



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Een vak zonder grenzen

Papapoulos, S.E.

### Citation

Papapoulos, S. E. (1998). *Een vak zonder grenzen*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5346>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5346>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.Dr. S.E. Papapoulos

# Een vak zonder grenzen

Rede uitgesproken ter gelegenheid van de benoeming tot  
hoogleraar in de Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder  
calcium- en botstofwisselingsziekten aan de Universiteit Leiden  
op 11 december 1998.



Universiteit Leiden



*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De Faculteit der Geneeskunde heeft mij de leeropdracht gegeven om werkzaam te zijn op het vakgebied van calcium- en botstofwisselingsziekten. Toen mijn 16-jarige zoon dit hoorde, keek hij mij vol verbazing aan en vroeg: "Calcium- en botstofwisseling je hele wetenschappelijke carrière? Is dat niet saai?" Wat mij een uiterst opwindende en voldoende gevende bezigheid lijkt, was in de ogen van de jeugd een oninteressant onderwerp, misschien zelfs nauwelijks enige erkenning waard. Deze gedachte werd gelukkig niet gedeeld door de Universiteit, maar heeft tijdens de voorbereiding van mijn rede wel voortdurend in mijn achterhoofd meegespeeld.

#### DE ZIEKTELAST

Aandoeningen van het skelet komen vaak voor en zij veroorzaken bij degenen die er aan lijden een belangrijke achteruitgang van de kwaliteit van leven. Een typisch voorbeeld is osteoporose. Deze botziekte wordt gekenmerkt door een lage botmassa en destructie van de microarchitectuur van botweefsel met als gevolg een toegenomen fragiliteit van de botten resulterend in een verhoogde kans op fracturen. Zoals een beroerte de belangrijkste complicatie is van hypertensie, zo zijn fracturen de voornaamste klinische gevolgen van osteoporose. Vier van de tien vrouwen die nu 50 jaar oud zijn, zullen in hun verdere leven één of meer botten breken. Mannen kunnen ook aan osteoporose lijden, maar het risico op fracturen is bij hun lager dan bij vrouwen. De typische osteoporotische fracturen zijn die van de heup, de ruggewervels en de pols. Een recent rapport over de ziektelast in de lidstaten van de Europese Unie toonde aan dat dit jaar 412.000 inwoners van deze landen een heupfractuur zullen krijgen. Nog alarmerender zijn de toekomstvoorspellingen in hiervoor genoemd rapport: in de komende 50 jaar zal, zo schat men, het aantal heupfracturen toenemen tot 972.000 per jaar. Deze schattingen zijn nog aan de voorzichtige kant; zij houden immers geen rekening met de dubbele vergrijzing. Als de huidige trends in een aantal Europese landen, inclusief Nederland, blijven bestaan dan

zullen deze aantallen veel eerder worden bereikt. De schattingen zijn zeker betrouwbaar, omdat de samenstelling van de populaties met een verhoogd risico op dit moment al bekend is. Alle personen die over 50 jaar hun heup zullen breken zijn immers al geboren. Naast de genoemde heupfracturen hebben 23.700.000 vrouwen en mannen in de lidstaten van de Europese Unie wervelfracturen. Dit aantal zal in de komende 50 jaar naar verwachting toenemen tot meer dan 37.000.000.

De klinische gevolgen van heupfracturen zijn goed bekend en zij houden onder meer in: verlies van onafhankelijkheid, blijvende invaliditeit en toegenomen mortaliteit. Bij vrouwen overtreft het totale aantal opnamesdagen voor de behandeling van heupfracturen die voor de behandeling van andere vaak voorkomende ziekten zoals borstkanker, suikerziekte, hartinfarct en longaandoeningen. Steeds duidelijker wordt dat wervelfracturen, los van de pijn en de verslechtering van de kwaliteit van leven die zij veroorzaken, ook samengaan met verhoogde mortaliteit. De verklaring hiervoor is nog niet duidelijk. Bovendien is bij aanwezigheid van een wervelfractuur de kans op nieuwe fracturen van de wervels maar ook van andere botten, ongeveer vier maal verhoogd. Dit sombere scenario zal, zoals u kunt begrijpen, grote druk uitoefenen op het reeds zo beknotte budget in de gezondheidszorg. Alleen voor de behandeling van heupfracturen wordt jaarlijks in de Europese Unie al meer dan 9 miljard ECU uitgegeven. Dit komt overeen met 20 miljard gulden.

Maar osteoporose is niet de enige veel voorkomende botziekte. Laat ik u een ander voorbeeld geven. Kwaadaardige tumoren zaaien vaak uit naar het skelet en veroorzaken dan hevige pijn, fracturen en hypercalciëmie, een levensbedreigende toestand ten gevolge van een verhoogd calciumgehalte in het bloed. Naar schatting heeft 70% van alle patiënten met vergevorderde kanker pijn, en bij meer dan de helft van hen is dit het gevolg van botmetastasen. Sommige kwaadaardige tumoren metastaseren bij voorkeur naar het skelet. Dit geldt ook voor de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen, borstkanker, en de op één na meest frequente kanker bij mannen, die van de prostaat. Eén op de twaalf vrouwen in onze samenleving zal voor de leeftijd van 75 jaar

borstkanker ontwikkelen en tenminste 70% van degenen met vergevorderde ziekte zal aan de dramatische gevolgen van botmetastasen lijden. Patiënten gaan echter in het algemeen niet dood aan botmetastasen; als de uitzaaiingen zich tot het skelet beperken kunnen zij zelfs nog lange tijd in leven blijven. Maar hun kwaliteit van leven zal ernstig worden aangetast.

Tenslotte nog een ander voorbeeld, de ziekte van Paget. Deze botziekte werd in de vorige eeuw voor het eerst beschreven door de Engelse chirurg Sir James Paget en draagt sindsdien dan ook zijn naam. De ziekte tast 2 tot 4% van alle personen boven de 50 jaar aan, waarmee het ná osteoporose de meest voorkomende metabole botziekte is. De oorzaak van de ziekte is nog niet bekend maar de klinische verschijnselen en de pathofysiologische basis zijn zeer nauwkeurig beschreven. Bij de ziekte van Paget zijn één of meer botten door het ziekteproces aangetast. Deze botten veranderen dan van vorm en omvang en de kwaliteit van het botweefsel is slecht. Dit geeft aanleiding tot complicaties zoals pijn, misvormingen en fracturen.

Dames en heren, dit is zo maar een korte opsomming van de ziektelast die sommige frequent voorkomende aandoeningen van het skelet met zich mee kunnen brengen en die kennis van en ervaring in calcium- en botstofwisseling vereisen. Ons basaal en klinisch onderzoek richt zich dan ook met name op deze botaandoeningen. Maar dat niet alleen, hetzelfde geldt ook voor onze poliklinische en klinische patiëntenzorg in het Leids Universitair Medisch Centrum, het LUMC. Met nadruk wil ik erop wijzen dat dit niet de enige ziekten zijn die onze aandacht krijgen en die tot ons ervaringsgebied behoren. Er zijn talrijke andere zowel frequent voorkomende als zeldzame stoornissen van de calcium- en botstofwisseling die gedurende het hele leven van mensen kunnen ontstaan en zelfs reeds voor de geboorte problemen kunnen veroorzaken. Een voorbeeld hiervan is osteoporose bij kinderen.

Het terrein van ons klinisch handelen overschrijdt dus de grenzen tussen medische specialismen en loopt van de kindergeneeskunde tot aan de geriatrie.

## DE COMPLEXITEIT VAN HET BOTWEEFSEL

Ik geloof dat het al wel duidelijk geworden is dat er een dringende behoefte bestaat aan actie op een aantal klinische gebieden binnen het veld van de calcium- en botstofwisseling. Om hieraan te voldoen is het allereerst noodzakelijk dat we de pathogenese van deze aandoeningen volledig begrijpen. Daarom wil ik eerst een paar minuten besteden aan de beschrijving van het skelet omdat dit tot een beter begrip van onze werkwijzen zal leiden.

Ons skelet dient een aantal functies. Het draagt zorg voor onze houding, het past zich aan aan mechanische krachten, het beschermt verschillende inwendige organen, het dient als reservoir voor calcium, fosfaat en andere mineralen en het herbergt het hematopoietisch systeem. Gedurende ons leven wordt ons bot voortdurend vernieuwd door twee belangrijke processen, botafbraak en botaanmaak. Oud bot wordt verwijderd door de werking van botafbrekende cellen, de osteoclasten en het bot wordt vervangen door nieuw bot door de werking van de botvormende cellen, de osteoblasten. Dit proces, ook wel bekend als botombouw, vindt op een orderlijke wijze in verschillende delen van ons skelet plaats. Botombouw wordt gereguleerd door een veelvoud van factoren zoals hormonen, lokale regulatoren en mechanische krachten. Het is het samenspel van deze factoren dat verantwoordelijk is voor de integriteit van ons skelet. In het algemeen gesproken liggen stoornissen in deze mechanismen ten grondslag aan de onstaanswijze van alle botziekten. Definiëring van deze stoornissen is van primair belang voor ons klinisch handelen. In het verleden beperkte onze research zich tot het onderzoek van interacties tussen hormonen zoals bijschildklierhormoon, vitamine D en oestrogenen enerzijds, en de calcium- en botstofwisseling anderzijds. Dit vormt de reden waarom het vanouds primair het interessegebied was van endocrinologen. Dit was ook nog het geval toen ik als jonge Fellow in Endocrinologie werd ingewijd in de complexiteit van deze interacties door Jeffrey O'Riordan in Londen. Het inzicht dat botcellen ontstaan uit voorlopercellen in het beenmerg opende de weg naar nieuwe benaderingswijzen en verschaftte ons een beter inzicht in de botstofwisseling. We weten nu ook dat talrijke mole-

culen die een nuttige functie hebben in het hematopoïetisch en het immuunsysteem, ook van groot belang zijn voor de lokale regulatie van de botstofwisseling. Anderzijds zijn er aanwijzingen dat moleculen waarvan gedacht werd dat zij uitsluitend werking uitoefenden op de calciumstofwisseling ook het immuunsysteem kunnen beïnvloeden, een centrale rol spelen in de ontwikkeling van het skelet, en een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van botmetastasen. Derhalve dienen wij onze kennis uit te breiden over de grenzen van het klassieke paradigma van de interacties tussen calcium en de systemische hormonen bijschildklierhormoon en vitamine D.

Het heeft lang geduurd voordat het vakgebied van calcium- en botstofwisseling zijn huidige kennisniveau had bereikt. Kennis werd in vele gevallen verkregen door zorgvuldig waarnemen en experimenteren, in andere gevallen door schade en schande. Ik kan echter niet voorbijgaan aan het werk van sommige toegewijde onderzoekers die bereid waren deuren te openen die permanent gesloten leken. Dit heeft het vakgebied van de calcium- en botstofwisseling tot zijn huidige volwassenheid gebracht.

#### DE BISFOSFONATEN

Een typisch voorbeeld hiervan was het onderzoek op het gebied van de bisfosfonaten. Dit zijn synthetische stoffen die zich zeer hecht aan calciumkristallen binden. Ze hopen zich selectief in het skelet op en remmen de botafbraak. Deze stoffen worden heden ten dage op grote schaal gebruikt bij de behandeling van een aantal botziekten. Bisfosfonaten werden in de vorige eeuw voor het eerst gesynthetiseerd door Duitse chemici die de reacties van fosforzuur met andere chemische stoffen onderzochten.

Omdat ze in staat bleken ionen in oplossingen te complexeren en de vorming van calciumkristallen te remmen, werden bisfosfonaten aanvankelijk voor talrijke industriële toepassingen gebruikt voordat de medische toepassingen werden herkend. Om een paar van de niet-medische toepassingen te noemen: de gas- en olie-industrieën, de bereiden van zepen, cosmetica, waterverzachters en tandpasta's. De ontdekking van hun effect op de botstofwisseling geschiedde, zoals zo vaak

gebeurt, louter toevallig. In de zestiger jaren vond een groep van onderzoekers in Zwitserland, toen ze het proces van calciumkristalvorming onderzochten, een molecuul, pyrofosfaat genaamd, dat een natuurlijke kristallisatieregger was. Deze stof was, in tegenstelling tot in het laboratorium, niet actief als het bij dieren werd toegediend aangezien het snel in het lichaam werd afgebroken. Op zoek naar een analog voor pyrofosfaat dat haar werkingen kon nabootsen, maar niet afgebroken kon worden door enzymen in het lichaam, werkte deze groep samen met een chemicus van een Amerikaanse industrie. Deze chemicus beschikte over dergelijke stoffen, de bisfosfonaten. Hun opzet was om een behandeling te ontwikkelen waarmee calciumkristalvorming buiten het skelet, ook wel bekend als ectopische calcificatie, kon worden voorkomen. Gedurende het verloop van hun onderzoek kwamen zij echter tot andere bevindingen. Toen zij deze stoffen aan dieren gaven, bleek dat zij de botafbraak konden remmen. Dit was de primaire werking van de bisfosfonaten en remming van de mineralisatie was in feite een bijwerking.

Het eerste bisfosfonaat dat aan mensen werd gegeven was etidronaat. Dit bleek effectief te zijn bij patiënten met de ziekte van Paget die gekenmerkt wordt door verhoogde botafbraak. Spoedig werd echter duidelijk dat het effect van etidronaat niet compleet was en dat het, als het in therapeutische doses werd toegediend, de normale mineralisering van bot kon remmen, een toestand bekend als osteomalacie. Dus werd er een nieuw concept ontwikkeld maar intussen dienden nieuwe ontwikkelingen zich aan. Olav Bijvoet die ik, bevoorrecht als ik ben, mocht opvolgen als leider van de calcium- en botgroep in Leiden, ontdekte dat een ander bisfosfonaat, pamidronaat of APD, op veel effectievere wijze en zonder osteomalacie te veroorzaken, botafbraak kon onderdrukken. Wellicht nog van groter belang was de bevinding dat de grotere potentie van pamidronaat te danken was aan het stikstofatoom dat in het molecuul aanwezig was. Deze laatste bevinding leidde tot de synthese van nieuwe krachtigere analoga en vrijwel alle potente bisfosfonaten zijn afgeleiden van pamidronaat. Gezamenlijk vormen zij de groep van de stikstofbevattende bisfosfonaten.

Gelijktijdig met deze ontwikkelingen werden twee punten die bepalend zouden zijn voor de toekomst van het vakgebied, steeds duidelijker. Allereerst werd men zich ervan bewust hoe weinig er bekend was over de regulering van de botafbraak door osteoclasten en over de biologie van deze cellen. Hiervoor was expertise in basaal onderzoek in het bijzonder in de celbiologie van bot, onontbeerlijk. Deze expertise was voorhanden in Leiden op de afdeling Celbiologie. Deze groep droeg zeer veel bij aan het oplossen van een aantal vraagstellingen die met de biologie van de osteoclasten verband houden. Ten tweede bleek dat bepaalde ziekten die behandeld werden door andere medische disciplines ook gepaard gingen met verhoogde botafbraak. Patiënten met zulke aandoeningen zouden profijt kunnen hebben van behandeling met bisfosfonaten. Dit waren de patiënten met botmetastasen. Hiermee begon de samenwerking met de afdeling Klinische Oncologie. In de loop der jaren strekte de samenwerking zich ook over andere afdelingen uit, de Nucleaire Geneeskunde, Urologie, Reumatologie, Klinische Chemie, Huidziekten, Kindergeneeskunde en de Ziekenhuis Apotheek die de verantwoording op zich nam de bisfosfonaten geschikt te maken voor menselijk gebruik. Daarnaast werd op de afdeling Endocrinologie een eigen onderzoekslaboratorium ontwikkeld. Zo ontstond de mogelijkheid om ons over vragen op cellulair en moleculair niveau te buigen, maar we maken ook gebruik van diermodellen van verschillende botziekten. Deze benadering is het kenmerk van ons werk op het LUMC, namelijk van het laboratorium door middel van klinische research naar patiëntenzorg en weer terug. Daarbij wordt gedurende de hele weg samengewerkt met andere disciplines.

Een intrigerend probleem bij de onderzoeken met bisfosfonaten betrof het specifieke mechanisme waarmee deze verbindingen botafbraak onderdrukken. Wij en anderen zochten verwoed naar het antwoord en kwamen tot zekere conclusies, maar het moleculaire mechanisme ervan bleef lange tijd onbekend. Dit jaar echter zijn wij dan eindelijk in staat gebleken het probleem op te lossen en ik ben vooral blij dat deze ontdekking juist in het jaar van mijn benoeming op deze leerstoel plaatsvond. Wij identificeerden enzymen van een algemene stofwisselings-

route, de zogenaamde mevalonaat cascade, die het specifieke doelwit blijken te zijn van stikstofbevattende bisfosfonaten. Van nog groter belang is het misschien dat we vonden dat deze cascade, behalve dat zij doelwit is van de krachtige bisfosfonaten, ook nog een meer algemene regulerende rol speelt bij de botafbraak.

Dus, dames en heren, door middel van een bij toeval ontdekt molecuul gebruikt in de zeepindustrie, kregen we met vallen en opstaan en zorgvuldige waarneming en proefneming inzicht in enkele fundamentele mechanismen die de botstofwisseling reguleren. Bovendien hebben wij nu zeer krachtige middelen in handen voor de behandeling van onze patiënten.

Het verhaal van de bisfosfonaten is illustratief voor de manier waarop het veld van calcium- en botstofwisseling tot volwassenheid is gekomen. Van een interessegebied van een paar toegewijde wetenschappers heeft het zich ontwikkeld tot een terrein dat de inspanningen in talrijke disciplines aantrekt. Om maar eens te noemen, de laatste jaarlijkse bijeenkomst van de Amerikaanse Vereniging voor Bot- en Mineraleonderzoek werd door meer dan 5.000 wetenschappers bezocht. Daarmee zijn de aanvankelijke raakvlakken tussen specialisten nu een gemeenschappelijk aandachtsgebied geworden. Wat zijn de gevolgen van deze ontwikkelingen? Hoe gaat het nu verder?

#### DE TOEKOMST

We hebben op alle gebieden van de geneeskunde met een technologische revolutie te maken die de weg opent voor het genereren en analyseren van resultaten op een wijze die zijn weerga niet kent. De groei van de moderne technologie biedt nu de gelegenheid om ziekten op een nieuw en meer fundamenteel niveau te bestuderen. Wat slechts enkele jaren geleden science fiction leek, is vandaag de dag klinische praktijk. Hoe kunnen wij deze ontwikkelingen de baas blijven en hoe kunnen we deze kennis tot welzijn van onze patiënten toepassen?

Meer dan 60 jaar geleden schreef Fuller Albright, een van de grootste

klinische onderzoekers van deze eeuw, een begaafde endocrinoloog aan wie wij de nauwkeurige beschrijving van een aantal calcium- en botstofwisselingsziekten te danken hebben, het volgende (ik citeer):

*“Human knowledge does not grow only as a consequence of the contributions of a few great minds. Countless small bits of information make up the whole. Fact is added to fact, experience to experience. Small thoughts are joined to make larger ones, and these are joined again. Mistakes are made and corrected. Differences in opinion arise and controversies ensue. Progress is made in the process of correcting errors. Pointing out which doors are the wrong ones is of great help to those who follow in the labyrinth of science. Demonstrating that two and two do not make five is of immense aid to the fellow who ultimately gets all the credit by showing that they do make four”.*

Deze gedachten zijn duidelijk toepasbaar in de huidige wetenschappelijke benaderingswijzen. Het enige verschil is de snelheid van gebeurtenissen. Voor je zelf de tijd hebt om tot de overweging te komen dat twee en twee geen vijf is, zijn er al verschillende rapportages uit diverse hoeken gekomen die aantonen dat twee en twee inderdaad vier is. Snelle uitbreiding van kennis vereist focusering, als wij ons onderzoek succesvol willen voortzetten en oplossingen willen bieden voor de problemen van onze patiënten. Ik wil niet ingaan op de welbekende argumenten van de generalist tegen de superspecialist. Echter bij de uiteindelijke analyse van wat academische geneeskunde te bieden heeft, gaat het om kennis in de diepte en expertise op een welomschreven gebied. Als zulke expertises worden gecombineerd kunnen optimale oplossingen geboden worden aan moeilijke, complexe problemen. Als artsen voelen wij ons verplicht alle problemen van onze patiënten op te lossen, althans te trachten ze met succes te verhelpen. Het aanvaarden van onze beperkingen is, naar mijn mening, belangrijker dan onze mogelijkheden te overschatten. Binnen academische instellingen als de onze, zal er een deur verder of een verdieping hoger altijd wel iemand zijn met veel grotere kennis en ervaring in een specifiek gebied van de geneeskunde. Deze overwegingen zijn een richtlijn geweest voor ons experimenteel en klinisch werk en zullen ook onze toekomstige werkwijzen bepalen.

Herkenning van klinische ziektepatronen ondersteund door de enorme vooruitgang in cellulair- en moleculairbiologische technieken hebben, evenals in andere gebieden van de geneeskunde, geleid tot de opheldering van de moleculaire basis van een aantal stoornissen van de calcium- en botstofwisseling. Hoe kan deze kennis bij diagnostiek en therapie worden toegepast? Deze vraag zal de drijvende kracht zijn bij het werk op het gebied van calcium- en botstofwisseling in de toekomst.

Ik wil u enkele voorbeelden geven om te kunnen illustreren hoe ik tegen toekomstige ontwikkelingen aankijk.

Ten eerste; identificatie van een mogelijke genetische predispositie voor de ziekte van Paget zal niet alleen vroegere diagnose en behandeling van patiënten die aan deze ziekte lijden mogelijk maken, maar ook kan zo hopelijk de aard van fundamentele mechanismen die de koppeling van botafbraak naar botaanmaak regelen worden opgehelderd. Zodoende kan kennis verkregen dank zij de verbetering van technologie, terwijl zij toch ten dienste staat van haar primaire doel, namelijk optimale patiëntenzorg, tegelijkertijd een grote invloed hebben op ons begrip van de regulering van botstofwisseling.

Ten tweede; inspanningen die erop gericht zijn om afwijkingen in het genetisch materiaal van patiënten met osteosclerose te identificeren. Dit is een groep van ziekten die gekenmerkt worden door een zeer hoge botmassa. Isolatie van de producten van betrokken genen zou uiteindelijk kunnen leiden tot synthese van stoffen die in staat zijn om de botmassa van patiënten met osteoporose te verhogen.

Ten derde; op dit moment hebben wij weliswaar de fundamentele rol van beenmergcellen bij de regulering van botstofwisseling begrepen, maar dat is niet genoeg. Wij moeten deze kennis uitbreiden en trachten de mechanismen van ziekten die in het beenmerg ontstaan en invloed hebben op het skelet te ontrafelen. Er zijn immers zo veel voorbeelden. Ik noemde reeds botmetastasen bij borst- en prostaatkanker. Wij weten nog steeds niet wat het onderliggende mechanisme is dat de voorkeur van deze tumoren voor botweefsel bepaalt. Een ander voorbeeld wordt gevormd door een aantal typen van osteoporose, waarvan wij de oorzaken niet kennen. Als groep noemen wij ze idiopathische osteoporose.

Artsen hebben de gewoonte het woord idiopathisch toe te voegen als zij niets over de oorzaak van de ziekte weten. Door zorgvuldige waarneming heeft men bij patiënten met idiopathische osteoporose bepaalde celpatronen in het beenmerg gevonden die verder in kaart moeten worden gebracht. Dit kan op zijn beurt weer leiden tot de ontdekking van een verstoorde, tot op heden nog onbekend mechanisme dat verantwoordelijk is voor de integriteit van het bot.

Ten slotte; bot- en beenmergcellen, om maar in klassieke termen over ze te spreken, zijn niet de enige elementen die in het spel betrokken zijn. De cellen van het stroma van het beenmerg lijken ook van bijzonder belang. Bovendien, een erg actieve cel die deelneemt aan de vorming van bloedvaten, de endotheelcel, lijkt ook een sleutelrol te spelen zowel bij de ontwikkeling van bot als bij pathologische toestanden van het skelet. Opnieuw kan begrip van deze interacties weer leiden tot ontwikkeling van nieuwe therapeutische mogelijkheden.

Dames en heren, dit zijn maar een paar geselecteerde onderzoeksgebieden op het terrein van calcium- en botstofwisseling die ook tot de doelstellingen horen van onze onderzoeksactiviteiten in het LUMC de komende jaren. De belangrijkste vragen die vanuit deze onderzoeksrichtingen en mogelijke ontwikkelingen worden opgeroepen zijn: hoe kunnen wij dit werk voortzetten en hoe kunnen wij de resultaten van dit werk implementeren in de dagelijkse praktijk? Ik denk dat dit onze werkelijke uitdagingen zullen zijn voor de toekomst.

Met betrekking tot de eerste vraag is het duidelijk dat met de juiste mensen en de juiste infrastructuur en in samenwerking met andere disciplines binnen en buiten ons academisch instituut het werk voortgezet kan worden. Gelukkig kan aan alle genoemde voorwaarden worden voldaan; maar dat geldt alleen voor nu. Wat gebeurt er in de toekomst? Waar zijn de jonge getalenteerde mensen met de ambitie om een academische carrière te maken, die zich in de toekomst op deze problemen zullen werpen en die de helpende hand zullen bieden om het juiste antwoord te vinden? Het is onze taak op de medische faculteit om studenten te leren de complexiteiten van het medische beroep het hoofd te

bieden en om jonge artsen in de verschillende medische disciplines op te leiden. Maar hier houdt onze betrokkenheid bij het onderwijs niet op. Wij hebben evenzeer een belangrijke taak in het opleiden van arts-wetenschappers die in staat zijn om medisch onderzoek met al zijn doelstellingen in de toekomst vorm te geven. Met arts-wetenschappers bedoel ik artsen die geschikt zijn de snelle technologische ontwikkelingen te volgen en ze ook toe te passen. Artsen met ervaring niet alleen in het oplossen van problemen aan het bed maar ook aan de laboratoriumtafel. Artsen die gegevens verkregen uit fundamenteel en dierexperimenteel onderzoek kritisch kunnen beschouwen en deze kennis ook kunnen gebruiken om in samenspraak met fundamentele onderzoekers tot de juiste oplossingen te komen. Dat is een moeilijke, veeleisende maar erg dankbare taak. De werkelijkheid is echter anders. Ondanks het opwindende wetenschappelijke tijdperk waarin we ons bevinden is het helaas de ervaring dat steeds minder clinici zich aangetrokken voelen tot de academische geneeskunde. De behoeften die het moderne leven met zich meebrengt, de behoefte aan geborgenheid op de lange termijn, de kortingen in het budget van academische instellingen, het lage honoreringspercentage van onderzoeksfondsen zijn allemaal factoren die zo'n carrière niet aantrekkelijk maken. Het is daarom dringend noodzakelijk om onze huidige benaderingswijze te herbeoordelen en om de juiste methoden te ontwikkelen om zulke mensen naar de academische geneeskunde aan te trekken.

De tweede vraag betreft de implementatie van de onderzoeksresultaten. Dit zal zelfs een nog grotere uitdaging zijn. Vernieuwend medisch onderzoek zal hopelijk leiden tot nieuwe diagnostische en therapeutische opties. Deze zullen onvermijdelijk meer druk uitoefenen op gezondheidszorgbudgetten. Gunstige effecten van behandelingen voor chronische ziekten, zoals van de bekende frequent voorkomende stoornissen van botstofwisseling, zijn niet onmiddellijk zichtbaar. Dat vraagt tijd, zoveel tijd dat er soms verschillende verkiezingen overheen gaan. Maar binnen een regeringsperiode moeten vaak cruciale beslissingen genomen worden die langdurige gevolgen hebben. Meestal gaat het om beslissingen die te maken hebben met het snoeien in de huidige uitga-

ven, méér dan met bestedingen in de toekomst. Gemakkelijk en populair zijn de pogingen de prijs van geneesmiddelen te verlagen en het aantal voorschrijvingen te beperken. De jaarlijkse winsten van farmaceutische industrieën samen met de wijd en zijd gepubliceerde voorbeelden van agressieve marketingtechnieken maken zulke beslissingen populair. Die krijgen bijval en steun van het publiek.

Maar laten wij eens serieus op dit probleem ingaan aan de hand van een chronische botziekte, osteoporose. Voordat een geneesmiddel goedgekeurd wordt voor de behandeling van osteoporose moet er een aantal stappen genomen worden die zeer duidelijk omschreven zijn door registratie instanties zowel in Europa als in de VS. Dit is een langdurig en buitengewoon kostbaar proces dat niet altijd met succes kan worden afgesloten. De kosten van de ontwikkeling van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose kunnen oplopen tot 500 miljoen dollar. Er is een recent voorbeeld van een groot farmaceutisch bedrijf dat al de noodzakelijke stappen had genomen maar het uiteindelijke bewijs van werkzaamheid, namelijk reductie van fractuurincidentie, werd niet geleverd. Een verlies van vele miljoenen dwong deze firma zich terug te trekken uit het veld van de botziekten. Farmaceutische firma's worden, zoals alle commerciële bedrijven in onze maatschappij, sterk beïnvloed door de wensen en verwachtingen van hun aandeelhouders. In een tijd waarin academische instellingen besluiten om volgens de regels van de vrije markt te werken is het niet reëel te verwachten dat de industrie een filantropische rol speelt.

Hoe kunnen wij dan wensen en verwachtingen van alle partijen samenvoegen zonder onze patiënten het slachtoffer te laten worden maar hun juist te laten profiteren van alle ontwikkelingen die de inspanningen van universiteit en industrie te bieden hebben? En tegelijkertijd dienen wij de belangen van de maatschappij te beschermen door de gezondheidszorgbudgetten binnen aanvaardbare grenzen te houden. Als verantwoordelijke onderzoekers en opinieleiders op onze respectievelijke gebieden hebben wij grote plichten jegens onze patiënten, onze collega's en de maatschappij om hen te informeren. Zulke informatie moet ech-

ter uitsluitend en alleen gebaseerd worden op harde feiten. Vooroordelen, resultaten van eigen onderzoeken, tegenstrijdige gezichtspunten kunnen bediscussieerd worden in het gremium van onze besloten wetenschappelijke bijeenkomsten. Zij hebben geen plaats als het gaat om de informatie van het publiek, onze collega's en gezondheidszorgautoriteiten.

Keuzes maken op basis van strikt wetenschappelijke feitenkennis heeft een tweeledig doel. Allereerst het identificeren van patiënten die zeer waarschijnlijk baat ondervinden van een bepaalde interventie en voorts het vermijden van onnodige kosten. Een recent rapport van de Gezondheidsraad over osteoporose is een goed voorbeeld van deze benaderingswijze. In dit rapport werd vastgesteld dat de huidige wetenschappelijke kennis onvoldoende is om een grootschalig bevolkingsonderzoek naar osteoporose bij vrouwen rond de menopauze te implementeren. In plaats daarvan werd een case-finding benadering geadviseerd, dat wil zeggen een middel om degenen met het hoogste fractuurrisico te identificeren en die bovendien waarschijnlijk het meeste baat zullen hebben van de behandeling.

Dames en heren, dit zijn enkele wegen die we kunnen bewandelen om met optimisme de toekomst tegemoet te zien en om er zeker van te zijn dat al onze inspanningen ten goede komen aan degenen die er werkelijk behoefte aan hebben.

Aan het slot gekomen van mijn rede wil ik graag enige woorden van dank spreken. Voordat ik individuen persoonlijk toespreek wil ik u allen bedanken voor uw aanwezigheid.

*Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.*

Ik dank u allen voor het in mij gestelde vertrouwen dat u met mijn benoeming toont.

*Your excellency the Ambassador of Greece and Mrs. Angelakis.*

*Dear Petro and Sonia,*

As you know I am very well aware of my roots and your presence today emphasizes this. I am honoured and grateful and I would like to thank you for your presence not only as representatives of the Greek Republic but also as friends as well as for all your efforts in strengthening the bonds between Greece and The Netherlands.

*Your excellency the Ambassador of Cyprus and Mrs. Zenon.*

*Dear Aleco and Paulina,*

I am honoured by your presence today. It emphasizes the deep relations of our two countries sharing the same culture, heritage and language.

*Professor O'Riordan*

*Dear Jeffrey,*

The years I spent in your laboratory have been fundamental for shaping my approach to clinical problems in our field and for realizing the importance of a strong basic background for attacking these problems. I learned from you to be very critical, sometimes also very conservative in the interpretation of the results of my research work. You have been, finally, instrumental for me coming to Leiden. For all these I would like to express my gratitude and also my appreciation to you and Sal for taking the time to attend this important moment of my career.

*Professor Bijvoet*

*Dear Olav,*

I believe that very few scientists in our field have been as privileged as I, having had the opportunity to work together with somebody of your intellect and deep knowledge of our field. In the years we have been together I was exposed to a different way of scientific thinking daring, often unconventional but always driven by your care for the patient. For these I am grateful to you. I would also like to thank you and Françoise for your friendship and support from the very moment we came to Leiden.

*Dames en heren medewerkers van de afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten.*

Ik dank u allen voor uw samenwerking en het in mij gestelde vertrouwen. In het bijzonder wil ik graag alle wetenschappelijk medewerkers en laboranten van de calcium- en botgroep en ook de secretaresses en verpleegkundigen van de afdeling bedanken. Tenslotte een apart dankwoord voor mijn twee naaste collega's.

*Zeergeleerde Hamdy, zeergeleerde Löwik.*

*Beste Neveen, beste Clemens,*

Jullie werk is voor mij van essentieel belang, niet alleen vanwege de grote wetenschappelijke waarde maar ook, en niet in het minst, vanwege jullie bijdrage aan de uitstekende sfeer binnen onze groep. Hiervoor ben ik jullie zeer dankbaar.

*Beste patiënten,*

Zonder u zou mijn werk geen betekenis hebben. Ik wil u graag bedanken voor de vele plezierige contacten en ik wil u ervan verzekeren dat ik ook in de toekomst mijn uiterste best zal blijven doen om bij te dragen aan de verlichting van uw ziektelast.

*Beste studenten,*

Ik moet eerlijk zeggen dat ik grote bewondering heb voor de grote inspanning die u moet leveren om naast de geneeskunde wetenschap u

ook nog bezig te houden met het aanleren van termen en begrippen afkomstig uit de Griekse taal. In mijn rede heb ik mijn visie over het onderwijs uitgelegd. Ik hoop op u overgebracht te hebben dat het vakgebied van de calcium- en botstofwisseling opwindend is. De contacten met u heb ik steeds als zeer stimulerend ervaren en ik wil deze in de toekomst uiteraard graag voortzetten.

*My parents,*

My parents provided me with everything required to reach this stage. They had a dream which is fulfilled today but unfortunately they are not with us anymore to enjoy this moment. Not having any other immediate family I am particularly happy to have today with me here friends from Greece who over the years have become my family.

*Dear Evi, Gianni, Eugenie, Tasso, Giorgo, Margarita,*

Thank you for coming all the way from Greece to be with me today.

*Elda and Liakos,*

Thank you for tolerating my long working hours and absence from home. I hope that our tour of Europe stimulated you to look in the world around you with an open mind being always conscious of your roots and I am extremely happy to see that this is already happening with you Elda. Liakos, I hope that I answered your question. I am afraid, however, that with your Greek genes and your Dutch upbringing we will keep on debating this issue for long.

*Lola,*

I don't know if this moment would have been realized without your help and determination. Ambitions and talent are not enough to reach your targets if the person you share your life with is not willing to participate and support your efforts. You accomplished that with your scientific support of my work as colleague but most importantly with your decisions at crucial stages of our life. I am deeply grateful and I believe that we share this moment equally.

Ik heb gezegd.

