere: 'Ik ben bang voor *fake science*. Als je onzorgvuldige analyses loslaat op big data – denk aan de eerder vermelde *bias* – kun je compleet verkeerde resultaten krijgen. Je kunt ook zeer veel analyses uitvoeren op dezelfde data en dan alleen die resultaten kenbaar maken die je goed uitkomen. Het minste dat je kunt doen is ervoor zorgen dat alle data en alle gebruikte algoritmes beschikbaar zijn zodat andere onderzoekers de resultaten kunnen valideren of tegenspreken. Gelukkig eisen meer en meer wetenschappelijke tijdschriften deze beschikbaarheid als voorwaarde tot publicatie.'

Peumans: 'Ook privacy is ontzettend belangrijk. Informatie heeft de neiging om uit te lekken. Je kunt genetische data nooit helemaal veilig houden – als ik straks de stoel ga swabben waar je nu op zit, heb ik je DNA ook. Daarom moeten we het vooral onwettig maken om die informatie en andere medische data op de verkeerde manier te gebruiken.'

Decruyenaere: 'Ik maak me zorgen over wat verzekeringsmaatschappijen met bepaalde data kunnen aanvangen. Zullen ze ooit diabetespatiënten verplichten om deze of gene technologie te gebruiken, en weigeraars minder uitbetalen bij eventuele complicaties? Zo'n verzekering volgens risico ondermijnt het principe van solidariteit waarop onze gezondheidszorg gebaseerd is.' ■