

Marco van Vulpen

# Kritische massa



Erasmus  
University  
Rotterdam



Universiteit  
Leiden

TU Delft

HollandPTC  
Protonen Therapie Centrum





# Kritische massa

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Marco van Vulpen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van radiotherapie,  
in het bijzonder protonetherapie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam,  
de Universiteit Leiden en de Technische Universiteit Delft op  
vrijdag 11 oktober 2019

**Erasmus  
University  
Rotterdam**

*Erasmus*



**Universiteit  
Leiden**

 **TU Delft**

Rede uitgesproken door prof.dr. M. van Vulpen op 11 oktober 2019 bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht Radiotherapie, in het bijzonder protontherapie.

**Mijnheer de rector magnificus van de Universiteit Leiden, rector magnificus van de Technische Universiteit Delft en rector magnificus van de Erasmus Universiteit Rotterdam, leden van de raad van bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, leden van het college van bestuur van de TU Delft, leden van de raad van bestuur van het Erasmus Medisch Centrum en zeer gewaardeerde toehoorders,**

Via deze oratie aanvaard ik officieel mijn benoeming tot hoogleraar vanuit maar liefst drie universiteiten. Dat doe ik vol trots en dankbaarheid.

#### **Inleiding**

4

Holland Protonen Therapie Centrum, HollandPTC, vergroot de meerwaarde van protontherapie voor mens en maatschappij. Dat is onze missie. Dat is waar we voor staan. Een mooie missie, maar er komt veel bij kijken als je dit wilt realiseren. In deze oratie zal ik mij kritisch opstellen ten opzichte van de huidige maatschappelijke discussies rondom waarde, marktwerking, protontherapie en organisatie van de zorg. Ik neem u ook mee op mijn persoonlijk missie. Mijn ultieme doel is om de silo-achtige afdelingen radiotherapie om te vormen naar een patiënt-centrale open werkplaats. HollandPTC is daarvoor het perfecte model. Ik wens u een aangenaam en kritisch academisch uur toe.

#### **Het einde van de Radiotherapie**

Mijn vorige oratie voor de universiteit van Utrecht had als titel: "Het einde van de radiotherapie".<sup>1,2</sup> In juni 2012 bracht deze titel veel commotie, maar ook veel gelach. Je vakgebied opheffen voordat deze is aangevangen? Dat is een goed begin van je carrière!

"Het einde van Radiotherapie" ging vooral over de organisatie van de gezondheidszorg en de gevolgen hiervan voor de patiënt.

Onze zorg is onderverdeeld in verschillende vakgebieden die je organisatorisch kunt vergelijken met een soort van kolommen, rechtop staande blokken of silo's. Deze kolommen zijn vooral binnen het eigen vakgebied gericht, contact tussen de vakgebieden staat niet op de voorgrond. Dit contact is verpakt in een wekelijks multidisciplinair overleg (MDO) van één uur, waar te veel patiënten worden besproken in te weinig tijd. Dit geldt ook voor belangrijke zaken als kwaliteit en veiligheid, maar ook voor financiën. Deze traditionele, verticale structuur leidt bovendien tot competitie tussen de kolommen terwijl de meerwaarde juist zit in de samenwerking tussen de vakgebieden. De patiënt kan lastig centraal gesteld worden bij de huidige organisatiestructuur. Dat dit inderdaad niet gebeurt, is onder andere te merken aan het aantal klachten over gebrekkige overdracht en communicatie tussen de artsen uit verschillende vakgebieden bij een gemeenschappelijke behandeling. Beter zou het zijn om de organisatie aan te passen door de kolommen op te heffen en de zorgstructuur een kwartslag te draaien en te komen tot een structuur waarbij alle zorgverleners de patiënt volgen bij zijn of haar parcours. Hiervoor moet competitie plaats maken voor gezamenlijke beslissingen en moeten onder andere financiën volgend zijn. De zorgverleners zijn zo weer in de lead en de patiënt staat zo aan de leiding van zijn eigen zorglijn. Hoewel verschillende ziekenhuizen voor een dergelijke aanpak kiezen, bijvoorbeeld kankercentra, is er nauwelijks beweging in de organisatie van medisch specialisten, zorgverzekeraars en overheid. In mijn huidige oratie toon ik u HollandPTC in Delft als voorbeeld van zo'n kanteling.

Mijn vorige oratie, "Het einde van de Radiotherapie", ging ook over het grote aantal innovaties dat de geneeskunde en in het bijzonder de radiotherapie overspoelt. Iedere radiotherapie afdeling lijkt zich gedwongen te voelen om te kiezen voor een innovatie en om daarna de competitie met andere radiotherapie afdelingen en ziekenhuizen aan te gaan. Hierbij worden emoties niet geschuwd. Het p-woord, nee niet protonen maar de patiënt, wordt hierbij vaak genoemd, maar vol beloften en zonder bewijs dat deze hier ook echt beter van wordt. De patiënt is naar mijn

mening vaak de dupe. Techniek en innovaties zijn er om ons te dienen en de patiënt beter te behandelen. Ik beschreef in mijn vorige oratie de mogelijkheid tot een gezamenlijke taal en weging van innovaties die tot transparante en gedragen keuzes leidt.

Ik had niet verwacht na mijn oratie over het einde van de radiotherapie ooit nog een oratie te houden. Ik ben blij dat mij een vervolg is gegund op vrijdag 11 oktober 2019 klokke 4 uur met als titel “Kritische Massa”.

### Protonentherapie in Nederland

In januari 2009 haalde de mogelijke introductie van protonentherapie in Nederland het NOS journaal. In november 2016 kreeg ik de grote eer om als radiotherapeut en medisch directeur te starten bij een van de drie protonencentra in ons land, bij HollandPTC in Delft. Dit centrum is opgericht door de Technische Universiteit Delft, het Leids Universitair Medisch Centrum en het Erasmus Medisch Centrum.

De standaard bestraling van patiënten met een kwaadaardige ziekte maakt gebruik van fotonenstraling. Fotonen zijn geen materie en hebben dus geen massa. Het zijn energiepakketjes die bijvoorbeeld ook door de zon worden uitgezonden of door een lamp. Fotonen met een hoge energie kunnen gebruikt worden om patiënten mee te bestralen en kanker te vernietigen. Zoals iedereen weet kun je met een lampje (lage energie fotonen) door je vinger schijnen. Dit laat zien dat fotonen niet stoppen, maar overal doorheen gaan. Ondanks dat dit nadelig klinkt zijn de resultaten van bestraling met fotonen goed. Er kan een hoge precisie worden gehaald met goede uitkomsten voor patiënten. Door deze goede resultaten krijgen we meer te maken met de lange termijn schade van deze behandeling. Daardoor ontstaat er een grote noodzaak om de gezonde organen te beschermen, ook tegen een lagere en tolereerbare dosis. Er zijn meerdere mogelijkheden om dit te bereiken, bijvoorbeeld door betere beeldvorming, waardoor we beter weten waar de tumor ligt en we preciezer kunnen bestralen, of door een andere techniek, zoals bestraling met protonen.

1																	2
H																	He
3	4											5	6	7	8	9	10
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
11	12											13	14	15	16	17	18
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
Cs	Ba	-71	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
87	88	89	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
Fr	Ra	-103	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Fl	Uup	Lv	Uus	Uuo
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71			
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103			
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			

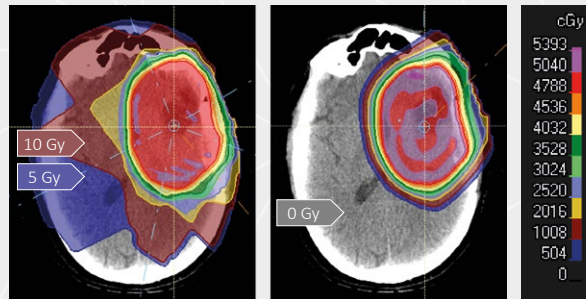
Eind vorige eeuw werd het technisch mogelijk om ook bestraling aan patiënten te geven met andere deeltjes dan fotonen. Hiervoor worden deeltjes met massa gebruikt. In principe zou je ieder type atoomdeeltje kunnen gebruiken, zoals Koolstof, Fluor of Helium, maar vanwege de technische haalbaarheid werd vooral bestraling met waterstofatomen ontwikkeld. De kern van een waterstofaatom bestaat namelijk uit één proton. Om protonen genoeg energie te geven moeten ze worden versneld. Dit gebeurt in een deeltjesversneller, zoals het CERN in Zwitserland ook heeft. Via een ingenieus luchtledig pijpnestelsel met grote magneten worden de protonen met twee derde van de snelheid van het licht naar de behandelkamer geleid voor de bestraling. In een uitzending van Willem Wever vanuit HollandPTC laat de presentator enthousiast zien hoe dit knap staaltje technologie werkt.<sup>3</sup>

Protonen zijn dus deeltjes met massa, in tegenstelling tot fotonen. Als protonen in het lichaam komen remmen ze af. Op één plek komt dan vrijwel alle energie vrij. Dit is vergelijkbaar met een dieptebom die op een ingestelde diepte explodeert. Een kritische massa dus. Daarachter is geen straling meer. Geen straling betekent dus ook geen stralingsdosis en geen schade aan gezonde organen. De diepte en positie van dit dieptebommetje kunnen nauwkeurig worden ingesteld. In tegenstelling tot fotonen hoeft je

bij protonen niet van meerdere kanten te bestralen om het doelgebied goed te behandelen en de gezonde omliggende weefsels te sparen. Je kunt beter maar van één kant bestralen.

De verschillen tussen protonen en fotonen zijn goed te zien op de volgende afbeelding. Deze toont twee bestralingsplannen. Met een bestralingsplan bepaal je de dosis en dosisverdeling van een bestraling. Bij dit voorbeeld wordt voor een jonge patiënt met hersenkanker een bestralingsplan gemaakt met zowel fotonen als protonen. Bestralingsdosis wordt beschreven in Gray (Gy), oftewel Joules per Kilogram. Er wordt een dosis van 54 Gy gepland om tot genezing te komen. Links een bestralingsplan met fotonen, rechts met protonen. In beide plannen krijgt de tumor netjes de beoogde 54 Gy. In het fotonenplan ziet u dat naast de tumor nog een aanzienlijk stuk van de gezonde hersenen een dosis krijgt van vijf Gy, tien Gy en zelfs twintig Gy (het gele gebied). In het protonenplan is dit nul Gy, dus geen dosis. In de radiotherapie staat het streven naar ALARA (As Low As Reasonably Achievable) centraal: dit is het ultieme doel om buiten de tumor zo min mogelijk, liefst geen, dosis te geven. Er is dus ook geen enkele discussie welk bestralingsplan de voorkeur heeft: het protonenplan.

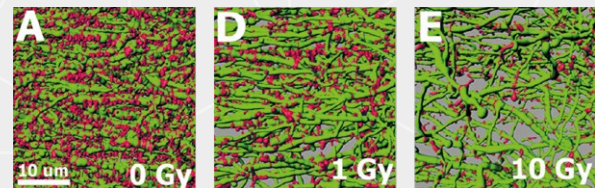
6



Protonen zijn, zoals eerder genoemd, een “kritische massa”. Sterker dan bij fotonen wordt de plek waar de energie wordt losgelaten, dus van het dieptebommetje, beïnvloed door bijvoorbeeld bewegingen als ademhaling, passerende

luchtbellen in de darm en het krimpen van de tumor. Bij protonentherapie moet een groot deel van de ontwikkelingen liggen in het zo nauwkeurig mogelijk plaatsen van dit dieptebommetje. Hiervoor zijn ingenieuze manieren ontwikkeld, zoals een robuuste wijze van plannen van de bestraling, waarbij rekening gehouden kan worden met meerdere onzekerheden en veranderingen tegelijkertijd. We merken in de praktijk dat dit robuust plannen erg goed werkt.

Maar terug naar de patiënt! Die was al een beetje in de vergetelheid geraakt. Is het echt zo waarschijnlijk dat minder straling in gezonde organen betere resultaten geeft? Ja, dat is zo. Deze figuur toont hersencellen van de hippocampus van een muis.<sup>4</sup> In de hippocampus zit een belangrijk deel van je cognitie, van je zijn, je IQ, je geheugen. De groene strepen zijn dendriten, de hersencellen. Je ziet dat deze hersencellen in aantal aanzienlijk afnemen bij een oplopende dosis straling. In de maanden na de bestraling blijkt de afname van het aantal hersencellen zelfs door te gaan. Dit beeld sluit aan bij studies gedaan bij patiënten waaruit blijkt dat na bestraling onder andere het IQ aanzienlijk afneemt. Zo is de schade van fotonenbestraling bij patiënten met een relatief vriendelijke hersentumor al onderzocht. Deze hersentumor komt veel voor bij jonge mensen, van zo’n dertig tot veertig jaar oud. Zij hebben nog een zeer lange levensverwachting en doen volop mee in de maatschappij. Na meer dan tien jaar werd voor in totaal zevenentwintig patiënten de levenssituatie beschreven.<sup>5</sup> Negenenvijftig procent van de mensen kon niet meer werken en negentien procent kon niet meer zelfstandig leven. Al met al schrikbarende resultaten. Uiteraard blijft het ingewikkeld om precies te bepalen waar deze ernstige achteruitgang door komt:



door de operatie, door de chemotherapie of door de bestraling. Toch blijft het de moeite meer dan waard om te kijken of met protontherapie meer mensen met dit type hersentumor mee kunnen blijven doen in de maatschappij en hierdoor een menswaardig bestaan kunnen hebben.

### **De implementatie van protontherapie**

In de vorige decennia kon er binnen de radiotherapiegemeenschap uitgebreid worden geëxperimenteerd met innovaties. Veelbelovende ontwikkelingen konden eenvoudig in de kliniek worden gebracht, zonder extra randvoorwaarden. Dit maakte de Nederlandse radiotherapie tot wereldspeler. Tegenwoordig kan dat niet zomaar meer. Op dit moment wordt bij alle ontwikkelingen de terechte vraag gesteld wat de meerwaarde is van de nieuwe techniek: in hoeverre is dit echt van voordeel voor de patiënt en wegen de kosten van de nieuwe techniek op tegen de verwachte voordelen voor de patiënt. Zeker nu de kosten in de gezondheidszorg steeds verder stijgen is dat een belangrijke vraag. De radiotherapiegemeenschap worstelt hier begrijpelijkerwijs mee.

Mede op basis van het rapport 'Signalement Protonenbestraling' van de Gezondheidsraad en drie rapporten van het Zorginstituut Nederland, heeft het ministerie van VWS in 2012 besloten vier centra in Nederland een vergunning te verlenen om een protontherapiecentrum te starten: Delft, Groningen, Maastricht en Amsterdam. De eerste twee centra zijn sinds 2018 operationeel, Maastricht sinds begin 2019. Amsterdam UMC en het NKI/AvL hebben zich aangesloten bij HollandPTC. Na de beslissing van het ministerie van VWS om aan maar liefst aan vier centra een vergunning toe te kennen ontstond veel discussie waar onder andere de radiotherapie gemeenschap, verzekeraars, banken en de overheid bij betrokken waren. De emoties liepen soms hoog op met uitspraken als: "protontherapie wordt de Fyra van de Zorg" en aan de andere kant: "het is onethisch als protontherapie aan patiënten wordt onthouden".

De regulering van protontherapie is uitstekend uitgewerkt.<sup>6,7</sup> Het aantal patiënten dat in Nederland met protontherapie

behandeld mag worden is op dit moment begrensd op 2.200 per jaar door de genoemde vier centra. In het bijgestelde rapport vanuit de Gezondheidsraad is de schatting dat er in 2020 een behoefte is aan protontherapie voor zo'n 5.800 patiënten. Er worden verder twee indicaties voor protontherapie beschreven: standaard indicaties, waarbij er internationaal consensus is over de meerwaarde van protontherapie boven fotontherapie, zoals kindertumoren, oogtumoren en schedelbasistumoren. De tweede betreft indicaties die gebaseerd zijn op modellen die bijwerkingen kunnen voorspellen. Deze modellen worden gevalideerd met gegevens uit Nederlandse databases en gecontroleerd door een onafhankelijk methodologisch centrum. Als op basis van deze modellen ingeschat wordt dat de kans op bijwerkingen voor een patiënt aanzienlijk lager is met protontherapie wordt gekozen voor protontherapie. In 2012 bepaalde het Zorginstituut Nederland dat protontherapie voor de model-based indicaties zorg is "conform de stand van de wetenschap en praktijk". Dat is belangrijk. Dit betekent dat protontherapie daarmee deel uit maakt van het basispakket en verzekerde zorg is. Met landelijke tumor specifieke indicatieprotocollen wordt door de gehele radiotherapiegemeenschap bepaald voor welke indicaties de modelvergelijking dient plaats te vinden. Daarna beslist het zorginstituut over vrijgave. Op dit moment zijn onder andere hoofd-hals kanker, borstkanker, longkanker en hersentumoren verzekerde zorg. De landelijke protocollen voor diverse andere tumorsoorten zijn in ontwikkeling. In de landelijke indicatieprotocollen worden ook tabellen opgenomen voor uniforme registratie van bijwerkingen en andere relevante variabelen. De gebruikte modellen zullen hiermee prospectief worden gevalideerd en kunnen eventueel worden aangepast. Via 'rapid learning'-technieken zal deze validatie regelmatig worden herhaald. Dit zal bijdragen aan het bepalen van de meerwaarde van protontherapie.<sup>8</sup>

Voor protontherapie is er dus uitgebreide regulering en een landelijk systeem voor indicatiestelling ontwikkeld. Zowel nationaal als internationaal wordt hier lovend over gesproken. Voor protonen is er ProTraIT, een landelijke database, in

ontwikkeling. In deze database komt de data van alle patiënten die behandeld zijn met protonentherapie in Nederland. Afgesproken is dat ook fotonendata in deze database komt. Liefst zou je ook andere innovaties, zoals de MRI versneller of extreem hypofractioneren, in de database onder willen brengen, waarbij dan natuurlijk wel dezelfde tabellen voor registratie moeten worden gebruikt. Zo kun je meerdere nieuwe zorgproducten op een uniforme manier cyclisch rapporteren en eventueel vergelijken. Een andere optie is het starten van cohorten, het FAIR delen van data en nieuwe vormen van data collectie. Met behulp van zulke cohorten zijn er nieuwe vormen van onderzoek mogelijk waardoor innovaties slim met elkaar kunnen worden vergeleken en in de tijd kunnen worden gevolgd.<sup>9</sup> Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zou hier een belangrijke rol in kunnen spelen.

8

Protonentherapie is dus een vastgestelde indicatie voor een geselecteerde groep patiënten en is daarvoor verzekerde zorg. Met patiënten met die indicatie hoort protonentherapie regulier besproken te worden en die patiënten horen verwezen te worden naar een protonencentrum. Dat gebeurt op dit moment echter nog nauwelijks. Als argument wordt vaak genoemd dat de waarde van protonentherapie nog niet bewezen zou zijn. Dat klopt niet. De waarde is immers wel vastgesteld in een uitgebreid landelijk proces. Hier hebben onder andere gemandateerde landelijke tumor-specifieke werkgroepen per tumor een consensus over bereikt. Na accordering door het ministerie van VWS kan hier geen discussie meer over zijn. De meerwaarde moet nog wel worden bepaald, maar dat is een ander proces waarover ik straks meer vertel. Verder worden meerdere praktische bezwaren genoemd. Bezwaren die prima oplosbaar zijn. Ik vraag me af hoe het kan dat er vanuit radiotherapie Nederland wel een uitgebreide lobby is geweest om protonentherapie te introduceren, maar dat na de zorgvuldige introductie van protonentherapie het enthousiasme aanzienlijk lijkt afgenomen. De enige conclusie die ik kan trekken is dat we helaas weer terugvallen op het denken in kolommen/silo's. Marktwerking, dus dat een centrum zijn patiënten en dus inkomsten afstaat aan een ander centrum,

wordt genoemd. Dat snijdt geen hout: het aantal patiënten met kanker in Nederland stijgt nog ieder jaar door de bevolkingsgroei en de vergrijzing. Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor protonentherapie, geschat op 4.4%, valt in het niet bij de groei van het aantal patiënten op een gemiddelde afdeling radiotherapie in Nederland per jaar. En los daarvan: je zou toch het beste voor je patiënt moeten willen? Wat maakt het dan uit dat een bepaald centrum wat minder patiënten behandelt en een ander (geaffilieerd centrum) wat meer? Verder wordt competitie met andere nieuw aan te schaffen apparatuur genoemd, zoals de MRI versneller. Ook dat kan niet het bezwaar zijn. De MRI versneller wordt gebruikt om met MRI kleine bewegende tumoren te behandelen. Dat overlapt vrijwel niet met patiënten die voor protonentherapie in aanmerking komen. Er zal heus wel ergens overlap zijn tussen de indicaties, maar het is niet verstandig de discussies daar te beginnen. Het lijkt op dit moment alsof de radiotherapiegemeenschap zijn maatschappelijke verantwoordelijkheid niet neemt en de stap van breed gesteunde introductie van protonentherapie naar de implementatie in de klinische praktijk niet maakt. Niet door de verschillende centra en niet door individuele radiotherapeuten. Als het aantal verwijzingen zo traag blijft groeien heeft radiotherapie Nederland, dus ook iedere individuele radiotherapeut, wel wat uit te leggen richting patiënten en financiers. Er is op gezag van de radiotherapie gemeenschap tweehonderdvijftig miljoen euro aan de maatschappij gevraagd en gekregen en vervolgens verwijzen we niet naar die faciliteiten.

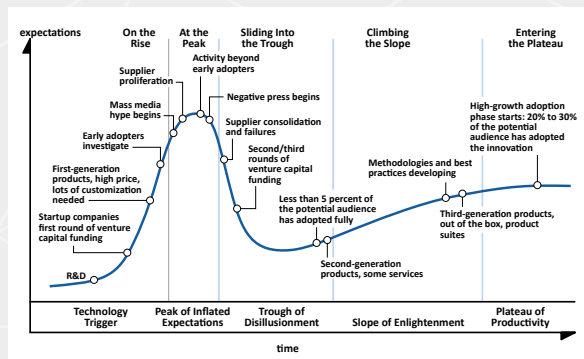
### **De klinische (meer)waarde van een innovatie**

Alhoewel het waarom van het niet direct klinisch omarmen van deze klinisch operationele innovatie nog niet duidelijk is, zijn er wel diverse voorbeelden van innovaties die hetzelfde traject hebben doorlopen. Het blijkt dat het vaak te maken heeft met verandermanagement. Een voorbeeld is een operatiekamer die voor een groot bedrag gebouwd is op dringend verzoek van de betrokken medisch specialisten, want zonder zo'n operatiekamer zou goede zorg niet mogelijk zijn. Na klinische oplevering werd de OK echter helemaal niet gebruikt. Na jaren is de OK



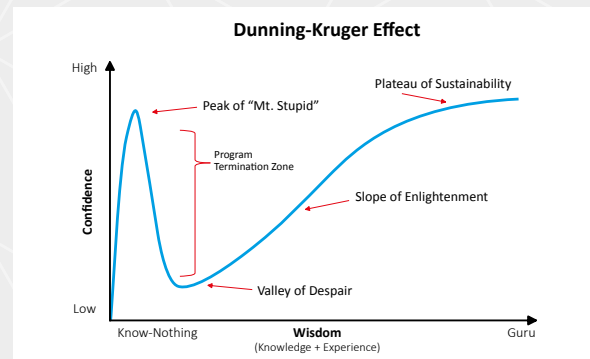
gelukkig wel een goed lopend onderdeel van de zorg in dat ziekenhuis. Zo'n zelfde voorbeeld, maar dan binnen de radiotherapie, was de introductie van IMRT, Intensiteit gemoduleerde Radiotherapie. IMRT werd begin van deze eeuw geïntroduceerd, maar werd ondanks duidelijk betere bestra- lingsplannen, niet meteen geïmplementeerd. De eis voor gerandomiseerde studies en zorgen over veiligheid en kosten werden uitgebreid genoemd bij de jaren durende discussies. IMRT is nu de basis van radiotherapie.

Op internet zijn er zeer vele advies sites, boeken en cursussen hoe je succesvol een innovatie moet implementeren. Hoe lang het duurt tot een innovatie is geïmplementeerd is niet makkelijk te vinden. Dit duurt naar schatting vele jaren. Vijf tot tien jaar lijkt geen uitzondering. De introductie van een nieuwe techniek vergt dus verandermanagement. Mensen houden van nature niet van verandering. Daarnaast heb je vooral geduld nodig. Misschien hebben de protonencentra zich wel laten meeslepen in overambitieuze meerjarenbegrotingen. Deze figuur, een Gartner Hype cyclus, laat zien wat het proces is van een goed idee tot en met klinische acceptatie.<sup>10</sup> Na een "peak of inflated expectations" en een "mass hype", zijn er tegenvallende berichten en neemt het enthousiasme af. Na een tijd van bezinning ontstaan er realistische verwachtingen en heeft de innovatie een stabiele en stevige plek in de zorg ingenomen.



Mijn baan is dus voorlopig gewaarborgd. Deze universele figuur heeft vele andere invullingen, zoals het Dunning Kruger effect, waarbij dezelfde grafiek gebruikt wordt om zelfvertrouwen uit te zetten tegen wijsheid.<sup>11</sup> Hier kom je de peak of mount stupid tegen en de valley of despair. De vraag is of de maatschappij de middelen en het begrip heeft om dit proces te doorlopen.

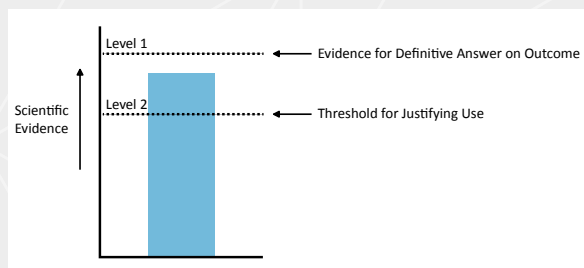
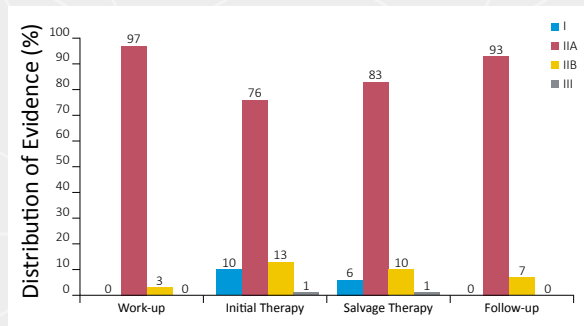
De huidige zorg eist "evidence based medicine", wat betekent dat er voor iedere behandeling en handeling wetenschappelijk én of klinisch bewijs moet zijn. Helaas is dat er doorgaans niet. Het grootste deel van onze geneeskunst is empirisch ontstaan. Dat maakt de discussie over waarde en meerwaarde op dit moment vaak lastig. Nieuwe vormen van therapie moeten bewijs leveren van meerwaarde over bestaande vormen van therapie waarvoor die "evidence" ontbreekt. Dit brengt risico's met zich mee. Bestaande therapieën zijn meestal een gevolg van het door-ontwikkelen van procedures. Nagedacht is alleen over verder optimaliseren van het onderdeel, de procedure, maar niet over het geheel. Als niemand meer naar het geheel kijkt, maar alleen verder itereert op bestaande keuzes, bestaat het risico dat een betere oplossing onterecht wordt weggegooid. De ontwikkelingen in de tijd zijn minstens zo belangrijk. Op dit moment bestuderen we een ontwikkeling op één moment, maar we beseffen vaak niet dat over 10 jaar het zorglandschap er aanzienlijk anders uit zal zien.



Ook binnen de oncologie en de radiotherapie blijkt de basis van de richtlijnen niet erg “evidence based” te zijn. In een studie in Amerika werd gekeken welk wetenschappelijk bewijs aan de basis staat van de richtlijnen in de landelijke oncologische zorg.<sup>12</sup> Van de 1.023 aanbevelingen voor tien verschillende soorten tumoren vond het National Comprehensive Cancer Network, de NCCN, dat gemiddeld maar zes procent van de aanbevelingen het level I evidence haalt. Level I wordt over het algemeen gezien als het minimaal benodigd bewijs dat de nieuwe behandeling beter is dan de standaard behandeling. Dat is dus niet wat in de richtlijnen wordt toegepast. Uit dit onderzoek werd wel duidelijk dat zwakkere bewijzen van level II ruim aanwezig zijn bij het formuleren van een aanbeveling in een richtlijn. Voor protonentherapie is er ruim voldoende level II bewijs voorhanden. Afgezet tegen de meetlat van de NCCN is er dus voldoende “evidence” voor protonentherapie.

In de vergunning voor protonentherapie staat beschreven dat de protonen centra de toegevoegde waarde van protonentherapie ten opzichte van fotonentherapie moeten aantonen. De protonen centra pakken dit voortvarend op en zijn op meerdere manieren bezig deze meerwaarde te bepalen. Dit blijkt lastig. Kun je bijvoorbeeld bij een behandeling waarbij een patiënt zowel chirurgie, chemotherapie als bestraling krijgt nog wel een verschil tussen protonen en fotonen aantonen? Bijwerkingen kunnen immers ook door de andere therapieën komen. Daarnaast kunnen deze andere therapieën aanzienlijk variëren tussen centra terwijl de protonentherapie hetzelfde wordt toegepast. Bovendien moet men over een groot aantal patiënten beschikken. Zoals gezegd is het ultieme streven in de radiotherapie ALARA: de dosis op de omliggende gezonde weefsels moet: “As Low As Reasonably Achievable” zijn. Als we uitgaan van dit principe lijkt de meerwaarde van protonen duidelijk.

10



### De maatschappelijke (meer)waarde van een innovatie

De samenleving gebruikt “As Low As Reasonably Achievable” ook als ultieme streven, maar dan voor kosten. Waarde kent dus meerdere invalshoeken, waarde in de vorm van geld, kennis, klinische waarde of waarde voor professionals. Waarde wordt in de gezondheidszorg vaak omschreven in termen van doelmatigheid, als de verhouding tussen kosten en opbrengsten.<sup>13</sup> Doelmatigheid van nieuwe medische producten speelt een belangrijke rol bij nationale beslissingen over wat er wordt vergoed in het basispakket. De kosten van de gezondheidszorg zijn immers aanzienlijk en stijgen maar door. Het bepalen van waarde, of doelmatigheid, wordt altijd afgezet tegen een andere therapie. Bij een nieuwe behandeling worden de extra kosten ervan gedeeld door de extra winst in gezondheid. De QALY, een voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar, is een universele uitkomstmaat voor de klinische winst van een nieuw zorgproduct. In Engeland is binnen de National Health Service, de NHS, consensus bereikt dat één QALY dertienduizend pond waard is. Dit wordt ook “willingness to pay” (WTP) genoemd. Hoe veel zijn wij in Nederland bereid om voor een nieuwe therapie te betalen? Dit is nog niet duidelijk. Op dit moment wordt gerekend met een

bedrag van tachtigduizend euro voor één gewonnen QALY als een indicatieve grens voor kosteneffectiviteit.

In 2018 publiceerde het Zorginstituut Nederland een rapport over verdringing binnen de ziekenhuiszorg.<sup>14</sup> Als je het totale budget van de zorg ziet als een grote doos vol zorgproducten, moet je, als je een nieuw product aan de doos wilt toevoegen, ook bepalen wat je eruit haalt. Anders past het niet. Een ingewikkeld probleem. Wie moet bepalen wat we niet meer vergoeden? Hoe doe je dat dan? Eerst het nieuwe zorgproduct: van deze therapie eisen we tegenwoordig dat de waarde wordt bepaald, bijvoorbeeld één QALY winst voor een nieuwe therapie van honderdduizend euro. Als er daarvoor tien therapieën uit het pakket moeten worden verwijderd is de logische vraag hoeveel QALY's je hierdoor verliest. Van die tien therapieën is over het algemeen nooit een QALY vastgesteld. Misschien verlies je wel zes QALY's terwijl je er maar één wint? Na enkele discussies hierover is het me duidelijk geworden dat we in de zorg rijk zijn en zelfs een veel generieuzere grens hanteren dan in bijvoorbeeld Engeland. Daarnaast is het proces van verdringing niet transparant. Dit maakt dat zorgprofessionals nieuwe ontwikkelingen kunnen blijven opduwen zonder dat ze zich ook verantwoordelijk voelen voor de discussie over wat er uit het zorgpakket verwijderd moet worden. Beter zou zijn om de discussie over verdringing ook te voeren met zorgprofessionals en patiënten. Dat zijn we echter niet gewend.

Een ander belangrijk punt werd benoemd in een symposium van de Raad van de Volksgezondheid en Samenleving (RVS) over de gezondheidszorg van de 21e eeuw.<sup>15</sup> Hier vertelde Marcel Levi dat we ons moeten realiseren dat ons gezondheidszorgsysteem is vergeven van zinloze zorg, dubbelop-zorg en futiele zorg. Ook zouden we slecht zijn in het opruimen van traditionele zorg als er een innovatie wordt geïntroduceerd en laten we alles naast elkaar bestaan. Levi geeft aan dat berekend is dat door rigoureuze "op te ruimen" de groei van de gezondheidszorgkosten in de Verenigde Staten voor enkele jaren volledig zou kunnen worden gefinancierd. Dit klinkt mooi, maar als zulk

laaghangend fruit er is waarom doen we dit dan al niet? Ik ben bang dat er een grote politieke lading in deze uitspraken zit. Daarnaast realiseer ik me dat er een grote cultuur- en organisatiewijziging nodig zal zijn om daadwerkelijk dit soort discussies te kunnen voeren en stappen te kunnen maken. Wel zou dit mede de sleutel kunnen zijn om innovaties makkelijker te implementeren. Het is als opruimen van je kast, dan pas maak je ruimte voor bijvoorbeeld een nieuwe spijkerbroek, die toch een stuk beter past dan het exemplaar van 10 jaar geleden.

Wij artsen handelen door de bank genomen niet op basis van geld of van kosten.<sup>13</sup> Niet verrassend. Als er gezegd wordt dat protonentherapie duur is worden verschillende kosten op één hoop gegooid. Denk aan de investeringskosten voor een cyclotron-gebaseerd protonencentrum, zo'n negentig miljoen euro. Hiervoor krijg je twee tot drie behandelkamers, dit worden gantries genoemd. Zo'n protoneninstallatie met drie behandelkamers schrijf je in dertig jaar af. Een fotonengantry kost zo'n tien miljoen euro, maar wordt in tien jaar afgeschreven. Kortom, protonentherapie lijkt duur, maar er is over de tijd geen groot verschil in de investeringskosten van fotonen en protonen. Een behandeling met fotonentherapie kost op dit moment ongeveer vijftienduizend euro per patiënt, protonentherapie ongeveer anderhalf tot tweeëneenhalf keer zo veel. Een schijntje als je dit vergelijkt met bepaalde systeemtherapieën. Het bedrag dat protonentherapie meer kost is dus te overzien, zeker aangezien de prijs van een behandeling in de tijd omlaag zal kunnen. Het is dus best een reële verwachting dat er in de toekomst geen verschil meer zit tussen de prijs van fotonen- en die van protonentherapie.

Waar artsen aan de ene kant hard roepen dat bepaalde nieuwe innovaties duur zijn, zijn er meerdere voorbeelden die laten zien dat artsen niet de beste bewakers van onze schatkist zijn. In dit kader is de introductie van de DaVinci robot in de chirurgie belangrijk om te noemen.<sup>16</sup> Dit voorbeeld toont volgens mij vooral de enorme macht van artsen. De DaVinci kent hoge investeringskosten en hoge jaarlijkse onderhoudskosten.

Toen deze robot werd geïntroduceerde, was er geen bewijs van meerwaarde ten opzichte van de gewone chirurgie. Nu, jaren later, en uitgebreide studies verder, is de conclusie dat er geen bewijs van meerwaarde lijkt te komen. Desondanks kon en kan ieder ziekenhuis zo'n robot kopen, je hebt er geen aparte vergunning voor nodig. En dat gebeurt dus ook, compleet met een mooi marketingverhaal naar de patiënt. Competitie en marktwerking winnen het van het beheersen van de kosten van de zorg. Tegelijkertijd heeft de robot zonder meerwaarde gezorgd voor wantrouwen ten aanzien van andere nieuwe zorgproducten. Dit speelt ook bij de introductie van protonen-therapie. Daarom ben ik blij dat de introductie van protonen-therapie kritisch wordt bekeken en dat ik de taak heb gekregen deze innovatie verantwoord te implementeren.

#### **Marktwerking of samenwerking in de zorg: een kritisch dilemma**

De introductie van de DaVinci robot is een voorbeeld van verkeerd uitgekakte marktwerking. De robot wordt vaak gebruikt als een excuus om een centrum neer te zetten als expertisecentrum met multidisciplinaire samenwerking. Samenwerken en innoveren zijn immers de modewoorden van de huidige gezondheidszorg. Collega van Rijn gaf, toen hij staatssecretaris was, dit helder weer toen hij 'samenwerken de nieuwe vorm van concurrentie' noemde. Wat kan samenwerken dan meer zijn dan een modewoord dat het tegengestelde, dus competitie, veroorzaakt? En hoe verhoudt marktwerking zich tot samenwerken?. Hugo de Jonge, minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport, gaf recent in een interview in het Algemeen Dagblad aan: 'De zorg heeft minder markt en meer samenwerking nodig. Anders houden we het niet vol. Samenwerking gaat niet vanzelf, maar moet ingebakken zijn in de manier waarop we de zorg met elkaar organiseren.' Naar mijn mening is dit hoe HollandPTC is vormgegeven, maar daarover straks meer.

Het is belangrijk om stil te staan bij hoe je moet samenwerken. De postacademische opleiding van de Erasmusacademie over keten-regie in de zorg zegt hier het volgende over:<sup>17</sup> Bij samenwerken wordt vooral de gezamenlijkheid benadrukt en is er minder

aandacht voor de verschillen. Vaak hoorde kreten bij samenwerken zijn: "We willen toch allemaal hetzelfde", "de patiënt centraal" en "we moeten het samen doen". Dit heet ook "sturen op gemeenschappelijkheid". Het is echter minstens zo belangrijk om de verschillen tussen partijen te benadrukken en zo de toegevoegde waarde van iedere partij te benoemen. Ook is het goed om de 'eigenheid' van iedere partij te benadrukken en z'n eigen waarde serieus te nemen in de samenwerking. Hierdoor zal er minder strategisch gedrag worden vertoond in de samenwerking. Tegelijkertijd versterkt dit het ambassadeurschap richting de eigen achterban of organisatie. Kortom, bij een goede samenwerking benadruk je juist de verschillen en geef je die waarde.

Een stelling uit een proefschrift van enkele jaren geleden is me bijgebleven: "De eed van Hippocrates had herzien moeten worden bij de invoering van marktwerking in de zorg". In de spreekkamer moet gezond verstand heersen. Bij niet goed uitgevoerde marktwerking lopen we het risico dat de zorg voor de patiënt verslechtert en dat de samenwerking in gevaar komt. Marktwerking is wel goed voor reguliere zorg met een volwassen "evidence" en evenwichtige markt bv. voor cataract of hernia. Marktwerking gaat over keuzevrijheid van patiënten en onder andere ook over het optimaliseren van de zorg. Voor geavanceerde innovatieve behandelingen werkt een samenwerking beter. De druk die gevoeld wordt van marktwerking hebben we wel nodig, onder andere in de balans tussen kosten en efficiëntie. Aan de andere kant geeft marktwerking een prikkel die samenwerken lastig maakt, maar dat is dus oplosbaar, kijk maar naar de opzet van HollandPTC.

#### **Het Holland Protonen Therapie Centrum**

HollandPTC is een initiatief van Erasmus MC, LUMC en de TU Delft. Het is gelegen aan de A13 en op de campus van de Technische Universiteit Delft, een unieke kans om technische innovaties via het protonencentrum in de gezondheidszorg in te brengen.

HollandPTC is een focuskliniek voor protonentherapie, maar alles rondom de zorg voor deze specifieke patiënt kan in

HollandPTC plaatsvinden. De eerder genoemde kolommen zijn een kwartslag gedraaid. Het centrum lijkt dus ook wel een radiologie afdeling. HollandPTC is uitgerust met een uitgebreid beeldvormend blok met een Dual Energy CT scanner, een 3 Tesla MRI en een PET/CT scanner. Ook is er een ruimte om chemotherapie te geven of andere interventies te doen. Naast twee behandelruimtes is er een oogbundel voor mensen met oogmelanoom en is er voor de wetenschap een experimentele bunker. Ook heeft HollandPTC een biologie-, chemie- en een fysica laboratorium.

Als tegenhanger van de “ieder voor zich” neigingen is HollandPTC ingericht als een platform voor meerdere partijen; een gedeelde plek om kwaliteit te verbeteren en de evidence en ervaring gezamenlijk op te bouwen. Ik noem dit een “open werkplaats”. Radiotherapeuten maar ook laboranten en fysici uit de geaffilieerde centra worden voor een percentage gedetacheerd bij HollandPTC. Zo wordt HollandPTC een deel van de zorglijnen uit de betrokken huizen en staat protonentherapie niet op zichzelf. Ik ben er erg trots op dat het inrichten van HollandPTC als open werkplaats goed is gelukt. Op dit moment zijn 21 artsen in dienst bij HollandPTC, voor het grootste deel vanuit grote ziekenhuizen en zijn de HollandPTC artsen deels in dienst bij die andere centra. De kanteling van de zorgstructuur die ik in mijn vorige oratie beoogde is ingezet. Uiteindelijk moet de integratie ook bedrijfskundig worden doorgevoerd, maar dat blijkt nog een aanzienlijke klus.

Een open werkplaats klinkt goed, maar is complex. Meerdere culturen in één huis die gezamenlijk keuzes gaan maken over inhoud van zorg en bijvoorbeeld kwaliteit en veiligheid lijkt soms een onmogelijke taak. Toch is dit meegevallen. Blijkbaar zit er iets in deze opzet dat motiveert en nieuwsgierig maakt. Voor alle betrokkenen betekent dit een flinke investering en het kijken over de eigen grenzen. Ik ben enorm trots op iedereen die hieraan heeft bijgedragen. Ook ben ik er van overtuigd dat deze opzet beter is voor de zorg en vooral voor de patiënt. Meegaan met de patiënt naar een ander centrum, HollandPTC,

daar hoog kwalitatieve zorg leveren en daarna gaan patiënt en arts weer terug naar het oorspronkelijk centrum.

HollandPTC vergroot de meerwaarde van protonentherapie voor mens en maatschappij. Dat is ons doel, daar staan we voor. Om dit te realiseren wordt onder andere de open werkplaats gerealiseerd voor zorg en wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast worden alle patiënten van HollandPTC gevraagd deel te nemen aan een cohort voor dataverzameling en zullen nieuwe vormen van onderzoek worden toegepast, zoals nieuwe vormen van gerandomiseerde studies.<sup>9</sup>

De meerwaarde van HollandPTC wordt verder vergroot doordat er vanuit de Erasmus Universiteit ook een detachering is gerealiseerd vanuit de vakgroep Gezondheidseconomie. Vanuit Medical Delta, het samenwerkingsverband tussen de drie eerder genoemde universiteiten en Erasmus MC en LUMC, is deze werkplaatsopzet beloofd door twee promovendi toe te kennen aan een programma waarbij één promovendus de kostenstructuur van HollandPTC zal onderzoeken en een tweede promovendus modellen zal maken voor de kosteneffectiviteit van protonentherapie voor hoofd-halskanker en de eerder genoemde hersenkanker. Hierbij zal onder andere gebruik worden gemaakt van de HollandPTC data, de data uit de landelijke protonendatabase, de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) en het IKNL.

De open werkplaats van HollandPTC is gaat nog verder. Met Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en met het Zorginstituut Nederland (ZIN) maken we afspraken over hun deelname aan onze werkplaats. Hier zijn we van plan om bijvoorbeeld discussies met radiotherapeuten en andere specialisten te gaan hebben over verdringing: welke zorgproducten zou je verwijderen als je een nieuw product wilt gaan toevoegen? Verder zijn er patiëntenverenigingen die mogelijk gebruik kunnen maken van deze werkplaats. De HollandPTC cliëntenraad zal ook actief betrokken worden bij het uitwerken van deze nieuwe concepten in de zorg.

Deze zelfde open werkplaats is in HollandPTC ook uitgewerkt voor wetenschappelijk onderzoek. Hiervoor is een consortium opgezet dat zich uitstrekt vanuit HollandPTC over de drie universiteiten die met een programmaraad richting gegeven aan het onderzoeksprogramma. Met een startbudget van meer dan tien miljoen euro vanuit enkele industriële partners, zoals Varian, RaySearch, Siemens en Philips, is een wetenschappelijk programma gestart dat over drie jaar zal bestaan uit vijftig tot zestig promovendi, verdeeld over de drie universiteiten. Andere universiteiten hebben al aangegeven mee te willen doen in dit consortium. Het onderzoek is verdeeld over klinisch, fysisch en biologisch onderzoek. In de drie betrokken universiteiten zitten internationaal erkende top onderzoekers die hun medewerking aan het HollandPTC R&D programma hebben gegeven. Door hen en de kwaliteit en innovatieve kracht van het research-consortium is het de verwachting ook aanzienlijke externe financiering op gang te brengen. De meerwaarde van samenwerken in de HollandPTC open werkplaats is bij R&D nu al duidelijk waar te nemen. Voor deelname aan de open werkplaats is samenwerken tussen vakgroepen en universiteiten uiteraard een randvoorwaarde.

Om kaders te geven aan het HollandPTC R&D programma is er een masterplan ontwikkeld met zes roadmaps. Deze roadmaps bestaan uit technische ontwikkelingen, ontwikkelingen in de beeldvorming, klinische implementatie van innovaties, biologische studies, modellering, big data en kosteneffectiviteit en als laatste klinische studies. Zoals gezegd zijn LUMC, Erasmus MC en TU Delft internationaal vermaarde zwaargewichten in gedegen en vernieuwende research. De diverse focussen in de huizen zijn duidelijk complementair. Ik heb van internationale collega's gehoord dat men het HollandPTC R&D consortium ziet als een reus die wakker wordt.

Graag zou ik in het kort een paar actuele researchgroepen binnen ons consortium willen noemen. Onze vermaarde afdelingen oogheelkunde spelen een internationale rol bij de introductie van protonentherapie voor het oogmelanoom.

Bijzonder aan HollandPTC is dat we in Nederland het enige centrum zijn dat met protonen oogtumoren kan behandelen. Het chordoom en chondrosaroom zijn zeer zeldzame destructieve bottumoren. LUMC is een internationaal centrum voor dit soort tumoren met een zeer goed functionerend multidisciplinair team. Door protonentherapie op te nemen in hun palet aan behandelingen verwachten we met nog meer internationale partijen samen te werken en deze zeldzame zorg te kunnen verbeteren. Andere tumoren waar onze universiteiten in excelleren zijn onder andere neurologie, hoofd-halskanker, borstkanker, longkanker, gynaecologische tumoren, lymfomen, urologische tumoren en darm- lever en alveeslierkanker. Voor al deze tumoren zal de toevoeging van protonentherapie worden onderzocht. Vanuit de biologie zijn grote bekende groepen onder andere bezig met DNA reparatie onderzoek, cel- en weefsel response en genetisch onderzoek. Aangevuld met onderzoek naar big data zijn hier belangrijke uitkomsten van te verwachten die mogelijk breder toepasbaar zijn dan alleen voor protonentherapie.

Qua beeldvorming hebben we de beschikking over een Dual Energy CT scan. Zo'n scanner is maar op weinig plekken in de wereld geïnstalleerd en geeft onder andere een betere schatting over de precieze diepte van het protonen dieptebommetje. Ook hebben we een PET/CT scanner waarmee onder andere studies naar modellering van response lopen. Onze 3 Tesla MRI scanner wordt niet alleen gebruikt voor sequencing studies maar ook naar bijvoorbeeld Diffusion-Weighted MRI optimalisatie. Door de nauwe samenwerking met de radiologie afdelingen in de beide huizen gaan de mogelijkheden met deze apparatuur optimaal benut worden.

Ook onze bestralingsapparatuur is bijzonder. Zo hebben we bijvoorbeeld de beschikking over een cone-beam CT, dat is een CT scanner die op de gantry is gemonteerd. Daarnaast hebben wij een losse goede CT scanner in de bunker. De vergelijking tussen cone beam en conventionele scanners is bijvoorbeeld nog nauwelijks gedaan. Op de gantry zijn in principe mogelijk-

heden om de diepte van de protonen in het lichaam te meten door bijvoorbeeld Prompt Gamma beeldvorming, waarbij ook het biologisch effect kan worden gemodelleerd. En wat dacht u van nieuwe röntgenstraling gebaseerde beeldvorming tijdens afgifte van de protonentherapie waarmee eventuele beweging van de tumor tijdens bestraling kan worden aangepast. Een gigantische doorbraak als het lukt om dit klinisch te implementeren.<sup>18</sup> Vanuit de TU Delft nemen meerdere faculteiten actief deel aan het HollandPTC consortium. Dit zijn onder andere Technische Natuurkunde, Industrieel Ontwerpen, Werktuigbouwkunde, Wiskunde en Informatica. De afgelopen twee dagen was er de “HollandPTC Collaboration and Innovation hub”. Hier hebben wij ons gezamenlijke onderzoeksprogramma besproken. Wilt u meer informatie over HollandPTC en ons consortium R&D programma steek dan nu gerust uw vinger op. Ik nodig u van harte uit om mee te doen aan onze open werkplaats.

In de radiotherapie zijn er veel kansen voor verbetering, maar dat vereist buiten de kaders denken. Er zijn ook enkele zorgen. In de radiotherapie is een tendens om steeds hogere doses met krappere marges af te geven in steeds minder bestralingsfracties. Hierdoor vergroot in de tijd het risico op ernstige bijwerkingen. Radiotherapie heeft echter de kennis en kunde niet om deze ernstige bijwerkingen te behandelen en kan meestal zelf geen patiënten opnemen. Doordat we kampen met de eerder geschetste kolommen, veroorzaakt dit soms aanzienlijke spanningen in de zorgketen. De toekomst van de radiotherapie kan alleen geborgd worden door breed samen te werken met andere specialisten en wetenschappers die dat wel kunnen en bereid zijn dit deel van de zorg te faciliteren. De positie van radiotherapie in de keten moet opnieuw belicht worden.

Radiotherapie is geen stationair vak, zoals u begrijpt. Er is een continue stroom aan verbeteringen gaande. Doordat verbeteringen meestal een iteratie zijn op bestaande radiotherapie processen en apparatuur en de radiotherapie erg naar binnen is gericht zijn er niet direct grote doorbraken van te verwachten.

De radiotherapie innovaties krijgen daardoor buiten de radiotherapie vrijwel geen podium. Met een andere manieren van denken met de blik meer naar buiten gericht kan radiotherapie wel voor een doorbraak zorgen, bijvoorbeeld door het vergroten van de mogelijkheid om succesvol chemotherapie te kunnen geven via een aanpassing van de radiotherapie waarbij het beenmerg minder tot geen straling krijgt. Protonentherapie heeft uiteraard grote kansen om hierin een doorbraak te creëren. Een zelfde gedachte leeft bij chirurgen. Door het operatieterrein niet te bestralen, voor of na een ingreep, verwachten chirurgen minder bijwerkingen en betere resultaten van hun operaties.<sup>19</sup> Bestralingsveldkeuzes die mede bepaald worden door de internist of chirurg? Huiver of een goed plan? Ik denk het laatste.

Zelf ben ik gegrepen door de volgende hypothese: Bij de gebruikelijke fotonentherapie is er altijd straling op een groot deel van het omliggend weefsel met daarin veel bloedvaten. Naar schatting wordt in de zes tot zeven weken behandeling het gehele bloedvolume van een patiënt zo'n drie keer bestraald. Ook al gaat het opgeteld en in de tijd uitgesmeerd maar om een zeer lage dosis, de kans dat dit iets doet met je weerstand, je immuunsysteem, is groot. Door bewust bloedvaten of gebieden met een hoge bloeddorstrooming te ontwijken zou het immuunsysteem mogelijk beter gespaard kunnen worden. Het wordt steeds duidelijker dat bij het gevecht van het lichaam tegen de kanker het eigen immuunsysteem een belangrijke rol speelt. Experimenten naar de immuun trigger tonen een uitstekende kanker response als de primaire tumor met een hoge dosis wordt bestraald en uitzaaingen niet of met alleen een snuffje bestraling. Met protonentherapie en met een veldkeuze die een klein bloedvolume belast kan volgens mij een doorbraak en grote winst in de oncologie mogelijk zijn.

Nieuw is ook FLASH therapie. Hierbij wordt een zeer hoog dosistempo gerealiseerd, van zo'n veertig tot honderd Gy per seconde. Eerste experimenten tonen een behoorlijke afname in bijwerkingen met een hoge kans op genezing. Op dit moment is

FLASH alleen mogelijk bij protonencentra die een cyclotron hebben. Door dit hoge dosistempo en door aanzienlijk minder bestralingsfracties wordt het bloed steeds minder bestraald met mogelijk als gevolg een sterker patiënt-eigen immuunsysteem.

### **Kritische Massa**

De kritische massa die ik u in het voorgaande beschreven heb kent vele vormen. Een proton is een deeltje met massa, waarvan de precieze dosering en plaatsbepaling kritischer is dan bij fotonen. HollandPTC is gelegen op het terrein van het Reactor Instituut Delft. Voor hen is een kritische massa de minimale hoeveelheid splijtbaar materiaal die nodig is om een nucleaire kettingreactie in stand te houden, maar ook de basis van een kernbom. Een kritische massa is ook het aantal patiënten dat verwezen wordt om protonencentra rendabel te houden. Ook radiotherapeuten zijn in dit verhaal een kritische massa, evenals patiënten, zorgverzekeraars, het ministerie van VWS, raden van bestuur, decanen, raden van toezicht, buitenlandse centra en uiteindelijk de maatschappij. Goed om te weten dat het bij versnippering erg lastig is om een kritische massa te verkrijgen. Een kritische massa is noodzakelijk bij de introductie van een nieuwe techniek. Het is altijd het fundament van een goed product. Zonder kritische massa is er niets en is er ook geen protonentherapie.

### **Dankwoord**

HollandPTC is een geweldig bedrijf. Ik ben trots dat ik mag bijdragen aan de realisatie hiervan. Graag wil ik alle werknemers van HollandPTC bedanken voor hun lef om bij HollandPTC te solliciteren en voor alle extra inzet die ieder van jullie de afgelopen jaren heeft gegeven. Het is belangrijk om te noemen dat iedere gedetacheerde arts, fysicus, MBB'er, controller, jurist, enz. hier ook bij hoort. Er is geen wij en zij in een open werkplaats. Zonder die inzet van al deze bevlogen mensen zou HollandPTC nu niet bestaan. Samen hebben we de ramp-up van HollandPTC doorleefd en dat zal ons altijd bijblijven. HollandPTC bestaat uit zo veel mensen dat het niet lukt ieder bij naam te

noemen binnen de mij gegeven tijd. Excuses daarvoor, hiermee doe ik jullie tekort. Dat besef ik terdege.

Speciale dank wil ik uitspreken naar de betrokken afdelingen radiotherapie. Vooral met Erasmus MC, LUMC en Haaglanden Medisch centrum wordt HollandPTC omgevormd tot een geïntegreerde afdeling. Dat vereist uitzonderlijk leiderschap van de afdelingshoofden en management teams. Dank jullie wel.

Onze contacten met onder andere het Amsterdam UMC, het NKI/AvL, het UMC Utrecht, ZRTI, NWZ, Haga en Instituut Verbeeten zijn zodanig goed dat ik verwacht binnenkort de integratie met HollandPTC verder vorm te kunnen geven.

Uiteraard zijn er veel meer mensen betrokken bij HollandPTC. Ik heb veel te danken aan de leden van de raad van commissarissen, de aandeelhouders, de verschillende raden en college van bestuur, de programmaraad leden van ons R&D programma en van vele vele anderen mensen. De R&D kernteam leden en de R&D programmaraad leden wil ik bijzonder benoemen. Het is een flinke opdracht om strategische keuzes te maken en die te verdedigen in de huizen. Dank jullie wel.

HollandPTC is opgezet lang voordat ik betrokken werd. Zeker tien jaar voor mijn aanstelling hebben diverse mensen aan de wieg gestaan van HollandPTC. Dat HollandPTC is gerealiseerd komt door hun doorzettingsvermogen en idealisme. Ik hoop dat jullie het vuur van HollandPTC voelen en begrijpen dat jullie inzet en investering een grote toekomst tegemoet gaat. Dank jullie wel!

Dan zijn er vele mensen die vanuit alle geaffilieerde instituten zin hebben om in HollandPTC aan de slag te gaan, met research, met klinische zorg of met onderwijs. Zo veel bevlogen mensen! Helaas zijn mijn werkdagen en uren niet dekkend om iedereen te geven wat ze eigenlijk verdienen. Excuses daarvoor! Ik ben blij met jullie bevlogen inzet.



Ik heb tweewekelijks overleg met mijn collega's van DUPROTON, vanuit de Nederlandse protonen centra. Het is bijzonder dat we met z'n vieren zo makkelijk en laagdrempelig kunnen overleggen. Dank jullie wel. Alleen zo kunnen de protonen centra samen optrekken om protonentherapie een succes te maken.

Beste leden van de NVRO. Ik heb jullie meerdere keren bewust geprikkeld, onder andere door het einde van de radiotherapie te verkondigen, maar ook door onze verdeeldheid uit te vergroten. Ik hoop hiermee onze positie in de zorg te verbeteren. Ik ben dankbaar en trots dat ik tot het radiotherapie gilde behoor.

Dan gaat mijn dank aanzienlijk uit naar al die afdelingen in de oncologische zorg die vol voor HollandPTC gaan. Afdelingen als medische oncologie, oncologische chirurgie, KNO, oogheelkunde, MDL, longziekten en vele andere afdelingen, investeren in protonentherapie omdat ze overtuigd zijn van de meerwaarde. Dank voor jullie support.

Graag zou ik mijn trots willen uitspreken voor de integratie van HollandPTC binnen de TU Delft. Beetje vreemd en spannend om een ziekenhuis op de campus van een technische universiteit te bouwen, maar vooral een erg slimme keuze.

Mijn dank gaat uit naar de faculteit gezondheidseconomie van de EUR. Wat heb ik veel van jullie geleerd, wat super dat jullie aan boord zijn. Ik laat jullie niet meer los, dat jullie dat weten!

Ik wil graag mijn ouders bedanken. Jullie onvoorwaardelijke inzet en vertrouwen zijn de basis voor deze oratie. Jan-Willem, Justus en Jasmine zijn mijn kritische massa, onder andere rondom de originele beginletter van jullie namen. Uiteraard dank ik mijn Mees! Je bent een juweeltje.

Graag wil ik ook Johannes Vermeer bedanken. Zijn spel met licht en voxels staan voor HollandPTC. Het meisje met de parel is zo populair dat we een webshop beginnen voor onder andere behang en wielershirts.



En... mocht u in de toekomst in de avond langs HollandPTC rijden op de A13, kijk dan graag eens naar de oplichtende Bragg-peak op de gevel van HollandPTC in de nacht.

17



### **Ter afsluiting**

Ik ben dankbaar dat ik in mijn positie als hoogleraar vanuit TU Delft, Erasmus MC en LUMC kan bijdragen aan de introductie van protonentherapie in Nederland. Dit is voor mij een droombaan en een prachtige uitdaging. HollandPTC vergroot de meerwaarde van protonentherapie voor mens en maatschappij. Dat is de missie van HollandPTC. Dat is waar we voor staan. Mijn persoonlijk missie, het omvormen van de silo-achtige afdelingen radiotherapie naar een patiënt-centrale open werkplaats krijgt u er bij.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties\*

1. Oratie M van Vulpen, 19 juni 2012, Universiteit Utrecht (Nederlands): <http://www.radiotherapie.nl/oratie-marco-van-vulpen/oratie-inauguration-speech-m-van-vulpen/oratie-marco-van-vulpen>
2. Inaugural speech M van Vulpen, 19 June 2019, University of Utrecht (English): <http://www.radiotherapie.nl/oratie-marco-van-vulpen/oratie-inauguration-speech-m-van-vulpen/inauguration-speech-m-van-vulpen>
3. Willem Wever, 12 september 2017. Hoe werkt een deeltjesversneller. <https://www.youtube.com/watch?v=ZB64yX0a95g>
4. Parihar VK, Limoli CL. Cranial irradiation compromises neuronal architecture in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 30;110(31):12822-7.
5. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, Bottomley A, Allgeier A, Seute T, Gijtenbeek AM, de Gans J, Enting RH, Tijssen CC, van den Bent MJ, Reijneveld JC. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol*. 2014 Jan;116(1):161-8.
6. Gezondheidsraad rapport: Signalement protonenbestraling, 2009. <https://docplayer.nl/13995957-Protonenbestraling-signalement.html>
7. Boersma LJ, van Vulpen M, Rasch CRN, Langendijk JLA. Protonencentra in gebruik genomen: hoe nu verder? *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2018 May 25;162.
8. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, Schuit E. Clinical Trial Strategies to Compare Protons With Photons. *Semin Radiat Oncol*. 2018 Apr;28(2):79-87.
9. Van der Velden JM, Verkooijen HM, Young-Afat DA, Burbach JP, van Vulpen M, Relton C, van Gils CH, May AM, Groenwold RH. The cohort multiple randomized controlled trial design: a valid and efficient alternative to pragmatic trials? *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 1;46(1):96-102.
10. Gartner Hype Cycle: <https://www.gartner.com/en/research/methodologies/gartner-hype-cycle>
11. Kruger J, Dunning D (1999). Unskilled and Unaware of It: How Difficulties in Recognizing One's Own Incompetence Lead to Inflated Self-Assessments. *Journal of Personality and Social Psychology* 77 (6): 1121–34.
12. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):186-91.
13. Levi M. De dokter en het geld. *Diagnosist uitgevers*. Druk: 1; IBAN: 9789036820554, november 2017.
14. Adang E, Stadhouders N, Parsons C, Wammes J, Govaert P, Determann D, Koolman X, Paulus A, Evers S, Frederix G, Oortwijn W. Verdringseffecten binnen het Nederlands zorgstelsel. *Zorginstituut Nederland*, 2018.
15. [https://www.raadrvs.nl/binaries/raadrvs/documenten/publicaties/2015/07/13/wil-de-penningmeester-van-de-zorg-nu-opstaan/Wil+de+penningmeester+van+de+zorg+nu+opstaan\\_RVZ\\_Afscheidsbundel.pdf](https://www.raadrvs.nl/binaries/raadrvs/documenten/publicaties/2015/07/13/wil-de-penningmeester-van-de-zorg-nu-opstaan/Wil+de+penningmeester+van+de+zorg+nu+opstaan_RVZ_Afscheidsbundel.pdf)
16. Abrishami P, Boer A, Horstman K. When the Evidence Basis Breeds Controversies: Exploring the Value Profile of Robotic Surgery Beyond the Early Introduction Phase. *Med Care Res Rev*. 2019 Mar 22;1077558719832797. doi: 10.1177/1077558719832797. [Epub ahead of print]
17. Ketenregie in de Zorg: hoe vermijden we 'collaborative inertia'? <https://www.eur.nl/erasmusacademie/nieuws/ketenregie-de-zorg-hoe-vermijden-we-collaborative-inertia>
18. Van Vulpen M, Wang L. Within the next five years, adaptive hypofractionation will become the most common form of radiotherapy. *Med Phys*. 2016 Jul;43(7):3941.
19. Versteeg AL, Hes J, van der Velden JM, Eppinga W, Kasperts N, Verkooijen HM, van Vulpen M, Oner FC, Seravalli E, Verlaan JJ. Sparing the surgical area with stereotactic body radiotherapy for combined treatment of spinal metastases: a treatment planning study. *Acta Oncol*. 2019 Feb;58(2):251-256.

\*Websites benaderd op dd. 13 september 2019



