

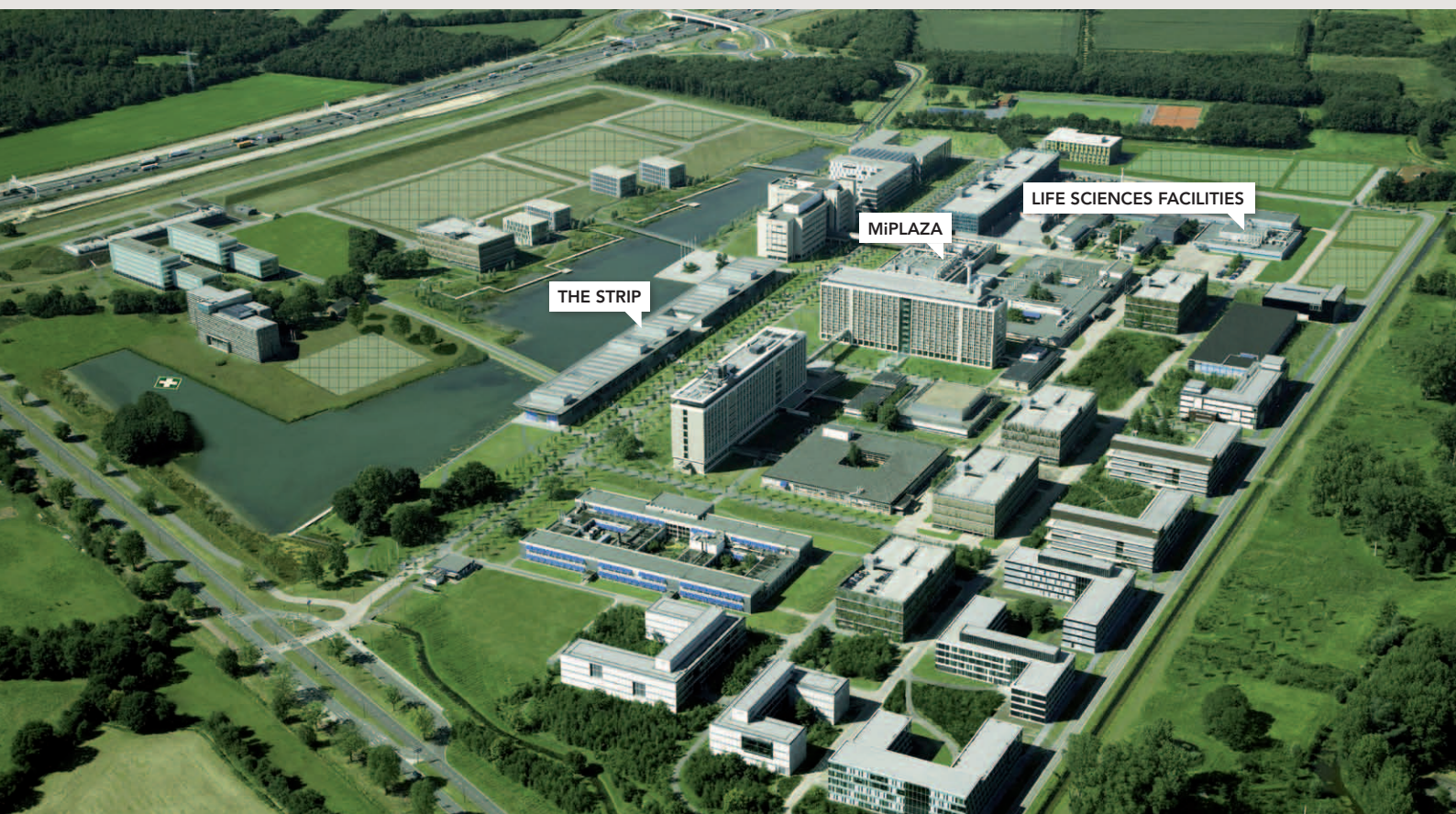
Nanogeneeskunde in Nederland: maatschappelijke en economische uitdagingen

Achtergrondnotitie werkbezoek Eerste en Tweede Kamerleden,
High Tech Campus Eindhoven, 16 april 2010

Bart Walhout, Ira van Keulen en Rinie van Est (Rathenau Instituut),
Ineke Malsch (Malsch Technovaluation)

PROGRAMMA VRIJDAG 16 APRIL 2010

- 09.30 Vertrek VIP bus vanaf Den Haag Centraal Station (touringcarhalte op het busplatform)
- 10.00 Bijpraten aan thematafeltjes met woordvoerders van KIR-NANO (veiligheid), Maatschappelijke Dialoog Nanotechnologie (publiek debat), Nationaal Nano Initiatief (onderzoek) e.a.
- 11.45 Aankomst op de High Tech Campus in Eindhoven
- 12.00 Opening door mr. drs. **Jan Staman**, directeur Rathenau Instituut
- 12.05 Aanvang lunch op The Strip (zaal Curie)
- 12.10 Welkom door prof. dr. **Hans Hofstraat**, initiatiefnemer en voorzitter advisory board CTMM en Vice President Philips Research - Healthcare Strategic Partnerships
- 12.25 Presentatie prof. dr. **Jo de Boeck**, directeur Holst Centrum en senior vice president IMEC
- 12.45 Rondleidingen Life Science Facilities en MiPlaza
- 14.30 Terug naar The Strip voor koffie (zaal Curie)
- 14.45 Discussie over de economische en maatschappelijke uitdagingen van nanogeneeskunde voor Nederland
- 15.30 Borrel
- 16.00 Vertrek naar Den Haag met VIP bus



De rondleidingen

MiPlaza is het Microsystems Plaza – divisie van Philips Research – gevestigd op de High Tech Campus in Eindhoven. Het is actief in microsystementechnologie, nanotechnologie, levenswetenschappen, elektronische systemen en meet- en analyse technieken. MiPlaza bevat bijna 400 ingenieurs en specialisten en bevordert een value network van grote en kleine bedrijven, start-ups, onderzoekscentra en leveranciers van apparatuur en instrumenten. MiPlaza biedt kleine en grote bedrijven tegen betaling toegang tot geavanceerde onderzoeksfaciliteiten

(o.a. cleanrooms), hightech-apparatuur, ondersteunende diensten en technisch advies in een open innovatieomgeving. Naast gezondheidszorg zijn cleantech en nanotech belangrijke toepassingsgebieden. In al deze toepassingsgebieden kan MiPlaza prototypen maken en meewerken aan de ontwikkeling van nieuwe technologie.

Philips opende de **Life Sciences Facilities** op de High Tech Campus in 2006. De LSF is een multidisciplinair onderzoekslaboratorium met de technische infrastructuur nodig voor

onderzoek in moleculaire geneeskunde. Gebruikers zijn Philips, universiteiten, ziekenhuizen, onderzoekscentra en het Center for Translational Molecular Medicine (CTMM). Het onderzoek moet bijdragen aan de ontwikkeling van moleculaire diagnostiek en daarmee aan vroege opsporing en behandeling van ziekten. Productinnovaties die in de LSF worden gerealiseerd zijn bijvoorbeeld het Magnotech diagnostische 'lab-on-a-chip' platform en toepassingen op het gebied van gerichte en lokale medicijnafgifte met behulp van beeldgestuurde activering van liposomen via ultrageluid.

INHOUD

Beloften van de nanogeneeskunde	5
Nanogeneeskunde in Nederland	10
Hoe maken we de beloften waar?	12
Politieke aandachtspunten	18

INLEIDING

Nanotechnologie belooft werkgelegenheid, duurzaamheid en gezondheid. De Nederlandse overheid investeert er dan ook flink in. Maar hoe maken we die beloften waar? Ter voorbereiding op het Algemeen Overleg Nanotechnologie in de Tweede Kamer op 21 april 2010 heeft het Rathenau Instituut het initiatief genomen een werkbezoek voor Kamerleden te organiseren over een van de meest veelbelovende toepassingsgebieden: zorg en gezondheid. Deze notitie zet de beloften, uitdagingen en knelpunten rondom 'nanogeneeskunde' op een rij.

Waarom nano?

Bacteriën, virussen, ongezonde voeding of levensstijl en foutjes in de genetische code, ze maken ons op verschillende manieren ziek. Maar ze hebben ook een ding gemeen: ze spelen zich allemaal af op moleculair niveau. Nanotechnologie bestudeert en manipuleert materie op dat niveau en dat belooft dan ook baanbrekende inzichten én oplossingen. De nanogeneeskunde past in een lange traditie van de medische wetenschap om te zoeken naar biologische ziektemechanismen op steeds diepere fysiologische niveaus. Volgens onderzoekers en ontwikkelaars zal die kennis leiden tot vroegere opsporing en nauwkeurigere behandeling van ziekten en zelfs tot nieuwe behandelmethoden, zoals kunstmatige organen.

Nanotechnologie biedt ook mogelijkheden voor miniaturisering van allerlei medische apparaten en de integratie daarvan met (draadloze) ICT. Diagnose en behandeling kunnen daarmee buiten het laboratorium of de kliniek plaatsvinden, zelfs thuis en door de patiënt zelf.¹ Continue monitoring

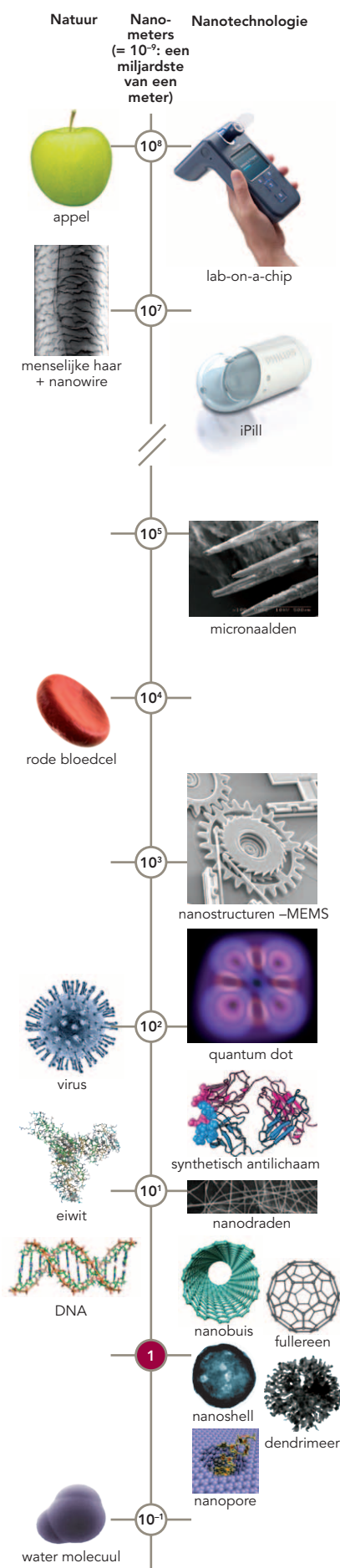
van de gezondheid lijkt daarmee binnen handbereik, ook voor gezonde personen. Nanotechnologie belooft kortom een golf aan nieuwe onderzoeksgebieden in de geneeskunde en nieuwe toepassingen voor de gezondheidszorg.

Een zaak van lange adem

De ambities in de nanogeneeskunde liegen er niet om. "Een omwenteling in het voorkomen, diagnosticeren en behandelen van een groot aantal chronisch invaliderende ziektes", stelden Nederlandse nanowetenschappers zich ten doel in 2007. Geen geringe opgave, de onderzoekers rekenen zelf op zo'n twintig jaar ontwikkeltijd. Zelfs vanuit de goede Ausgangspositie die Nederland heeft in de nanogeneeskunde, met zowel een sterke elektronicasector als hoogstaand *life science*-onderzoek, is het waarmaken van de hiervoor genoemde beloften een zaak van lange adem.

Eind 2009 besloot het kabinet om via het FES-voorstel High Tech Systems & Materials (HTS&M) het onderzoek- en ontwikkelingswerk verder financieel te steunen. Met dat geld proberen onderzoekers onder meer oorzaken van het ontstaan van ziekten te begrijpen en te vertalen naar functionele nanomaterialen, nano-elektronische componenten en kunstmatige moleculaire machines. Maar van deze nieuwe middelen dient ook de klinische meerwaarde

Nanogeneeskunde



¹ In de regel wordt deze categorie toepassingen aangeduid met de term 'medische nanotechnologieën'. Maar in de praktijk gaan onderzoek in de nanogeneeskunde en de ontwikkeling van medische nanotechnologieën vaak hand in hand. Daarom gebruiken we in deze notitie vooral de term nanogeneeskunde, of spreken we over medische toepassingen van nanotechnologie.

aangetoond te worden. Knelpunten daarin komen in deze notitie aan bod.

Eenmaal ontwikkeld kunnen medische nanotoepassingen ook weer voor flinke uitdagingen stellen. Denk aan de inzet op preventie die door moleculaire beeldvorming wordt gestimuleerd en de groeiende uitwisseling van gedetailleerde gezondheidsinformatie door toenemende mogelijkheden van zelfzorgmanagement voor de patiënt. In deze notitie kijken we daarom ook naar die trends en de gevolgen daarvan voor de patiënt.

Oriëntatie op de toekomst

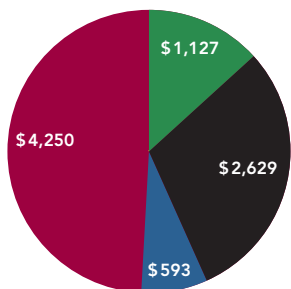
De beloften van nanotechnologie geven voeding aan invloedrijke toekomstbeelden in de zorg, zoals het alomvattende ideaal van 'PPP-medicine': *predictive, preventive en personalised*. Op tijd en op maat ingrijpen verhoogt de kwaliteit van zorg en leven. Vaak wordt daar nog een vierde element aan toegevoegd: *participatory*. Zorg moet worden georganiseerd rond de patiënt in plaats van rond medische instellingen en specialismen. Bovendien wordt van de patiënt een actieve inbreng verwacht en nagestreefd.

Dit soort toekomstvisies staat altijd bol van technologische beloften, die vaak niet uitkomen. Maar deze visies geven wel een richting aan en niet zelden veranderen ze onze kijk op de toekomst – in dit geval die van zorg en gezondheid. De prangende vraag is vervolgens hoe die technologische veranderingen passen bij de uitdagingen in de zorg zelf. De zorg gaat gebukt onder hoge kosten, dreigende personeelstekorten en complexe informatie-uitwisseling. Welke oplossingen biedt nanotechnologie voor die maatschappelijke kwesties? En wat betekenen nanotoepassingen voor het waarborgen van kwaliteit, toegang en betaalbaarheid van de zorg? Wat wordt er allemaal van patiënten verwacht en moeten ze daarin worden ondersteund?

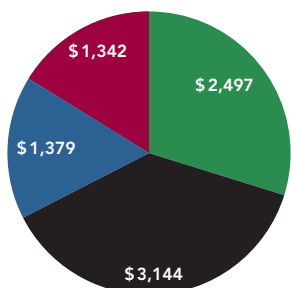
Deze notitie zet voor de Kamerleden een aantal belangrijke punten op een rij ter voorbereiding op het werkbezoek 16 april a.s. Wat zijn precies de beloften van nanogeneeskunde (p5)? Welke onderzoekers en bedrijven houden zich in Nederland bezig met nanogeneeskunde (p10)? Hoe kunnen we de beloften waarmaken (p12)? En ten slotte, wat zijn de belangrijkste politieke aandachtspunten voor dit toepassingsveld (p18)?

Marktcijfers en investeringen in nanogeneeskunde

Grafiek 1 Private investeringen in nanotechnologie in 2008 per sector at Fx (in miljoenen US dollars)



Grafiek 2 Publieke investeringen in nanotechnologie in 2008 per sector at Fx (in miljoenen US dollars)



(BRON: LUX RESEARCH, 2009)

■ Energy and environment
■ Materials and manufacturing
■ Healthcare and life sciences
■ Electronics and IT

In vergelijking met andere toepassingsterreinen van nanotechnologie lijken er minder nanogeneeskundige producten op de markt te zijn. Precieze cijfers zijn lastig te achterhalen, omdat de nanodimensie aan een medicijn of apparaat niet altijd expliciet vermeld wordt. Desondanks heeft het Europese project NanoMed een poging gewaagd. Het kwam uit op 45 commerciële producten in 2008, waaronder maar twee diagnostische producten met nanodeeltjes. Hetzelfde Europese project heeft 60 producten in de ontwikkelfase geïdentificeerd. Het waarschuwt wel dat het cijfer niet erg betrouwbaar is, omdat geen bedrijfsinformatie in het onderzoek kon worden betrokken.

Het is op zich niet vreemd dat er nog niet zo veel nanogeneeskunde-producten op de markt zijn. Medische producten kennen altijd een lange marktintroductie, vanwege de *clinical trials* die nodig zijn. Veel van bijvoorbeeld de (complexere) medicijn-afgiftesystemen zitten nog in die fase van de *clinical trials* (meer informatie hierover op p13).

De voorspellingen voor het marktpotentieel zijn rooskleurig. De cijfers hebben vooral betrekking op medicijnafgifte en minder op diagnostische en reconstructieve toepassingen van nanogeneeskunde. Uit het Lux Research rapport *Nanotechnology*

Advances Regenerative Medicine (2007) blijkt dat wat reconstructieve toepassingen betreft, er vooral boten tandtherapieën op de markt zijn. Andere toepassingen zitten nog in de ontwikkelfase of in de *clinical trial*-fase. Lux doet in haar rapport geen specifieke marktvoorspellingen voor nanogebaseerde regeneratieve producten. Dat doet het Britse consultingbureau Cientifica van de bekende nanotechnoloog Tim Harper wel voor nanogebaseerde *drug delivery systems* (DDS). Volgens dat bureau was in 2007 de markt voor DDS 3,39 miljard US dollar waard. De voorspellingen van Cientifica zijn dat de markt in 2012 26 miljard US dollar waard is en in 2015 220 miljard.

Een ander Lux Research rapport uit 2009 laat zien dat tot nu toe de private investeringen in nanogeneeskunde lijken achter te blijven bij de publieke investeringen. Daar ligt dus nog een forse uitdaging (zie p12). In 2008 waren de wereldwijde private investeringen in nanotechnologie voor de sector gezondheidszorg en levenswetenschappen 593 miljoen US dollar (i.e. 7% van de totale investeringen van bedrijven in nano) en de publieke investeringen 1.379 miljoen US dollar (i.e. 16% van de totale publieke investeringen in nano).

Beloften van de nanogeneeskunde

Nanogeneeskunde staat voor een breed palet aan onderzoek en toepassingen in de gezondheidszorg. Binnen de nanogeneeskunde probeert men de groei van kennis en manipulatiemogelijkheden op nanoschaal toe te passen in de klinische gezondheidszorg. Dergelijke kennis en technologie kunnen van pas komen binnen het medisch circuit: bij diagnose en behandeling. Maar ook daarbuiten: bij monitoring van de gezondheid van chronisch zieke patiënten of zelfs van gezonde mensen.

Diagnose

Op het gebied van diagnose van ziekten en afwijkingen springen twee beloftes vanuit de nanogeneeskunde eruit: vroegdiagnostiek en decentralisering van de zorg.

Vroegdiagnostiek

Daar waar de genetica zoekt naar genetische voorspellers van ziekten, is de moleculaire nanogeneeskunde vooral op zoek naar mogelijke verklikkers van ziekten (Boenink, 2009). Dergelijke verklikkers worden biomarkers genoemd. Dit zijn bijvoorbeeld biochemische veranderingen op moleculaire schaal (bijvoorbeeld in DNA, RNA of eiwitten). Biomarkers kunnen dus ook modificaties in genen zijn, zoals gemethyleerd DNA. De moleculaire geneeskunde kijkt niet naar externe ziekteverwekkers (virussen of bacteriën), zoals de epidemiologie, of naar morfologische veranderingen in weefsels, zoals de pathologische anatomie, maar is op zoek naar de allereerste tekenen van een ziekte zonder dat iemand eigenlijk al tekenen van ziekte vertoont. Het idee is dat op deze manier diagnoses eerder en nauwkeuriger gesteld kunnen worden. Dit zou levens kunnen redden en kostenbesparend kunnen werken.

Nanogeneeskunde biedt twee manieren voor vroegdiagnostiek:

- in-vitrotesten voor specifieke moleculen gelieerd aan een specifieke ziekte (biomarkers) met behulp van biosensoren;
 - in-vivometing van specifieke moleculen gelieerd aan een specifieke ziekte (biomarkers) met behulp van beeldvormende technieken met nanodeeltjes als contrastmiddelen.
- Een voorbeeld van een in-vitrotest is de test die het Amerikaanse bedrijf NanoSphere ontwikkelt. Het gaat daarbij om biosensoren die specifieke bloedwaarden kunnen meten, bijvoorbeeld eiwitenzymen die door afgestorven hartspierweefsel worden geproduceerd: een indicatie dat een patiënt een hartinfarct heeft gehad. Voorheen waren deze lage bloedwaarden heel lastig te meten. Artsen stuurden patiënten regelmatig onterecht naar huis. Nu hechten nanogouddeeltjes met een specifieke coating – die bestaat uit stukjes DNA of antilichaam – zich aan de eiwitenzymen en vervolgens aan een chip in de biosensor met dezelfde coating. Een digitale camera kan vervolgens de eiwitwaarde aflezen. De patiënt hoeft alleen een bloedprik en een test op antilichamen te ondergaan. Met zo'n test kunnen hartziekten eerder gedetecteerd worden, maar ook binnen enkele minuten getest worden. Men kan dus ook onderzoeken of iemand net een hartinfarct heeft gehad.
- Philips ontwikkelt eenzelfde soort testen. Het bedrijf is bijvoorbeeld ver gevorderd met de ontwikkeling van een *lab-on-a-chip*-platform: Magnotech. Magnotech is gebaseerd op de toepassing van magnetische nanodeeltjes die door een extern magneetveld



Door het meten van eiwitenzymen die door afgestorven hartspierweefsel worden geproduceerd, kan sneller en betrouwbaarder de diagnose van een hartinfarct worden gesteld. (BRON: SIEMENS)



Met *lab-on-a-chip* FarmChip® kan het gehalte calcium en magnesium in een druppel bloed of urine gemeten worden. (BRON: BLUE4GREEN)

kunnen worden gemanipuleerd. Magnotech kan snel veel biomarkers tegelijk meten. Het is een compact platform dat is gemaakt van gerecycled plastic en kan tegen lage kosten in grote hoeveelheden worden gefabriceerd. Het platform is in staat om relevante hartenzymen met één druppeltje bloed binnen vijf minuten kwantitatief aan te tonen, zonder tussenkomst van experts. Het is de bedoeling dat de test zowel in het ziekenhuis als voor *point-of-care*-toepassingen gebruikt gaat worden.

Recentelijk was Philips ook in het nieuws met de ontwikkeling van een andere *point-of-care* in-vitrotest om drugsgebruik – cannabis, heroïne, cocaïne, benzodiazepines, amfetamine, enzovoort – snel te kunnen achterhalen op basis van een speekselmonster. In de pers werd het een *road side drug test* genoemd en vergeleken met een alcoholblaastest. Een groot voordeel van deze test is dat het resultaat ter plekke duidelijk is (i.e. *point-of-care*), zodat er snel (medische) beslissingen genomen kunnen worden.

Moleculaire beeldvorming is een andere manier van vroegdiagnostiek. Met behulp van nanodeeltjes als contrastmiddelen die zich binden aan specifieke biomarkers kunnen deze biomarkers in het lichaam zichtbaar gemaakt worden. Traditionele beeldvormingsmethoden richten zich vooral op verschillen in dichtheid of watergehalte in het lichaam om zo afwijkingen te kunnen opsporen. Moleculaire beeldvorming met behulp van MRI, SPECT, PET en andere technieken levert een veel betere resolutie en gevoeligheid op. Biologische processen in levende organismen kunnen zo op celniveau gevisualiseerd worden. Kleine tumoren waar magnetische contrastmiddelen, zoals ijzeroxide nanodeeltjes – inmiddels door de FDA goedgekeurd – zich specifiek aan gehecht hebben, kunnen bijvoorbeeld zichtbaar gemaakt worden met MRI. Naast kanker kunnen cardiovasculaire en neurologische aandoeningen in de toekomst in een vroeg stadium gediagnosticeerd worden. Specifieke radioactieve contrastmiddelen kunnen met nog veel hogere gevoeligheid

op de patiënt worden afgestemd met behulp van SPECT- of PET-beeldvorming.

Decentrale diagnostiek

Een van de grootste successen op het gebied van de nanodiagnostiek is de technologie van de *lab-on-a-chip*: een laboratorium op postzegelformaat bestaande uit microscopisch kleine kanaaltjes op een chip, waarmee bijvoorbeeld chemische en fysische analyses op een bloeddruppel uitgevoerd kunnen worden. Zo'n analyse kan ook in-vitro gebeuren met een *hand-held* diagnostisch apparaatje dat binnen enkele minuten ter plaatse een resultaat geeft. Voorbeelden daarvan zijn het door Twentse onderzoekers ontwikkelde Medimate en het Magnotech-platform van Philips. Met de Medimate kan het lithiumgehalte in bloed worden gemeten. Manisch-depressieve patiënten krijgen vaak lithium voorgeschreven om stemmingswisselingen tegen te gaan. Omdat verkeerde dosering ernstige gevolgen kan hebben, moet het lithiumgehalte regelmatig worden gecontroleerd. Tot nu moest dat in het ziekenhuis of in de prikpoli, inclusief lange wachttijden. Met de MediMate kan de patiënt de test thuis zelf uitvoeren.

Lab-on-a-chip-technologie kent al vele toepassingen (hoewel ze nog niet allemaal op de markt zijn gebracht). Zo zijn er chips ontwikkeld die de invloed van medicijnen op kankercellen meten. Andere chips kunnen natrium, kalium, calcium en magnesiumconcentraties bepalen. Voor nierpatiënten zou het bijvoorbeeld handig zijn als ze thuis het natriumgehalte in hun urine kunnen meten. Inmiddels zijn er al chips op de markt om melkziekte als gevolg van een tekort aan calcium en/of fosfor bij koeien in een vroegtijdig stadium vast te stellen.

Deze minuscule laboratoria geven de patiënt meer bewegingsvrijheid. Hij of zij kan de test thuis – of op vakantie – uitvoeren en krijgt binnen enkele minuten de uitslag. De behandelkosten kunnen mogelijk afnemen. De lithiumchip is bijvoorbeeld gemaakt van glas (en niet van silicium zoals de meeste chips). De productiekosten

liggen daarom laag: rond de vijftien euro per stuk. De Magnotech-chip is gemaakt van plastic met nog lagere productiekosten en is tegelijkertijd makkelijk te bewerken en dus ook geschikt voor massaproductie.

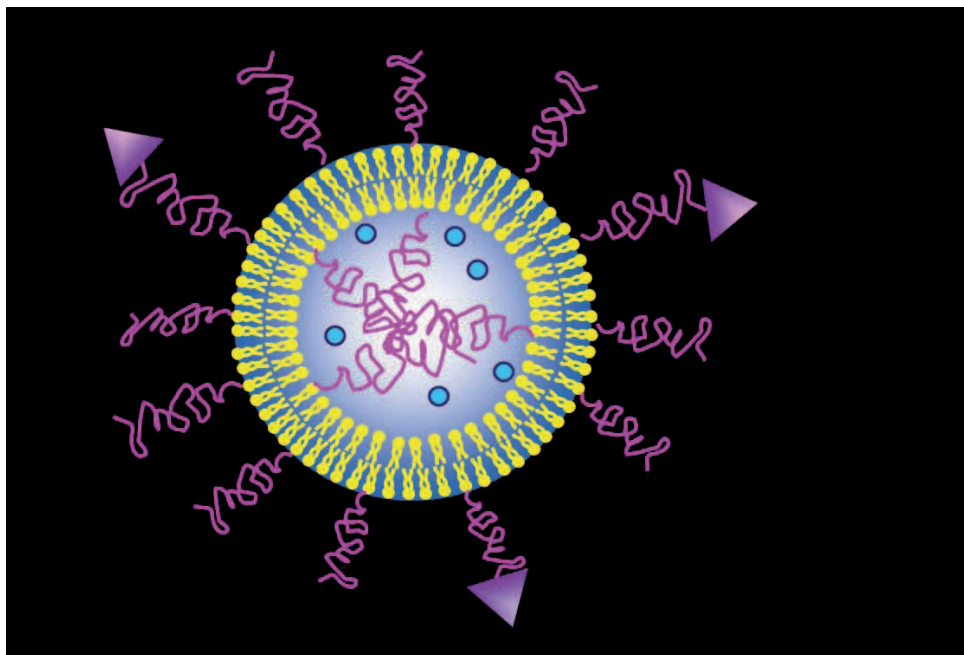
Behandeling

Ook voor medische behandeling creëert nanogeneeskunde nieuwe mogelijkheden. Het gaat daarbij om een verhoogde efficiëntie van farmaceutische behandelingen door doelgerichte medicijnafgifte (*drug delivery*) en minder belastende therapieën. Ook is er de reconstructieve nanogeneeskunde, die poogt zowel lichaamsweefsel (regeneratieve geneeskunde) als lichaamsfuncties te herstellen (denk bijvoorbeeld aan een kunstnetvlies).

Efficiëntere therapie met minder bijwerkingen

Bij gebrek aan nieuwe werkzame stoffen heeft de farmaceutische industrie haar hoop gevestigd op verbeterde medicijnafgifte. Met behulp van nanotechnologie is het mogelijk de werkzame stoffen zo te verpakken dat deze niet overal in het lichaam, maar alleen op de gewenste plaats in het lichaam vrijkomen. Dat verhoogt de efficiëntie van het medicijn. Tegelijkertijd vermindert dit bijwerkingen die veroorzaakt worden door de brede verspreiding van medicijnen door het lichaam.

Er zijn twee soorten medicijnafgifte. De eerste generatie is een passieve methode. Het medicijn zit in holle structuren als liposomen en wordt in het lichaam ingebracht. Liposomen (maar ook andere nanobolletjes gevuld met medicijn) dringen lastig door in gezond weefsel, maar veel makkelijker in ziekteweefsel, zoals tumoren. Dit komt doordat bloedvaten in tumoren door hun snelle groei sneller 'lekker' en tumorcellen minder dicht op elkaar liggen dan gezonde cellen. Dit wordt het *enhanced permeability and retention*-effect van het aangetaste weefsel genoemd. Het kan ook om nanobolletjes gaan die door signalen van buitenaf op de juiste plek hun medicijn loslaten,



Schematische weergave van een liposoom gevuld met medicijn. (BRON: MEDITRANS)

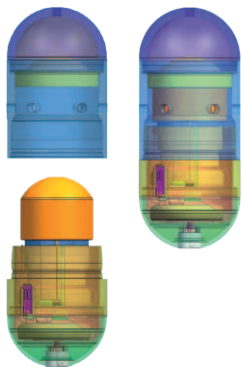
bijvoorbeeld door een verandering in de zuurgraad van het weefsel bij tumoren of door een sterke ultrageluid- of lichtpuls.

De tweede generatie maakt gebruik van de actieve methode. Nanocapsules met medicijnen hebben dan ofwel een soort moleculaire antennes, ofwel richtmoleculen. Als deze in contact komen met bepaalde structuren, herkennen de antennemoleculen specifieke moleculaire kenmerken van de ziektebron, klampen zich daaraan vast en geven lokaal hun inhoud af. Zo heb je bijvoorbeeld nanodeeltjes die het medicijn Taxol bevatten en tegelijkertijd verbonden zijn aan een vitamine, zoals foliumzuur, dat kankercellen graag verbruiken. Bij deze tweede generatie medicijnafgiftesystemen wordt soms ook gebruikgemaakt van beeldvormingstechnieken om het medicijn op de juiste plek af te geven. Een voorbeeld hiervan zijn metaalhoudende nanodeeltjes die verbonden worden aan een geneesmiddel als Prednison en die vervolgens door een extern magnetveld naar de ontstekingshaard gestuurd kunnen worden.

Bij een ernstige ziekte zoals kanker moet een patiënt vaak verscheidene medicijnen slikken die onderling nog wel eens contraproductief kunnen werken. Een nieuwe toepassing van nanotechnologie in ontwikkeling is het



De IntelliCap is een minuscule elektronische pil uitgerust met sensoren. (BRON: PHILIPS)



multifunctionele nanoplatform dat verschillende werkzame stoffen in modules opslaat en deze op het juiste moment en op de juiste plek hun werk laat doen.

Minder belastende therapieën met minder bijwerkingen

Nanotechnologie kan ook de bestrijding van tumoren via thermotherapie effectiever maken. Kleine nanodeeltjes hopen zich op in de bloedvaten van tumoren en worden met licht, geluid of magnetische golven aangestruald. De deeltjes worden warm en door verhitting sterft het tumorweefsel af. Bijwerkingen zijn er nauwelijks en thermotherapie lijkt zo een gunstig alternatief voor chemotherapie of chirurgie te bieden.

De juiste therapie op het juiste moment

Naast de ongerichte verspreiding van medicijnen in het lichaam, is er nog een ander lastig probleem waar het farmaceutische onderzoek mee worstelt: de respons op een bepaalde therapie bij een specifieke patiënt is vaak lastig te voorspellen. Nu is de dosering nog vaak voor iedere patiënt gelijk. Je zou echter liever de therapie afstemmen op de individuele patiënt of in ieder geval op verschillende groepen patiënten. Personalisering van de zorg, heet dat. Dat moet leiden tot een effectievere behandeling, minder bijwerkingen, verhoogde therapietrouw (omdat je als gebruiker het verschil merkt) en de belofte is ook dat – mits tijdig toegediend – de periode van gezond leven wordt verlengd. Moleculaire beeldvorming kan bij personalisering van de zorg helpen. Zo kan ze de respons van vrouwen met borstkanker op hormonale therapie vooraf bepalen. Maar ze kan ook de preklinische en klinische fasen van nieuwe medicatie optimaliseren.

Herstel en regeneratie van lichaamscellen, -weefsel, -organen en -functies

De meningen verschillen of regeneratieve geneeskunde wel onder nanogeneeskunde moet vallen. Het *European Technology Platform* vindt van wel, de *European Science Foundation* (ESF) vindt van niet. Het ESF noemt de nanobiomaterialen wel onder nieuwe materialen, maar schaaft ze niet onder *nanomedicine*-toepassingen. Het

zou vooral gaan om bijdragen vanuit de nanotechnologie zonder dat nanotechnologie per se centraal hoeft te staan. Hoe het ook zij, nanotechnologie geeft een flinke impuls aan het veld van de regeneratieve geneeskunde (*tissue engineering* en stamcelonderzoek). Dit doet ze op twee manieren. Ten eerste gaat het om de regeneratie van weefsel met op nanoschaal gestructureerde biomaterialen. Dat zijn bijvoorbeeld nanovezels, peptides en andere nanomaterialen die matrices vormen waarbinnen cellen kunnen groeien en weefsel gevormd kan worden. Die nanobiomaterialen kunnen zelfs specifieke bioactieve moleculen (i.e. eiwitten en peptides) bevatten die cellen aanzetten tot groei. De signaalmoleculen stimuleren het weefselherstel. Dat is bijvoorbeeld handig bij implantaten. Een nanocoating zorgt voor een betere hechting, omdat het de groei van het omringend weefsel stimuleert.

Daarnaast zijn er celgebaseerde therapieën. Dit is de behandeling of preventie van ziekten door inbrengen van (stam)cellen die eerst buiten het lichaam aangepast zijn. Nanomaterialen kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden om de zelfhelende werking van cellen te bevorderen. Zo blijkt uit onderzoek in de hersenen van ratten dat koolstofnanobuisjes volwassen stamcellen kunnen stimuleren om in neuronen te veranderen.

Naast het herstel van lichaamweefsel kan nanotechnologie ook helpen bij het herstellen van lichaamsfuncties door artificiële organen te bouwen. Bekend voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een kunstmatig netvlies.

Monitoring

De nieuwe diagnose- en behandelingsmogelijkheden van nanogeneeskunde zullen invloed hebben op praktijken in het medische circuit. Maar nanogeneeskunde zal ook daarbuiten impact hebben. Medische handelingen vinden steeds vaker buiten het ziekenhuis, de praktijk of de kliniek plaats. Dit wordt ook wel aangeduid met de term ontgrenzing van medische zorg.

Nanotechnologie speelt een cruciale rol binnen deze trend van ontgrenzing door bij te dragen aan de miniaturisering van technologie en de ontwikkeling van slimme omgevingen. Beide zullen patiënten mogelijk in de toekomst in de gelegenheid stellen om hun eigen ziekte of gezondheid continue te monitoren. Dit biedt tal van voordelen. Zo kan de patiënt als werknemer, ouder, enzovoort, bijvoorbeeld makkelijker blijven deelnemen aan de maatschappij.

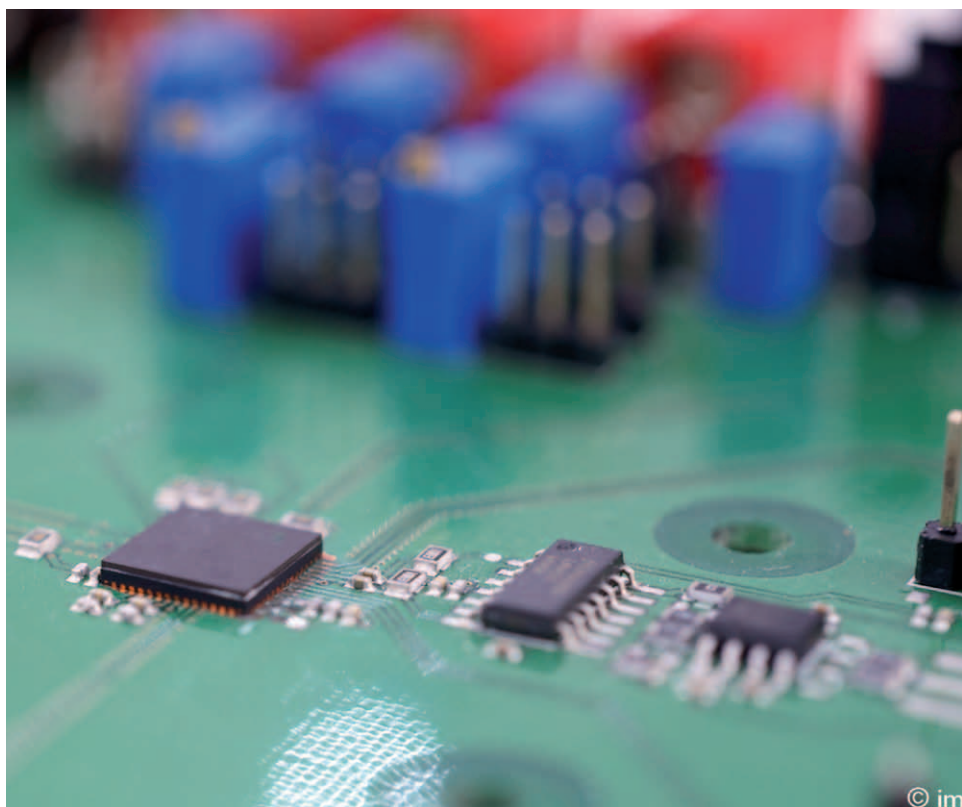
Zelf monitoren van je gezondheid

Een voorbeeld is al op pagina 6 aan de orde gekomen: de *lab-on-a-chip*. De toepassing van de Medimate laat zien dat manisch-depressieve patiënten zelf hun lithiumspiegel kunnen monitoren. In hetzelfde laboratorium in Twente zijn ze ook bezig om zo'n minilaboratorium te ontwikkelen voor mannen om de kwaliteit van hun sperma thuis te testen.

Aan een volgende stap wordt reeds gewerkt: het inbrengen van zogenoemde *wet sensors* (met *biocompatible coatings*) in het lichaam of de hersenen van de patiënt (in-vivo dus). Op dit moment is het al mogelijk om je hartslag, temperatuur en glucosespiegel te meten door een chip die onder de huid is aangebracht. De informatie wordt vervolgens draadloos doorgezonden naar een IT-apparaat. Een voorbeeld is het Intelli-Cap-platform van Philips dat in feite een minuscule elektronische pil is die is uitgerust met sensoren die van buiten het lichaam uitgelezen kunnen worden. Tegelijkertijd heeft deze pil medicijnen aan boord die gecontroleerd kunnen worden afgegeven.

Continue monitoring van je gezondheid

Door nanotechnologie kunnen steeds meer lichaamsfuncties draadloos worden gemonitord. Het gaat daarbij om de ontwikkeling van steeds kleinere en zuiniger computerchips en het verbeteren van batterijtechnologie. Door de inwendige structuur van batterijen op nanoschaal te ontwerpen, kunnen onderzoekers al fors hogere rendementen behalen. Het ideaal is echter om energie zo veel mogelijk aan de omgeving te onttrekken. Daarom werken nanotechnologen aan *energy scavengers* die



De wekkerchip: elektronische systemen zonder batterij die energie uit de omgeving onttrekken komen dichterbij. (BRON: IMEC)

aan een mix van licht, beweging en temperatuurswisselingen voldoende energie kunnen onttrekken om een sensor te laten werken en de gegevens draadloos te verzenden.

Met kleine chips, goedkope sensoren en nieuwe energietechnieken maakt nanotechnologie een 'slimme omgeving' mogelijk. Zo werkt het Belgische IMEC met een zusterbedrijf in het Nederlandse Holst Centrum binnen haar HUMAN++-programma aan de ontwikkeling van een *body area network* (BAN), een netwerk van sensoren en actuatoren dat je op je lichaam draagt, allerlei gezondheidsparameters monitort en kan communiceren met de buitenwereld via WIFI of een ander mobiel netwerk. Het netwerk biedt bepaalde services aan de gebruiker, zoals het management van een chronische ziekte of het volgen van sport- en fitnessprestaties. IMEC heeft bijvoorbeeld al een draadloze ECG en EEG ontwikkeld om respectievelijk hart- en hersenactiviteit te meten.

Schets van het Nederlandse nanogeneeskunde landschap

In Nederland wordt op allerlei plekken relevant onderzoek gedaan in de moleculaire en cellulaire biologie en biofysica; nanofluidica; fysica en (bio)chemie van functionele nano-deeltjes; farmaceutica en celbiologie. De Nederlandse onderzoeksgemeenschap op het gebied van nanogeneeskunde is georganiseerd in een aantal onderzoeksprogramma's. In het nieuwe FES programma High Tech Systemen en Materialen (2011-2014) is nanogeneeskunde één van de vier toepassingsgebieden. Dit bouwt voort op onderzoek in eerdere FES programma's waaronder NanoNed en Biomade.

De belangrijkste FES onderzoekslijnen op gebied van de nanogeneeskunde zijn:

- Ontrafelen van de oorzaken en ontwikkeling van ziekten
- Nanotechnologie voor diagnostiek
- Moleculaire beeldvorming
- Nanotechnologie voor gerichte medicijnafgifte
- Nanotechnologie voor reconstructieve geneeskunde.

Daarnaast zijn er drie lopende programma's met een toepassingsgerichte onderzoeksagenda: CTMM (Center for Translational Molecular Medicine), BMM (Biomedical Materials Programme) en TI Pharma, waarin ook

nanomedicine onderzoek gedaan wordt (zie tabel). Deze drie programma's werken recent meer samen. In februari 2010 maakten ze een gezamenlijke investering van € 28 miljoen in zeven projecten bekend.

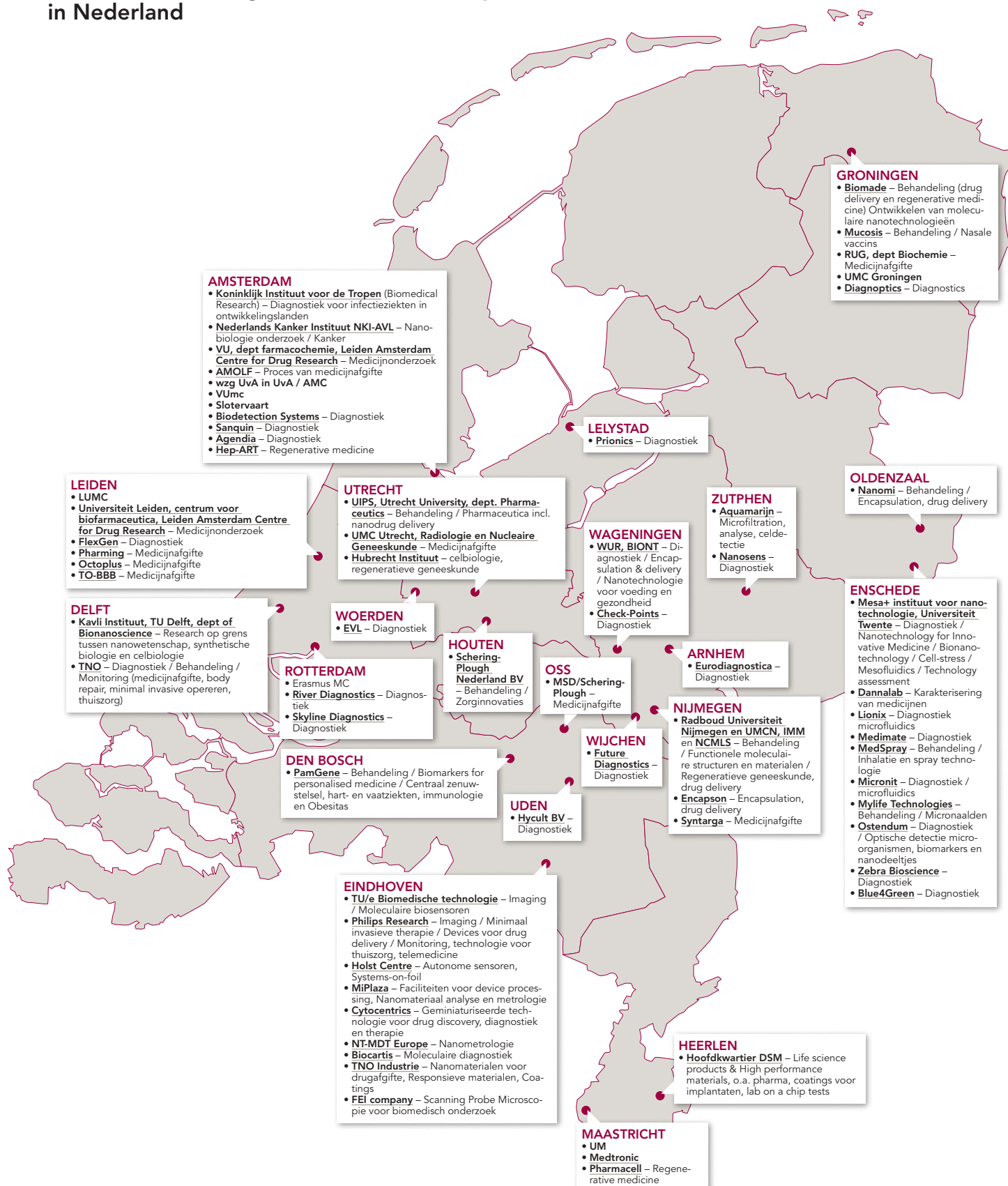
Van Nederlandse spelers in de nanogeneeskunde is vooral Philips sterk aanwezig in Europese onderzoeksnetwerken. Het Europese Technologieplatform ETP Nanomedicine wordt geleid door Philips en Siemens. Andere Nederlandse leden van ETP Nanomedicine zijn RIVM, de Universiteit Twente, VUmc, en een *mirror group* in Nederland gecoördineerd door Agentschap NL (voormalig SENTER-NOVEM). Hieraan nemen deel Philips Healthcare & Philips Research, UT/MESA+, Wageningen UR, VUmc, UvA, Syntarga, Nanomi, Progentix en Aquamarijn.

De uitvoering van de strategische onderzoeksagenda van ETP Nanomedicine (nanofarmaceutica, diagnostiek en regeneratieve geneeskunde) wordt gefinancierd uit het Europese Zevende Kaderprogramma voor RTD en het ERA-NET Euro-NanoMed. Dit ERA-NET is een samenwerkingsverband van nationale onderzoeksfinanciers en de Europese Commissie. De Nederlandse partner is Agentschap NL.

Figuur 1 Netwerken

Netwerk	Toepassingen	Soort onderzoek	Budget voor onderzoek	Herkomst publieke middelen
<u>NanoNed en HTS&M</u> NanoNed (2004-2010) en HTS&M (2011-2014)	Diagnostiek en behandeling. NanoNed: bionanosystems, chemistry and physics of single molecules, nanofluidics. HTS&M: Nanomedicine, nano en samenleving.	Fundamenteel en toepassingsgericht onderzoek.	NanoNed totaal: € 235 miljoen. HTS&M totaal: € 300 miljoen.	NanoNed totaal FES: € 120 miljoen Universiteiten: € 88 miljoen HTS&M totaal FES: € 125 miljoen.
<u>CTMM en TU/e</u> Oprichting in 2007. Duur: 5 jaar. Onderzoeksagenda wordt uitgevoerd in 18 projecten. Er zijn 105 partners waaronder alle Nederlandse UMC's en verschillende universiteiten en 83 bedrijven (o.a. Philips en MSD, Nederlandse Hartstichting, de Alzheimerstichting en het Diabetesfonds en Nederlandse overheid).	Personalised medicine met moleculaire diagnostiek, beeldvorming en theranostics – systemen die zowel diagnosticeren als behandelen – voor kanker, hart- en vaatziekten, neurodegeneratieve ziekten en infectie- en immuunziekten.	Product ontwikkeling.	CTMM totaal € 400 miljoen. 2007, 2008 en 2009 € 265 miljoen. Gezamenlijke oproep 2010 met BMM en TI Pharma: € 28 miljoen voor 7 projecten, waarvan CTMM er 3 financiert.	Nederlandse overheid € 200 miljoen, publieke kennisinstellingen € 85 miljoen en bedrijven € 80 miljoen. De rest moet van nieuwe partners komen (uit business plan CTMM).
<u>BMM</u> Oprichting in 2006. Duur: 5 jaar. Er worden 11 projecten uitgevoerd. Partners zijn verschillende Nederlandse bedrijven, alle Nederlandse UMCs, verschillende universiteiten, de Hartstichting en de Nierstichting.	Diagnostiek en behandeling: nieuwe biomedische materialen en toepassingen. Aandoeningen: hart en vaatziekten, spierziekten, nierziekten.	Product ontwikkeling (precompetitief).	BMM totaal € 90 miljoen.	Nederlandse overheid € 45 miljoen.
<u>Top Instituut TI Pharma</u> Opgericht in 2006. Duur: 4 jaar. Onafhankelijke commissie Veerman heeft recentelijk voor vervolg gepleit. Het Top Instituut bestaat uit 49 consortia waarin 28 kennisinstellingen en 45 bedrijven.	Medicijnformulering, -afgifte en -targeting waaronder nanogebaseerde producten.	Product ontwikkeling.	In 2008 in totaal € 43.660.181,- (uit jaarverslag 2008).	Subsidie Min VWS € 21.551.690,-. Academische partners: € 10.371.670,-.
<u>STW Perspectief</u>	Financiering van toepassingsgericht onderzoek waaronder nanogeneeskundige onderzoek.	Toepassingsgericht onderzoek.	€ 19 miljoen beschikbaar in het STW Perspectief programma en € 10 miljoen via een Open Call i.s.m. FOM en NWO.	Voor projecten boven de € 500.000,- is 25% bijdrage vanuit de industrie verplicht.

Kaart van het nanogeneeskunde landschap in Nederland



Hoe maken we de beloften

Nanotechnologie biedt mogelijkheden om de zorg voor onze gezondheid anders te organiseren: effectiever, persoonlijker en deels buiten het ziekenhuis. De voordelen zijn een betere kwaliteit van zorg en van leven. Maar de vervulling van die beloften hangt wel af van een aantal voorwaarden: betaalbaarheid, kortere ontwikkeltijden en ondersteuning van de patiënt in het omgaan met nieuwe verantwoordelijkheden.

Kwaliteit, gelijke toegang en betaalbaarheid zijn kernbegrippen in discussies over de zorg. Het is niet vanzelfsprekend dat nanotechnologie daar alleen een positieve bijdrage aan zal leveren. In 2006 publiceerde de Gezondheidsraad een overzicht van maatschappelijke vraagstukken: veiligheid, rechtvaardige verdeling, bescherming van privacy, overdiagnostiek, veranderende verhoudingen tussen arts en patiënt, en mensverbetering. Dat zijn bekende vragen, maar met nieuwe uitdagingen door de toepassing van nanotechnologie, aldus de Gezondheidsraad. Vooraf aan de maatschappelijke gaan uitdagingen voor onderzoek en ontwikkeling: goede

samenwerking tussen wetenschap en industrie en een passend regelgevend kader.

De nanogeneeskunde staat dus voor tal van uitdagingen. Op deze pagina's zetten we een aantal uitdagingen op een rij die spelen bij behandeling, diagnostiek en monitoring. Eerst kijken we naar innovatievragen die bij het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden spelen. Bij diagnostiek kijken we naar vragen rondom overdiagnostiek. Bij monitoring staan privacy en veranderende verhoudingen tussen arts en patiënt centraal. We illustreren elk van deze uitdagingen met een concrete casus. In aparte kaders besteden

Kennis over gedrag nanodeeltjes benutten



De kennis over nanomaterialen is in de medische sfeer al redelijk diepgravend. (BRON: IMEC)

In het maatschappelijk debat over nanotechnologie zijn de mogelijke risico's van synthetische nanodeeltjes het belangrijkste thema. Bij het gebruik van nanogeneesmiddelen kan blootstelling aan nanodeeltjes juist onderdeel zijn van het bedoelde effect van de medicijnen. Dit in tegenstelling tot 'onbedoelde' blootstelling bij het gebruik van nanodeeltjes in andere producten als verf. Hoewel er relatief al veel bekend is over mogelijke risico's van nanotechnologie in medische toepassingen, zijn er toch nog kennislacunes. Zo is meer kennis nodig over biocompatibiliteit en toxiciteit, hoe nanodeeltjes zich in het lichaam verspreiden en mogelijk kunnen ophopen en of de huidige testmethoden afdoende zijn.

Voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen gelden al strenge richtlijnen. Specifieke risico's van nanomaterialen zullen daarom bijzondere aandacht krijgen in de toelatingsdossiers. Ook de beschikbaarheid van alternatieven en de klinische voordelen van de producten worden meegewogen. De kennis over nanomaterialen is in de medische sfeer al redelijk diepgravend. Volgens het RIVM verdient het daarom aanbeveling om deze kennis actief te benutten voor andere toepassingsgebieden. Een punt van aandacht voor de uiteindelijke regelgeving vormen de producten op het grensvlak tussen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (p14).

waar?

we aandacht aan de kwesties veiligheid en rechtvaardige verdeling op mondiaal niveau. Op pagina 18 maken we de balans op voor de politieke discussie: wat kan nanotechnologie betekenen voor de toekomst van de zorg?

Behandeling: lange ontwikkelings-trajecten overbruggen

Hoogstaande kennis, veelbelovend onderzoek, maar nog weinig producten op de markt. De ontwikkeling van nanogeneesmiddelen lijkt te lijden aan de beruchte innovatieparadox. Toch is er eerder sprake van een 'innovatiedilemma'. Geneesmiddelenfabrikanten zitten bij gebrek aan de ontdekking van nieuwe medicinale stoffen te wachten op nieuwe technologieën om bestaande medicijnen effectiever of met minder bijwerkingen te kunnen toedienen. Maar zolang de klinische relevantie van nanotoepassingen nog niet is aangetoond, raakt de farmaceutische industrie niet overtuigd van de

mogelijkheden (zie kader over MediTrans, p14). Bovendien kan door het verminderen van bijwerkingen per saldo wel een kostenbesparend effect worden bereikt (patiënten kunnen eerder naar huis), maar dat voordeel kan alleen benut worden in overleg met verzekeraars en overheid. En daarvoor is weer een verder uitontwikkeld geneesmiddel nodig.

Waiting Games

In het *Technology Assessment* (TA)-programma van NanoNed wordt zo'n innovatiedilemma een *waiting game* genoemd. Uit diverse workshops blijkt dat deze situatie zich ook bij toepassingen van nanotechnologie voor voeding of polymeren elektronica voordoet. Voor toepassingen in de gezondheidszorg probeert de Europese Commissie deze situatie te doorbreken met de oprichting van het *European Technology Platform Nanomedicine*, een groot publiek-privaat consortium met grote multinationale industriële spelers als Philips en Siemens in de hoofdrol. Maar ondanks dit nieuwe businessmodel is er nog geen sprake van een

Nanotechnologie voor iedereen?

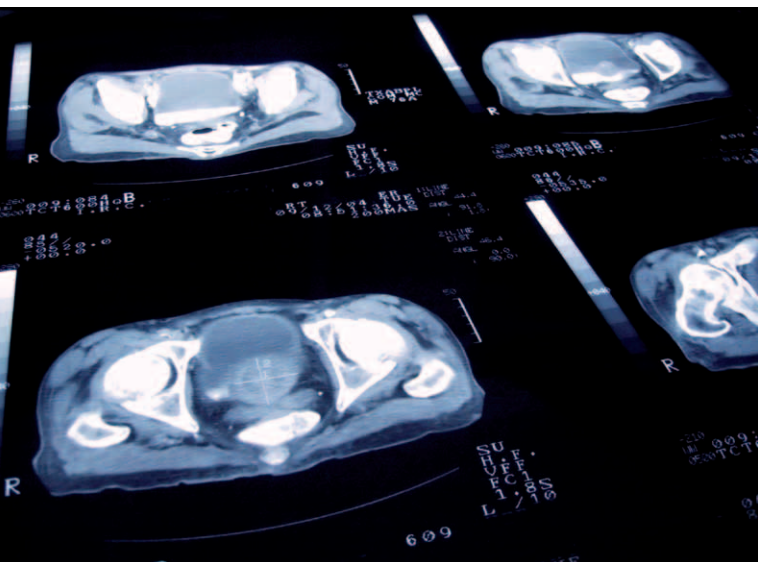
Nederland heeft, zoals de meeste landen in de wereld, de VN Milleeniumdoelen ondertekend. Om in 2015 de armoede in de wereld substantieel te hebben verminderd, is verbetering van gezondheid een belangrijke doelstelling. Volgens de *European Group on Ethics* is het een morele plicht om ook de toepassing van nanotechnologie daaraan te laten bijdragen. Gemakkelijk is dat niet. De Gezondheidsraad concludeerde in 2006 dat wetenschappelijke en technische vooruitgang in het algemeen aanzienlijke investeringen vergen en daardoor vooral daar plaatsvinden waar die middelen voorhanden zijn. Zonder weloverwogen inspanningen zullen ontwikkelingslanden daarom niet of pas laat voordeel hebben van toepassingen van nanotechnologie.

Nanotechnologie lijkt volop kansen te bieden voor goedkope diagnostiek. Zo werkt het Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) samen met NanoNed aan toepassingen voor de detectie van tuberculose. Nu is daar onderzoek in een laboratorium voor nodig. Chipfabrikant NXP kan echter een zeer gevoelige nanosensor maken die het

tijdrovende opkweken van bacteriën overbodig maakt. Een deel van het werk is fundamenteel onderzoek en het hangt nog van veel factoren af of de nanosensor ook op de markt komt. Volgens prof.dr. Paul Klatser van het KIT maken bedrijven zich zorgen over logistieke problemen en de bescherming van octrooien, problemen die ook voor andere technologieën gelden.

Twee inspanningen zijn belangrijk om ook ontwikkelingslanden van nanotechnologie te laten profiteren. In de eerste plaats moeten onderzoekers uit ontwikkelingslanden kunnen samenwerken met collega's uit rijke landen. Dat kan bijvoorbeeld via het Europese 7^e kaderprogramma, maar de onderzoekers kunnen elkaar nog maar lastig vinden. De Europese Commissie stimuleert internationale onderzoekssamenwerking daarom via het project ICPC-NanoNet. Ook in Nederland zijn fondsen beschikbaar, maar de Gezondheidsraad vraagt zich af of die toereikend zijn. In de tweede plaats beveelt de Europese Nanomed Roundtable aan, dat organisaties als UNESCO worden betrokken bij de

ontwikkeling van de nanogeneeskunde. Nu is veel onderzoek gericht op welvaartsziekten, terwijl armoedegerelateerde ziekten, zoals tuberculose, onderbelicht blijven. Het Europese project NanoBio-Raise stelt dat, net als bij alle grote publieke investeringen, de discussie over de prioriteiten gevoerd moet worden in de context van mondiale gezondheidszorg en het nog verder verminderen van het sterftecijfer in ontwikkelde samenlevingen.



CT scan laat een vergrote prostaat met kankercellen zien.
(BRON: ISTOCKPHOTO.COM)

productieve symbiose, zo concludeert het platform. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is duur. Dat maakt het lot van nieuwe vindingen onzeker.

'Drug' of 'device'?

Voor geneesmiddelen is een lange ontwikkeltijd normaal. Nieuwe medicijnen moeten eerst door uitvoerige *clinical trials* heen, alvorens ze op de markt mogen worden gebracht. Veel van de (complexere) nanomedicijnafgiftesystemen zitten nog in die fase van de *clinical trials*. Een zoektocht in de Amerikaanse database clinicaltrials.gov

levert 77 hits op *nanoparticle* op, waarvan 67 gerelateerd aan kanker. Het zoekwoord *liposome* levert 425 hits op, waarvan 330 gerelateerd aan kanker. Maar het goedkeuringsproces kan ook korter duren. Volgens de *European Group on Ethics* moet daarvoor eerst worden bepaald of er sprake is van een nieuw medicijn of slechts van een nieuw medicijnafgiftesysteem: "*Nanomaterials products may combine different mechanisms of action, be they mechanical, chemical, pharmacological or immunological, for instance. The mechanism of action is a key factor in deciding whether a product should be regulated as a medicinal product or a medical device.*" Beoordelingsstrategieën voor *medical devices* zijn aanzienlijk korter en zouden voor de hand liggen voor de toepassingen waarbij de werking van de actieve component al bekend is.

Diagnostiek: vroeger opsporen is niet altijd beter

'Te vroeg gevonden kanker', zo kopte de wetenschapsbijlage van NRC Handelsblad op 28 november 2009. In een paginagroot artikel werden de problemen rond de diagnose van prostaatkanker beschreven. Driekwart van alle mannen ontwikkelt prostaatkanker en jaarlijks overlijden er in Nederland zo'n 2.400 mannen aan deze ziekte. Genoeg reden om iedere man te screenen, zo lijkt het. Maar in verreweg de meeste gevallen doet prostaatkanker geen kwaad. Het probleem is dat er geen goede tests zijn die voldoende nauwkeurig het onderscheid kunnen maken

MediTrans: van kans naar klinisch gebruik

De ontwikkeling van effectieve, veilige en innovatieve medicijnafgiftesystemen is een complex proces. Er is de afgelopen decennia vooruitgang geboekt met nieuwe technieken op basis van nanodeeltjes, maar het tempo waarin deze technieken de grote farmaceutische industrie en daarmee de markt bereiken, ligt nog te laag. De Europese Commissie heeft daarom onder andere het onderzoeksproject MediTrans gehonoreerd om gerichte medicijnafgifte met behulp van nanodeeltjes een stap verder naar de markt te brengen.

In MediTrans werken dertien bedrijven, elf universiteiten en zes gespecialiseerde onderzoekscentra uit verschillende Europese landen samen. Het project wordt gecoördineerd door de Universiteit Utrecht. Andere Nederlandse partners zijn het FOM instituut AMOLF,

MSD, Philips Research en de Technische Universiteit Eindhoven. Samen vormen de deelnemende partners een goede doorsnede van het Europese *nanomedicine*-veld.

Volgens coördinator Gert Storm is MediTrans een goed werkend initiatief, maar stopt het te vroeg om tot echte successen te leiden. Op dit moment worden vier nanotoepassingen uit het project bekeken door de industrie. Dat is hoopvol, maar om de grote industrie echt over de streep te trekken, zou het project eigenlijk een *clinical proof of principle* moeten leveren. Een kleine patiëntstudie kan voor de industrie de doorslag kan geven om te beginnen met productieontwikkeling en grote patiëntstudies: de zeer kostbare en tijdrovende *clinical trials*. Storm hoopt dat als een paar toepassingen zich bewezen hebben, de industrie ook meer gaat inzetten op *nanomedicine*.

Storm trekt twee lessen uit het project. Het opzetten van publiek-private samenwerkingsverbanden, zoals MediTrans op Europees niveau en TI-Pharma, BMM, CTMM en het HTS&M-programma op Nederlands niveau, is een goede strategie. Maar publiek-private samenwerking gaat ook gepaard met veel overhead en algemene criteria. Dat zorgt voor openheid en transparantie, maar is ook tijdrovend en de beoordeling op inhoud kan onder druk komen te staan. Aan een ontwikkeltijd van zo'n vijf jaar kan gemakkelijk anderhalf jaar voorbereiding voorafgaan. Het is daarom belangrijk dat de Nederlandse onderzoeksprogramma's een voldoende lange adem hebben. De tweede les is het belang van een zetje in de rug voor spin-offs. In Nederland zouden daarin bijvoorbeeld de programma's van SenterNovem kunnen voorzien.

tussen een actieve of een slapende tumor in de prostaat, met als gevolg dat toenemende screening ook leidt tot meer ingrepen, met alle vervelende bijwerkingen van dien.

Hét middel om agressieve prostaatkanker vast te stellen, is het analyseren van stukjes weefsel: een biopsie. Maar ook bij biopsie wordt een kwart van de tumoren gemist. Onderzoek naar biomarkers (zie p5) kan de diagnostische tests verbeteren. In 2007 kwam de PCA3-test op de markt, een test die prostaatkankerspecifieke RNA-moleculen kan detecteren in urine. De PCA3-test is ontwikkeld aan de Radboud Universiteit Nijmegen en wordt inmiddels steeds meer

gebruikt als indicator voor het uitvoeren van een tweede biopsie. Ook in het onderzoeksprogramma van het CTMM wordt gewerkt aan diagnostische tests met een betere voorspellende waarde.

Gezondheid als bron van permanente zorg

De specifieke inzet van de PCA3-test toont de huidige beperkingen in de moleculaire diagnostiek. Biomarkers kunnen een beter of goedkoper alternatief vormen voor bestaande laboratoriumdiagnostiek waarmee de klinische diagnostiek (de diagnose die de arts stelt) wordt bevestigd. De zoektocht naar biomarkers staat echter ook duidelijk in

Biomarkers voor Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is een veel voorkomende en gevreesde vorm van dementie. De diagnose 'Alzheimer' is echter lastig met zekerheid te stellen. Hét symptoom, abnormale ophopingen van eiwitten in de hersenen, is pas na overlijden vast te stellen. Bij levende patiënten gebruikt men nu een combinatie van neuropsychologische tests, bloed- en lichamelijk onderzoek, en soms EEG's en MRI-scans. De resultaten daarvan worden door een multidisciplinair team (meestal op een geheugenpoli) tot een diagnose gesmeed. In de moleculaire geneeskunde is men daarom ijverig op zoek naar geschikte biomarkers. Zo wordt in het CTMM gewerkt aan een combinatie van beeldvormende technieken (zoals PET- en MRI-scans) en biochemische analyses van rugmergvocht.

Het verwachte nut van biomarkers is driedelig. Ze zouden kunnen fungeren als een middel voor vroegdiagnostiek, wellicht zelfs voordat de eerste symptomen van Alzheimer optreden. Daarnaast is de hoop dat ze aanknopingspunten bieden voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën die op de eiwitten in kwestie aangrijpen. En tenslotte zou met behulp van biomarkertesten snel en gemakkelijk onderzocht kunnen worden of en zo ja bij wie, nieuwe medicijnen werkelijk aanslaan. Dat zou de ontwikkeltijd van nieuw geneesmiddelen flink kunnen bekorten. Toch gaat het onderzoek naar biomarkers voor Alzheimer ook gepaard met ethische dilemma's. In het NWO-programma Maatschappelijk Verantwoorde Innovatie is er zelfs een compleet project aan gewijd.

Voor de ziekte van Alzheimer is bijvoorbeeld nog geen effectieve therapie beschikbaar. Dat roept de vraag op hoe wenselijk



Biomarkers zouden Alzheimer kunnen diagnosticeren voordat de eerste symptomen optreden. (BRON: ISTOCKPHOTO.COM)

vroegdiagnostiek is. Wil je wel weten dat je een beginstadium van Alzheimer hebt als er weinig aan te doen valt? Die vraag wordt extra moeilijk door de hoge eisen waaraan biomarkers moeten voldoen. De biomarker moet duidelijk verband houden met de moleculaire processen die Alzheimer veroorzaken, vroeg in het ziekteproces manifest worden en goed zichtbaar zijn op scans of in het laboratorium. Bovendien zijn de biologische processen die aan de ziekte ten grondslag liggen buitengewoon complex. De kans is groot dat de meeste biomarkers niet zozeer verklikkers van de ziekte blijken te zijn, maar dat zij 'slechts' een verhoogd risico aanduiden. Dat maakt het nog lastiger te bepalen wanneer biomarkertesten al dan niet waardevolle informatie produceren.

Bij die onzekerheid gaan ook andere vragen een rol spelen. De medische

ontwikkelingen zijn sterk gericht op de biologische kant van het ziekteproces, waardoor omgevingsfactoren buiten beeld dreigen te raken. De mate waarin de ziekte van Alzheimer als belastend wordt ervaren, hangt echter minstens deels af van het vermogen van de omgeving om met de patiënt en diens symptomen om te gaan. Zou ondersteuning van mantelzorgers niet meer aandacht verdienen? En is Alzheimer niet juist een schrikbeeld voor veel mensen, omdat er zo buitengewoon veel waarde wordt gehecht aan het over jezelf kunnen beschikken? Hoe tolerant zijn we eigenlijk ten opzichte van mensen die de vermogens daarvoor missen? Voor introductie op de gezondheidsmarkt zullen ook deze vragen moeten worden beantwoord.



Een Personal Digital Assistant (PDA) kan straks functioneren als een 'dokter in je broekzak'. (BRON: PHILIPS)

het teken van voorspellen en preventie (zie kader over biomarkers voor Alzheimer). Toepassingen van nanotechnologie, zoals in de moleculaire diagnostiek, kunnen de trend naar meer preventie bevorderen. Relatief goedkope

diagnostische technieken die weinig belastend zijn voor de patiënt en direct resultaat geven, nemen namelijk belangrijke technische en economische bezwaren tegen uitgebreide screening en preventie weg. Tegen de achtergrond van eerdere beloften van genetisch onderzoek en een groeiend (bio)medisch bewustzijn onder burgers vragen deze mogelijkheden echter om reflectie.

Elke vorm van diagnose brengt onzekerheden met zich mee. Maar in de moleculaire diagnostiek worden die onzekerheden gekoppeld aan het individueel functioneren. In de huidige medische diagnostiek wordt de situatie van de patiënt vergeleken met wat als 'gezond' te boek staat voor iedereen. Toespitsing op het individuele biochemisch profiel en de monitoring daarvan, brengt nieuwe verantwoordelijkheden met zich mee: ziekte en gezondheid worden meer een individuele zaak, waarbij eigen keuzes extra zwaar tellen. In die ontwikkeling ligt ongewenste medicalisering op de loer. Volgens de laatste Trendanalyse Biotechnologie zal de voorspellende waarde van informatie over het ontstaan van ziekten voorlopig lastig te interpreteren blijven. Dat stelt hoge eisen aan de informatie-uitwisseling tussen arts en patiënt. Voldoende vaardigheden bij de patiënt en een goede inbedding in de gezondheidszorg zijn dan ook belangrijke voorwaarden.

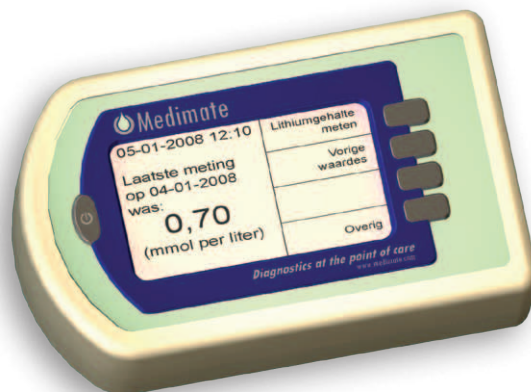
Medimate: een beeldbepalende spin-off

In Nederland is de Medimate-multireader misschien wel een van de meest gebruikte voorbeelden in lezingen over de toepassingen van nanotechnologie. De multireader maakt het mogelijk om een aantal laboratoriumonderzoeken voor bloedwaarden op een net zo eenvoudige manier uit te voeren als de insulinemeters voor diabetes. De eerste uitvoering die binnenkort op de markt wordt verwacht, is een *lab-on-a-chip*-lithiummeter voor manisch-depressieve patiënten. De patiënt hoeft niet meer te wachten op een doorverwijzing van de psychiater naar arts-laboratorium of ziekenhuis om vervolgens op de uitslag te wachten. Daarmee staat de Medimate-multireader symbool voor belangrijke veranderingen in de zorg. Met handzame en goedkope diagnostische apparatuur kunnen mogelijk veel onderzoeken door patiënten zelf verricht gaan worden.

Ook de ontstaansgeschiedenis van Medimate is beeldbepalend. Een combinatie van hoogwaardig promotieonderzoek, een professor met ondernemerszin – Spinozaprijswinnaar Albert van den Berg – een fonds voor het ontwikkelen van een businessplan en connecties met een regionaal ziekenhuis vormden een goed werkend innovatief ecosysteem. Als spin-off van het onderzoekscentrum MESA+ op het terrein van de Universiteit Twente kan Medimate bovendien masterstudenten aantrekken voor afstudeerstages. Dat heeft al geleid tot een spin-off van de spin-off: een *lab-on-a-chip*-sensor voor het vaststellen van melkziekte bij koeien.

De uiteindelijke marktintroductie van de multireader moet uitwijzen in hoeverre toepassingen als die van

Medimate de organisatie van de gezondheidszorg al op korte termijn flink kunnen doen veranderen. De belofte van de multireader is dat patiënten zelf metingen kunnen uitvoeren. Uit een workshop in het kader van de Maatschappelijke Dialoog Nanotechnologie blijkt echter, dat zowel manisch-depressieve patiënten als psychiaters en de betrokken zorgverzekeraar dat nog een stap te ver vinden. De meting zou wel uitgevoerd kunnen worden in de praktijk van de psychiater en daarmee nog steeds een belangrijke verbetering zijn ten opzichte van het laboratoriumonderzoek dat nu nog nodig is.



De MediMate is een lab-on-a-chip die het lithium gehalte van het bloed van manisch depressieven snel en ter plekke kan meten. (BRON: TU TWENTE)

Monitoring: zelfzorg gaat niet vanzelf

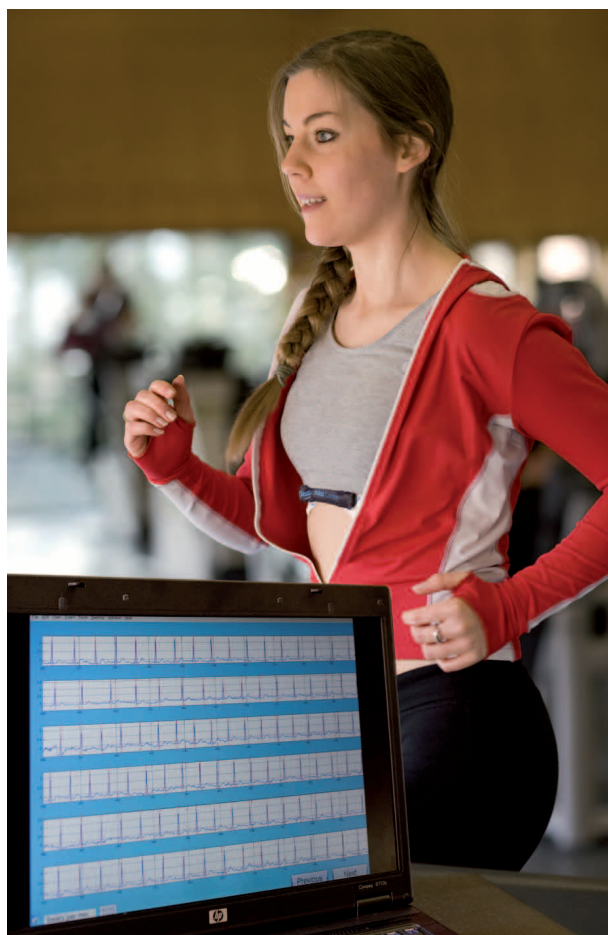
De succesvolle ontwikkeling van *lab-on-a-chip*-technologie en andere biosensoren met behulp van nanotechnologie is van doorslaggevend belang voor de ontwikkeling van *point-of-care*-technieken: medische apparaten die door huisarts of patiënt ter plaatse kunnen worden ingezet. Deze ontwikkeling, die ook wel *pocket pathology* wordt genoemd, versterkt de trend van decentralisatie: het organiseren van gezondheidszorg buiten de muren van het ziekenhuis. De hoop is dat dit kosten bespaart en beter aansluit bij de wensen en behoeften van de individuele patiënt. Zo werken Philips en zorgverzekeraar Achmea in het programma 'Zorg binnen bereik' aan oplossingen voor de drie grote chronische aandoeningen in Nederland: hart- en vaatziekten, diabetes en COPD.

Informatisering en sturing van gedrag

Een toekomst met de 'dokter in je broekzak' hoeft echter niet automatisch in het voordeel van de patiënt te werken. Neem bijvoorbeeld de ontwikkeling van makkelijk draagbare sensoren waarmee hartritme en hersenactiviteit van hartpatiënten continu kunnen worden gemeten. Tijdige detectie van hartritmestoornissen geeft een betere bescherming en drukt de kosten van revalidatie. De sensoren kunnen worden gekoppeld aan een PDA (Personal Digital Assistant, de meest mobiele telefoons voorzien al in deze functie) die in verbinding staat met een alarmdienst. De gegevens die door de sensoren worden verzameld, kunnen echter ook onderzocht worden op algemene patronen die de relatie tussen gezondheid en gedrag inzichtelijk maken, zeker als sensoren in het lichaam zelf worden geplaatst, omdat voor een groot aantal chronische aandoeningen continue monitoring betere resultaten geeft dan regelmatige momentopnames. Het is goed denkbaar dat gedetailleerde informatie over de relatie tussen gezondheid en gedrag inzet wordt van een maatschappelijke belangenstrijd. Aan de uitwisseling van gedetailleerde gezondheidsinformatie moeten dus duidelijke voorwaarden worden gesteld.

Veranderende rollen en verantwoordelijkheden

Medische apparaten voor thuisgebruik kunnen nieuwe rollen en verantwoordelijkheden met zich meebrengen. De verschuiving van patiënt naar zorgconsument vraagt al om nieuwe vaardigheden van zowel artsen als patiënten. In recent onderzoek naar het gebruik van hartritmemonitors (ECG's) laat de Twentse professor Nelly Oudshoorn zien dat in het gebruik van medische apparatuur de rol van patiënt veel verder gaat dan die van zorgconsument. De patiënt wordt zelf medeverantwoordelijk voor de diagnostiek. Voor aandoeningen als diabetes is dat al de gangbare praktijk, maar die praktijk is goed georganiseerd met begeleiding via websites en patiëntenverenigingen.



Een flexibele ECG patch op het lichaam om de hartactiviteit tijdens het dagelijks leven te meten. (BRON: IMEC)

Onderzoek van het Rathenau Instituut naar medische apparaten voor thuisgebruik in het algemeen wijst uit dat in veel gevallen behoefte is aan coaching. Dave Blank, voorzitter van het Nederlands Nanotechnologie Initiatief, ziet bijvoorbeeld bij de introductie van de Medimate-multireader (zie kader over Medimate) een belangrijke rol voor apothekers weggelegd. In een themanummer over nanotechnologie van het Pharmaceutisch Weekblad voorspelt hij dat na de lithiumtest, andere testen die gebruikmaken van hetzelfde meetprincipe snel zullen volgen. Diagnostiek zal zich verplaatsen van het ziekenhuis of de huisartsenpraktijk naar de huiskamer. "Daardoor worden ondersteuning en voorlichting door de apotheek nog belangrijker dan ze nu al zijn", stelt Blank. "Bovendien kun je je afvragen wie verantwoordelijk is als de patiënt een test verkeerd uitvoert. Is dat de fabrikant die de test heeft ontwikkeld of de apotheek die de uitleg heeft gegeven?"

Politieke aandachtspunten

Voor de toekomst van de zorg is innovatie belangrijk. Nanotechnologie belooft oplossingen voor belangrijke uitdagingen. Maar het waarmaken van die beloften vraagt om snellere ontwikkeltrajecten en nieuwe rollen voor de patiënt. Op de voorgaande pagina's zijn verschillende uitdagingen hierin al de revue gepasseerd. In aansluiting hierop zetten we nu een aantal opvattingen uit het veld op een rij.

De gezondheidszorg in Nederland wordt uitgedaagd door de groei van chronisch zieken, oplopend tekort aan medisch personeel en een publiek dat hoge eisen stelt. Preventief en gericht ingrijpen biedt kansen. Nanogeneeskunde kan daaraan een bijdrage leveren door kennis over het ontstaan,

diagnosticeren en behandelen van ziekten te verwerven op moleculair niveau. Het Europese project *NanoMed Roundtable* laat zien dat die belofte breed gedragen wordt door wetenschap, beleid en industrie, maar ook patiëntenverenigingen. Binnen het project vragen ethici zich wel af wie er

het meest van profiteert. Economen plaatsen vraagtekens bij de termijn waarop die beloften kunnen worden gerealiseerd. Beloften alleen maken namelijk nog geen innovaties.

Belangrijke aanvullende voorwaarden zijn:



Naaldvormig apparaatje om draadloos de bestraling die een tumor heeft ontvangen te bepalen.

(BRON: NATIONAL SCIENCE FOUNDATION)

1 Meer zekerheid over marktkansen

Nederland heeft een sterke positie in de nanogeneeskunde en onze overheid investeert flink in de publiek-private programma's van bijvoorbeeld TI-Pharma, BMM en CTMM (zie p10). Om investeringen vanuit de farmaceutische industrie los te krijgen pleit het *European Technology Platform NanoMedicine* voor een belangrijkere plaats van industriële *peer review* in de beoordeling van onderzoeksvoorstellen door publieke financiers. Een ander middel om innovatie te bevorderen is het ontsluiten van informatie over markten en ziekten. Om marktkansen in te schatten hebben gezondheidseconomen informatie van artsen nodig. Om de interacties tussen de verschillende partijen op gang te brengen stelt het *NanoMed Roundtable* project voor kennis over de ontwikkelingen in de nanogeneeskunde onder artsen te vergroten.

Moet de overheid projecten in het leven roepen om informatie over markten en ziekten te ontsluiten?

2 Adequate regulering van innovatie

De industrie pleit voor *pre-market* of *post-market surveillance* om innovaties in de medische technologie te versnellen. Volgens bedrijven doen de strenge regels voor medical devices geen recht aan de huidige innovatiepraktijk. Een ander knelpunt is het financiële vergoedingstelsel. De

Raad voor Volksgezondheid en Zorg concludeerde in 2005 dat het systeem van Diagnose Behandel Combinaties (DBC) te rigide is voor snelle invoering van bewezen verbeteringen door middel van innovaties. Problemen in de vergoedingenstructuur werden recent ook door het Zorginnovatieplatform onderstreept. Het College voor Zorgverzekeringen adviseerde eind 2009 op dit punt om een systeem van voorwaardelijke financiering voor innovaties in de zorg in te voeren. De knelpunten in regulering en vergoeding worden zowel rond toepassingen van nanotechnologie als rond zorginnovaties in het algemeen genoemd.

Stellen de ontwikkelingen in de nanogeneeskunde nieuwe uitdagingen aan regulering en vergoeding of is er sprake van een algemeen probleem?

3 Bescherming van de verantwoordelijkheden voor de patiënt

Patiënten worden geacht een meer actieve rol te gaan spelen in de zorgverlening. Dat is niet altijd even gemakkelijk. Naar verwachting blijft de voorspellende waarde van bijvoorbeeld vroegdiagnostiek vaak nog lastig te bepalen. In het themanummer over nanotechnologie van het Pharmaceutisch Weekblad stelt Roderik Kraaijenhagen, cardioloog en medisch directeur van het NIPED (kennisinstituut gespecialiseerd in preventie en vroegdiagnostiek) dan ook dat "zelfmanagement en *empowerment* van het individu hoogst noodzakelijk zijn

om het toenemende zorgaanbod aan te kunnen." Maar alleen het stimuleren van zelfmanagement is volgens Kraaijenhagen niet genoeg. "Een nieuwe technologie moet eerst geaccepteerde zorg zijn voordat ze toegepast wordt. Anders ontbreekt de follow-up en is de patiënt de dupe."

Zijn de verantwoordelijkheden van patiënten voldoende duidelijk en wie is verantwoordelijk voor de bescherming daarvan?

4 Balans in preventie en sturing van gedrag

Toepassingen van nanotechnologie maken nieuwe medische technologieën mogelijk voor thuisgebruik. Monitoring van de gezondheid in de thuisomgeving kan kosten besparen en maakt snellere alarmering mogelijk. Maar de informatie die door (continue) monitoring wordt verkregen legt ook relaties tussen gezondheid en gedrag. Vanuit preventief oogpunt ligt het aanspreken van de patiënt op basis van deze informatie voor de hand. Daarmee gaat de grotere bewegingsvrijheid voor patiënten ook gepaard met nieuwe mogelijkheden om in die vrijheid in te grijpen.

Hoe moet de juiste balans gevonden worden tussen empowerment en drang of dwang vanuit gezondheidsperspectief?

Nanomedicine in het Europees Parlement

Op 2 juni 2010 organiseert STOA, het Scientific and Technological Options Assessment bureau van het Europees Parlement, een bijeenkomst over

nanomedicine. Vanuit drie Europese onderzoeksprojecten worden resultaten gepresenteerd over innovatie, patiëntenbelangen, regulering, risico's en

ethische aspecten. Sprekers uit Nederland zijn prof. Julian Kinderlerer van de TU Delft en Robert Geertsma van het RIVM.

REFERENTIES

Boenink, M. (2009). Gezondheid als bron van permanente zorg. Over de implicaties van moleculaire gezondheidszorg. In: T.Swierstra et al. Leven als Bouwpakket. Ethische verkennen van een nieuwe technologische golf. Kampen: Klement.

Cientifica Ltd (2007). The Nanotech Revolution in Drug Delivery: white paper. www.cientifica.com

COGEM, CBD & Gezondheidsraad (2010). Trendanalyse Biotechnologie 2009: Mondiaal momentum. COGEM, Bilthoven.

ESF (2005). Nanomedicine: An ESF – European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look report. Strasbourg: European Science Foundation.

European Technology Platform (2009). Roadmaps in Nanomedicine Towards 2020. www.etp-nanomedicine.eu

European Group on Ethics (2007). Opinion on the Ethical Aspects of Nanomedicine: opinion nr. 21. Brussels: European Commission. http://ec.europa.eu/european_group_ethics

Gezondheidsraad (2006). Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid. Publicatie nr. 2006/06. Den Haag: Gezondheidsraad.

Haskal, E., and Hofstraat, J.W. (2008). Smart Systems for Well-being and Health. MST News, 5, pp. 17-19.

Hofstraat J.W. (2006). Molecular Medicine: A Revolution in Healthcare. In G. Spekowitz & T. Wendler (eds). Advances in Healthcare Technology. Springer Verlag, pp. 235-246.

Hofstraat, J.W. (2010). Nanomedicine Providing Answers to Mounting Challenges in Healthcare. Nano, 17, pp. 39-42.

ICPCNanoNet (2009). Annual Report. www.icpc-nanonet.org

Köhler, W. (2009). Te vroeg gevonden kanker. NRC Wetenschapsbijlage, 28 nov 2009.

Lux Research (2007). Nanotechnology Advances Regenerative Medicine. New York: Lux Research.

Lux Research (2009). Nanomaterials State of the Market Q1 2009: Cleantech's dollar Investments, Penny Returns. New York: Lux Research.

NanoBio-Raise (2008). Briefing Paper on Nanomedicine. www.nanobio-raise.org

Nanomed Round Table (2010). A Report On the Nanomedicine Environment. www.nanomedroundtable.org

MediTrans (2006). MediTrans: A Project Studying Nanomedicines. <http://www.meditrans-ip.net>

Melchior, M. (2009). Dokteren met nanotechnologie. Medisch Contact, 64, nr. 49, 3 dec, pp. 2032-2035.

Oudshoorn, N. (2010) Who cares? Telecare Technologies and the Transformation of Healthcare. MIT Press (Forthcoming).

Pharmaceutisch Weekblad 13 maart 2009: themanummer nanotechnologie. ISSN 0031 - 6911.

Raad voor de Volksgezondheid (2010). Gezondheid 2.0. Den Haag: RVZ.

Te Kulve, H. (2010) Rapportage Workshop Targeted Drug Delivery en Nanotechnologieën. Woensdag 20 januari 2010, Jaarbeurs Utrecht. Twente: TA-NanoNed.

Zijverden, M. van & Sips, A. (red) (2008). Nanotechnologie in Perspectief: Risico's voor mens en milieu. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601785002.pdf>

Raad voor Volksgezondheid en Zorg (2005) Van weten naar Doen. Zoetermeer: RVZ.

ZorgInnovatiePlatform (2009) Inspiratie voor innovatie. www.zorginnovatieplatform.nl

College voor Zorgverzekeringen (2009) Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. Diemen: CvZ.

Strategische Research Agenda Nanotechnologie (2008), opgesteld door het Nederlands Nano Initiatief (FOM, STW en NanoNed).

COLOFON

© Rathenau Instituut, Den Haag, April 2010

Het Rathenau Instituut laat de invloed van wetenschap en technologie op ons dagelijks leven zien en brengt de dynamiek ervan in kaart; door onafhankelijk onderzoek en debat.

Tekst

Bart Walhout, Ira van Keulen & Rinie van Est (Rathenau Instituut), Ineke Malsch (Malsch Technovaluation). Met bijdragen van: Marianne Boenink (UTwente), Hans Hofstraat (Philips Research), Douglas Robertson (Institute of Nanotechnology UK)

Foto voorpagina

Een metalen elektronische biosensor op een flexibele ondergrond (BRON: IMEC)

Basisvormgeving

Smidswater, Den Haag/Breda

Vormgeving en infographics

Max Beinema Graphic Design

Drukwerk

SIL'S drukwerk, Amsterdam

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met onderzoekers Bart Walhout (b.walhout@rathenau.nl) of Ira van Keulen (i.vankeulen@rathenau.nl).

Contactgegevens

Rathenau Instituut
Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
Tel: 070 342 15 42
Fax: 070 363 34 88
E-mail: info@rathenau.nl
Website: www.rathenau.nl

Verveelvoudiging en/of openbaarmaking door middel van druk, fotokopie of welke wijze dan ook is toegestaan voor niet-commerciële doeleinden en met adequate bronvermelding. Voor alle andere doeleinden is toestemming van de uitgever vereist.

RELEVANTE PUBLICATIES RATHENAU INSTITUUT

Zorg

Medische technologie: ook geschikt voor thuisgebruik / L. Asveld & M. Besters. Den Haag: Rathenau Instituut, 2009.

Ambient Intelligence: toekomst van de zorg of zorg van de toekomst? / J.G. Schuurman, F. Moelaert, A. Krom & B. Walhout. Den Haag: Rathenau Instituut, 2007.

Allerdaagse zorg: de politiek van gewone medische praktijken / A. M'charek & D. Willems. Den Haag: Rathenau Instituut, 2005.

Nanotechnologie

Leven als bouwpakket: ethisch verkennen van een nieuwe technologische golf / T. Swierstra, M. Boenink, B. Walhout & R. van Est. Kampen / Den Haag: Uitgeverij Klement / Rathenau Instituut, 2009.

Flux magazine, nr 2. themanummer nanotechnologie / Den Haag: Rathenau Instituut, 2009.

Nederland Nanoland: notitie voor de rondetafel nanotechnologie van de vaste kamercommissie voor Economische Zaken op 3 juni 2009 / B. Walhout, I. van Keulen, R. van Est, F. Brom & I. Malsch. Den Haag: Rathenau Instituut, 2009.

Tien lessen voor een nanodialoog / L. Hanssen, B. Walhout & R. van Est. Den Haag: Rathenau Instituut, 2008.

Nanotechnologie: van agendering tot innovatie: innovatiedynamiek op het gebied van drug-delivery, zonnecellen, waterzuivering en computertechnologie / S. Kern & A. Versleijen. Den Haag: Rathenau Instituut, 2007.

Om het kleine te waarderen: een schets van nanotechnologie, publiek debat, toepassingsgebieden en maatschappelijke aandachtspunten / R. van Est, I. Malsch & A. Rip. Den Haag: Rathenau Instituut, 2004.

> Alle publicaties zijn te downloaden op www.rathenau.nl
> Lees alles over nanotechnologie op www.rathenau.nl/nanodialoog