



Wetenschap werkt

Wetenschap

ZonMw werkt aan de verbetering van preventie, zorg en gezondheid door het stimuleren en financieren van onderzoek, ontwikkeling en implementatie. ZonMw is een intermediaire organisatie en staat voor kennisvermeerdering en vernieuwing van de gezondheidszorg en het gezondheidsonderzoek. ZonMw bestrijkt het hele spectrum van fundamenteel gezondheidsonderzoek tot en met de praktijk van de gezondheidszorg. Als schakel tussen maatschappij en wetenschap stimuleert ZonMw kennis en vernieuwingsprojecten en de bruikbaarheid daarvan voor de praktijk.

ZonMw heeft als hoofdpoddrachtgevers het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

'Nog maar drie jaar geleden werd gezegd dat immunovaccins nooit zullen werken als mensen eenmaal ziek zijn. Onze resultaten bewijzen nu het tegendeel.'

'Begeleide zelfhulp kan uitkomst brengen wanneer angstklachten niet verder komen dan de huisarts.'

6



8



10



12



'Het polyurethaanschuimpje verbetert het comfort voor de patiënt.'

De identificatie van de dertien Fanconigenen maakt het nu mogelijk te bepalen welke vorm van Fanconi anemie iemand heeft.

Werkt

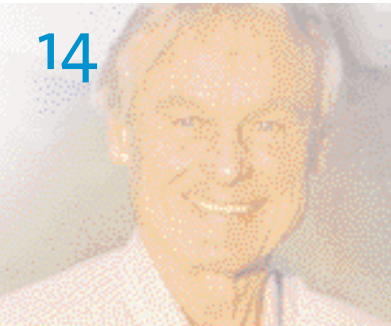
Inhoud

- 1 De kaakchirurg op afstand
- 2 Machtig wapen tegen kanker
- 3 Zeldzame bloedziekte geeft inzicht in kanker
- 4 Eerstelijnsalternatief bij angststoornissen
- 5 Genetisch onderzoek naar zeldzame huidziekten
- 6 Ernst van bloedvergiftiging voorspellen
- 7 Langer gezond
- 8 Juiste onderscheid voor betere behandeling

Rensen hoopt binnen enkele jaren een diagnostische methode te ontwikkelen die het verloop van bloedvergiftiging kan bepalen.

'Dit betekent dat nu in alle landen patiënten beter worden behandeld.'

14



Het centrum trekt patiënten uit heel Nederland en van buiten de grenzen.

16



18

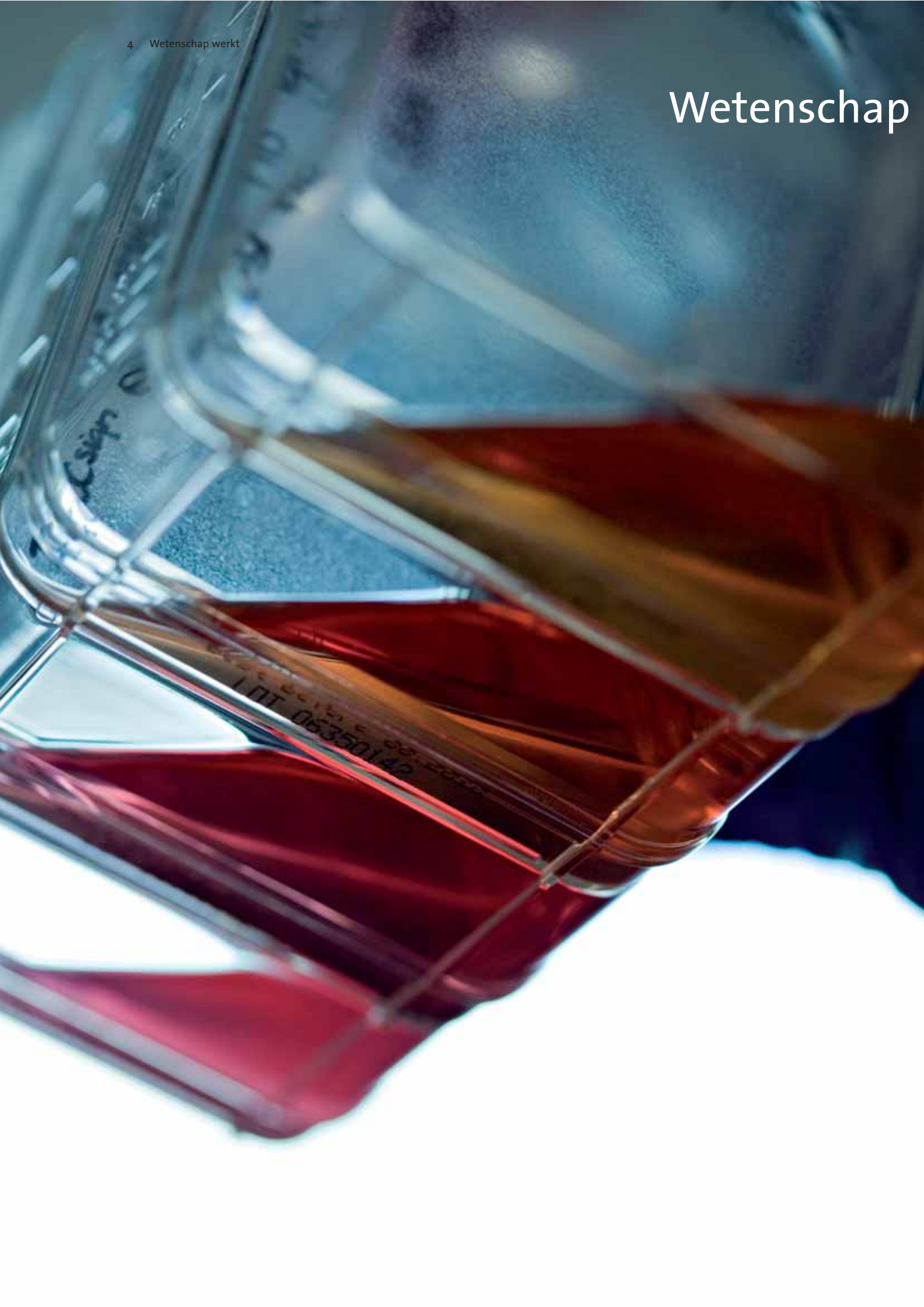


'Willen we onze extra gewonnen jaren ook in betere gezondheid doorbrengen, dan loont het om meer werk te maken van gerichte preventie.'

20



Wetenschap



Werkt

Wetenschappelijke vrijheid werkt voor de wetenschap. Dit is algemeen bekend. Maar dat vrije wetenschap iets oplevert voor de maatschappij is vaak minder bekend. Deze brochure gaat over deze opbrengsten van het Open Programma van ZonMw. Dit programma wordt gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). Het Open Programma is gericht op het stimuleren van de vrije medische wetenschap. Bij dit programma is niet de inhoud maar alleen de kwaliteit bepalend. De wetenschapper krijgt dan ook geen specifieke inhoudelijke opdracht mee. De resultaten van het programma zijn jaarlijks vele nieuwe wetenschappelijke publicaties van zeer hoog niveau en in een later stadium vele diverse toepassingen.

De acht verhalen in de brochure laten zien dat onderzoeksprojecten uit het Open Programma zich terugvertalen naar bruikbaarheid voor patiënten en maatschappij. Een dergelijke praktische toepassing ontstaat echter niet over één nacht ijs. Wetenschappelijke ideeën en ontdekkingen hebben tijd nodig om te rijpen. De meeste verhalen vertellen u over toepassingen die reeds of nagenoeg zijn bereikt. Bij een aantal onderzoeksprojecten zijn de voortgebrachte vruchten nog niet klaar om geplukt te worden, maar is wel goed voor te stellen hoe de klinische of praktische toepassing er straks uit zal zien.

In de reeks verhalen valt op dat de unieke aard van het Open Programma de wetenschappers de vrijheid gunt om tot verrassende ontdekkingen te komen, die niet altijd op het aanvankelijk ingeslagen pad liggen. De verhalen tonen aan dat deze vrijheid veel wetenschappelijke creativiteit losmaakt maar bovendien, vaak wat verder in de tijd, tot maatschappelijke relevante vernieuwingen leidt. Investeren in vrije wetenschap levert de maatschappij oplossingen en ook in die zin 'Werkt Wetenschap'. Een van de geïnterviewde wetenschappers, hoogleraar Maatschappelijke Gezondheidszorg Johan Mackenbach, formuleerde dit zeer treffend: 'Met de TOP-subsidie van ZonMw hadden we de vrijheid om ons in eerste instantie te laten leiden door de logica van de wetenschap in plaats van de logica van de toepassing. Zo zijn we in staat geweest een sprong te maken in onze kennis. De methoden die hieruit zijn gerold, maken ons huidige toegepaste onderzoek mogelijk.'

Henk J. Smid
Directeur

De kaakchirurg

Waarom polymeren chirurgisch interessant zijn

Bos en zijn onderzoekers zijn de eersten die polyurethanen bij de mens toepassen. Hun onderzoek past in de actuele tendens om biologisch materiaal te vermijden als er goed synthetisch materiaal voorhanden is. Veel chirurgische producten zijn namelijk nog van dierlijke origine, wat niet meer goed verenigbaar is met het gevaar van overdraagbare ziektes van dier naar mens. In het commerciële veld van biologisch afbreekbare polymeren trekken polyurethanen speciaal de aandacht. Al jaren worden zij in de (auto)industrie tot harde plastics verwerkt en dragen dus de belofte van grote sterkte in zich. Bos: 'Als je biologisch afbreekbare polyurethanen ook in sterkte kan manipuleren, zijn er vele toepassingen voor de chirurgie denkbaar. Men is bijvoorbeeld bezig met het ontwikkelen van een kunstmeniscus. Deze kunstmatige kraakbeenschijf moet sterk genoeg zijn om over langere tijd als matrix te dienen voor ingroei van nieuw kraakbeen.'

Een bezoek bij je tandarts blijkt onverwacht uit te lopen in een operatie door de kaakchirurg. Bij het trekken van een bovenkies kan dat zomaar gebeuren. Groningse wetenschappers ontdekten dat een schuimpje gemaakt van polymeren hierbij soelaas kan bieden. Straks kan de tandarts de complicatie in een handomdraai oplossen.

Bovenkiezen kunnen met hun tandwortels tot aan de bodem van de neusholte reiken.

Bij het trekken van een kies uit de bovenkaak kan deze bodem per ongeluk worden meegetrokken. Er ontstaat dan een open verbinding tussen de mondholte en de neusbijholtes, die door een kaakchirurg binnen 24 uur moet worden gesloten. Deze ingreep komt in Groningen alleen al ongeveer 80 keer per jaar voor. Onderzoekers van de afdeling Kaakchirurgie van het UMC Groningen bogen zich over de mogelijkheid polymeren te gebruiken om dit soort gaten eenvoudig en gemakkelijk te dichten.

Purschuim

Zij maakten daarvoor gebruik van polyurethanen, een vorm van polymeren die we kennen van het purschuim uit de bouwmarkt. Al in de jaren tachtig wist de afdeling Polymeerchemie van de Rijksuniversiteit Groningen deze polyurethanen vrij van kankerverwekkende stoffen te fabriceren. Bovendien slaagden de Groningse chemici er in dit polymeer chemisch zo te creëren dat bij afbraak een stof overblijft die van nature in het menselijk lichaam voorkomt. 'We realiseerden ons dat dit geweldig mooi biomateriaal is. Nu was het zaak om dit als schuim daadwerkelijk te kunnen toepassen', vertelt prof. Ruud Bos, kaakchirurg-traumatoloog en hoogleraar bij de afdeling Kaakchirurgie van het UMC Groningen. Hij bedacht een onderzoeksproject om de oplosbaarheid van polyurethaan in het lichaam te onderzoeken. Het project werd mogelijk gemaakt door een ZonMw Agiko-subsidie en uitgevoerd door kaakchirurg-in-opleiding dr. Baucke van Minnen die begin 2006 op het onderwerp promoveerde.

Vreemd object

Van Minnen onderzocht de biologische afbreekbaarheid van polyurethaan in proefdieren en gebruikte daarvoor konijnen. Hij bewees dat het polyurethaan in het konijnenlichaam over een periode van drie jaar zo goed als helemaal wordt afgebroken. Het poreuze polyurethaanschuim zorgt voor makkelijke ingroei van neus- en mondslijmvlies, die het schuim langzaam vervangen. Na twee tot drie weken is het schuimpje al niet meer zichtbaar. Van Minnen ontdekte dat het ingebrachte polyurethaanschuim niet toxisch is en geen ontstekingsreactie veroorzaakt. Bos: 'We zagen in de proefdieren wel een lichamelijke afweerreactie, maar die was zeer mild. In feite is het ook de bedoeling dat het lichaam reageert, want op die manier wordt het polyurethaan langzaam afgebroken.'

op afstand

Toch klinkt drie jaar als een vrij lange periode dat het polyurethaan aanwezig blijft. Bos beaamt dit, maar hij plaatst het ook meteen in perspectief: 'Je wilt niet dat het polyurethaan al na een paar dagen oplost. Het moet wel lang genoeg aanwezig blijven om zijn functie te vervullen: de open verbinding tussen neus- en mondholte goed dichthouden totdat het lichaam het overneemt. Dit materiaal verdwijnt beter in het lichaam dan welk materiaal ooit. Bovendien is drie jaar helemaal niet lang als je het vergelijkt met de reeds gebruikte polymeren in de chirurgie, zoals oplosbaar hecht draad, schroefjes en plaatjes. Deze materialen vallen chemisch gezien uiteen in kristalstructuren die vermoedelijk dertig tot veertig jaar in het lichaam aanwezig blijven.'

Ook de plek van toepassing geeft aan hoe bijzonder goed het lichaam het polyurethaan accepteert. Bos: 'Mensen uit het veld waren sceptisch. Het is immers een vreemd object dat we in de mond, een niet-steriel gebied, plaatsen. Dat kan nooit goed gaan, dacht men. Ons proefonderzoek toont echter aan dat polyurethaan geen enkel infectiegevaar oplevert.'

Kurk op de fles

De succesvolle implantatie van het polyurethaanschuim in de proefdieren, was genoeg reden voor Bos om de stap naar mensen te wagen. Zijn polyurethaan-toepassing doorstond de strenge eisen van de ethische commissie voor humaan onderzoek en in het afgelopen halfjaar werden de eerste zes patiënten succesvol voorzien van het polyurethaanschuimpje. Deze eerste testgroep, die uitgebreid zal worden tot tien mensen, krijgt de mogelijkheid aangeboden om dit schuimpje te proberen in plaats van een operatie door de kaakchirurg. Bos hoopt nog vóór de zomer van 2008 genoeg patiënten te hebben geworven om aan een grote prospectieve, gerandomiseerde studie te beginnen. De deelnemers worden willekeurig ingedeeld voor behandeling met het schuimpje of de operatieve ingreep. Bos: 'We controleren de genezing van het weefsel na twee, zes en twaalf weken, onder andere via röntgenfoto's. Ook meten en vergelijken we eventuele nadelen van beide technieken en vergelijken we de duur van beide behandelingen.'

Wanneer dit onderzoek voorspoedig verloopt, verwacht Bos het gebruik van het polyurethaanschuimpje al binnen enkele jaren. 'Dat zal veel tijd en geld gaan schelen. Bovendien wordt het comfort voor de patiënt verbeterd', aldus Bos. 'Dit schuimpje wordt simpelweg met een pincet ingebracht en fungeert als een kurk op de fles. De methode is veel eenvoudiger en sneller en kan bovendien door de tandarts zelf worden uitgevoerd. Dit is grote winst voor de patiënt die normaliter naar de kaakchirurg moet en daar in de praktijk vaak onverwacht meteen een dagdeel voor moet uittrekken.'



Machtig wapen

In de strijd tegen kanker kan ons eigen afweersysteem de held zijn. De Leidse onderzoeksgroep van prof. Kees Melief ontdekte dat een sleutelrol is weggelegd voor een speciaal type afweercel: de dendritische cel. Inmiddels is een behandeling ontwikkeld voor een premaligne aandoening en kan deze therapie mogelijk ook kanker bestrijden.

Kankercellen ontstaan weliswaar binnen ons lichaam, maar vertonen dusdanige afwijkingen dat ons immuunsysteem ze oppikt als lichaamsvreemd. Het immuunsysteem reageert echter niet sterk genoeg om de kankercellen adequaat op te ruimen. Kankercellen missen namelijk prominente gevarensignalen die wel meekomen met bacteriën of virussen wanneer ze ons lichaam binnendringen.

Toch is het mogelijk om het immuunsysteem een extra zetje te geven om kanker aan te pakken. Hoe dat kan, ontdekte Melief, hoogleraar en stafid van de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Zijn onderzoeksgroep deed in 2003, gesteund door een ZonMw TOP subsidie, een fundamentele ontdekking over de manier waarop het immuunsysteem afrekenet met ernstige virusinfecties en andere ziekteverwekkers. De daarvoor aangewezen strijders zijn de cytotoxische T-cellen die doelgericht de lichaamsvreemde indringers elimineren, mits ze in goede paraatheid worden gebracht.

License to kill

Lange tijd is gedacht dat deze cytotoxische 'killer' T-cellen direct werden gestimuleerd door helper T-cellen en dat deze helpercellen zelfs bepalend waren voor een geslaagde killer-immunoreactie. Melief ontdekte echter dat zich tussen deze interactie van helper- en killercellen een derde schakel bevond: de dendritische cel. 'Er is dus sprake van een *menage à trois*, die de succesformule vormt tot een *license to kill*', aldus Melief. 'Bovendien blijkt het niet om de helpercellen te draaien, maar om de dendritische cel.'

De dendritische cel is een antigeen presenterende cel; dat betekent dat hij stukjes eiwit van de indringer (antigenen) met zich meedraagt. Hij presenteert deze aan de killer T-cellen die op hun beurt de vijand leren herkennen en gericht de indringer te lijf gaan. Tenminste, als de dendritische cellen in de juiste omstandigheden verkeren. Meliefs groep ontdekte dat een killerrespons alleen optreedt als de dendritische cel goed geactiveerd is. Ongeactiveerde dendritische cellen laten de killercellen wel kennismaken met het profiel van de indringer en creëren zo een immunologisch geheugen, maar verder komt het niet. De killercellen raken pas goed op dreef als de dendritische cellen door helper T-cellen worden gestimuleerd. Meliefs onderzoeksgroep ontrafelde het moleculaire samenspel tussen de helper- en dendritische cellen, dat geschiedt via een speciaal aangrijpingspunt (CD40) op het celoppervlak van de dendritische cel.

Andere toepassingen:

Immunotolerantie

Het immuunsysteem beïnvloeden via de dendritische cel kan behalve een kankervaccin nog meer toepassingen opleveren. De Leidse wetenschappers ontdekten namelijk dat dendritische cellen naast een sterke immunoreactie ook in staat zijn het tegenovergestelde op te wekken: immunotolerantie. Melief: 'Wij denken dat de dendritische cellen als sensor voor gevaar fungeren. Toen we dendritische cellen behandelden met corticosteroïden bleken ze de killercellen tolerant te maken voor gevaar.' Deze inmiddels gepatenteerde ontdekking kan bijvoorbeeld verder ontwikkeld worden om afstoting bij orgaantransplantatie te voorkomen en auto-immuunziekten te bestrijden.

tegen kanker

Baarmoederhalskanker

Melief besloot de vergaarde kennis om te zetten tot een therapeutische toepassing en richtte in 2004 het bedrijf ISA Pharmaceuticals op. Het is de onderzoekers inmiddels gelukt om een vaccin te ontwikkelen dat een zeer krachtige immuunreactie opwekt tegen het humane papillomavirus (HPV). Dit virus, waarvan honderden varianten bestaan, veroorzaakt baarmoederhalskanker. Melief richt zich op de meest boosaardige variant, het HPV16 dat in zijn eentje verantwoordelijk is voor meer dan 50% van de baarmoederhalskanker. Melief: 'De huidige preventieve vaccins maken gebruik van neutraliserende antistoffen en wapenen het afweersysteem vóórdat infectie optreedt. Ons HPV vaccin is niet preventief maar therapeutisch. Het werkt dus als het virus al in het lichaam aanwezig is. Door gebruik te maken van de *menage à trois*-succesformule, wekt ons vaccin een zeer krachtige immuunreactie op tegen de geïnfecteerde cellen.' Dat Meliefs HPV vaccin inderdaad genezend werkt ná besmetting, blijkt niet alleen uit laboratoriumproeven maar ook uit studies met patiënten met een HPV16 besmetting. 'We hebben ons vaccin getest bij vrouwen die lijden aan zeer pijnlijke en jeukende rode plekken op de schaamlippen. Het gaat hier om een goedaardige aandoening die niet uit zichzelf verdwijnt en premaligne is (het is geen kanker maar kan dat wel worden, red.). Ruim de helft van de onderzochte vrouwen had baat bij de behandeling: hun rode plekken genazen. Bij een kwart van de vrouwen waren alle afwijkingen verdwenen en was bovendien het HPV virus opgeruimd uit hun lichaam.'

Meliefs HPV vaccin heeft inmiddels ook hoopvolle resultaten opgeleverd bij patiënten in het eindstadium van baarmoederhalskanker. Gecombineerd met chemotherapie lijkt het vaccin de potentie te hebben kanker te stabiliseren. Meliefs onderzoeksteam probeert het therapeutische HPV vaccin nog krachtiger te maken. De dendritische cellen worden namelijk niet alleen geactiveerd door helpercellen, maar hebben nog een tweede 'activatieknop'. Deze knop kan aanschietsen door toediening van bepaalde stoffen, zoals de bacteriële stof LPS (lipopolysaccharide). Activering van deze tweede route bovenop de helpercel-stimulering blijkt synergistisch te werken en maakt de killerrespons nog dodelijker voor tumorcellen.

Melief: 'Nog maar drie jaar geleden zei een prominente wetenschapper uit het veld dat immunovaccins nooit zullen werken als mensen eenmaal ziek zijn. Onze resultaten bewijzen nu het tegendeel. Met de nieuwe kennis over het cellulaire immuunsysteem (het territorium van killer- en helpercellen, red.) moeten we de vaccinontwikkeling anders gaan benaderen. Het oude principe van vaccins is natuurlijk één van de beste medische uitvindingen ooit, maar dergelijke vaccins zitten vol met bacteriële of virale rotzooi. Nu hebben we de mogelijkheid met precisie vaccins te ontwerpen die alleen de nodige elementen bevatten.'

Weesgeneesmiddel

In januari 2008 zijn deze resultaten verschenen in het wetenschappelijke tijdschrift *Clinical Cancer Research*. Het HPV vaccin heeft ondertussen van de Europese medicijnen-autoriteit EMEA de status gekregen van weesgeneesmiddel (een medicijn voor zeldzame aandoeningen) ter behandeling van de eerdergenoemde schaamlip-aandoening.



Zeldzame bloedziekte

Fanconi anemie is een zeldzame aandoening die een uniek inzicht biedt in het ontstaan van kanker. Amsterdamse wetenschappers onder leiding van prof. Hans Joenje ontdekten welke genetische fouten ten grondslag liggen aan de ziekte.

De ziekte *Fanconi anemie* is een erfelijke aandoening die veroorzaakt wordt door genetische fouten. Het is een uiterst zeldzame ziekte, die wereldwijd een tot vijf op de miljoen mensen treft. In Nederland zijn er naar schatting twintig tot dertig patiënten. De ziekte werd voor het eerst beschreven in 1927 door de Zwitserse kinderarts Guido Fanconi maar is sinds de jaren zestig in de wetenschappelijke belangstelling vanwege een verband met kanker. Patiënten met Fanconi anemie krijgen namelijk veel gemakkelijker kanker dan mensen zonder de ziekte.

‘Het klinische plaatje kan er per patiënt anders uitzien omdat er verschillende subtypen van Fanconi anemie zijn’, vertelt Joenje, hoogleraar Oncogenetica aan de Vrije Universiteit Amsterdam. ‘De klassieke patiënt heeft een groeiachterstand, veranderde huidpigmentatie (donkere of lichte plekken) en wordt geboren met skeletafwijkingen waarbij typerend de duimen en/of spaakbeenderen ontbreken. Tussen de leeftijd van vijf en tien jaar krijgen deze kinderen last van bloedarmoede en in de pubertijd worden ze vaak getroffen door leukemie (bloedkanker). Bovendien neemt vanaf hun twintigste levensjaar hun kans op tumoren sterk toe.’

Joenje’s wetenschappelijk team vormt internationaal één van de koplopers in het genetisch onderzoek naar Fanconi anemie. Dit onderzoek snijdt aan twee kanten: enerzijds verbetering van de diagnostiek en behandeling van de ziekte en anderzijds biedt bestudering van Fanconi anemie een uniek inzicht in het ontstaan van kanker, zoals uit het volgende zal blijken.

Reparatie van DNA

Ruim vijftien jaar onderzoekt Joenje de genetische achtergronden van Fanconi anemie. Mede door een door ZonMw gefinancierd onderzoeksproject (TOP subsidie) zijn inmiddels dertien genen geïdentificeerd die, als ze niet goed werken, Fanconi anemie veroorzaken. Elk van deze genmutaties is verantwoordelijk voor een subtype van Fanconi anemie, die variëren in ernst en voorkomen. Bovendien bestudeerde Joenje wat de functie van deze Fanconi-genen is. Zijn onderzoeksgroep ontdekte dat de eiwitten waarvoor de Fanconi-genen coderen, een cruciale rol blijken te spelen bij de reparatie van DNA-schade. Dit gebeurt binnen één en dezelfde biochemische signaalroute. ‘Ons idee is dat alle Fanconi-eiwitten samenwerken om dit biochemische proces van schadeherstel in de cel goed te laten verlopen’, vertelt Joenje. ‘Hoe dit proces exact in elkaar steekt, weten we echter nog niet. Wel is duidelijk dat sommige Fanconi-eiwitten als het ware op kruispunten van dit

Kankertherapie?

Joenje gaat zijn Fanconi anemie onderzoek meer richting klinisch kankeronderzoek sturen. Zo kan gedacht worden aan een mogelijke aanpak van kanker, al zij het voornamelijk theoretisch. Joenje schets wat we ons hierbij kunnen voorstellen: ‘Stel nu dat iemand kanker ontwikkelt omdat een spontane mutatie een Fanconi-gen treft. Dan is er zo gezegd sprake van een Fanconi tumor met kankercellen die ontstaan zijn door een fout in een Fanconi-gen. Tegelijkertijd weten we dat de cellen van Fanconi patiënten extra kwetsbaar zijn voor bepaalde stoffen die bekend staan als crosslinkers. Een van die crosslinkers is het veelgebruikte chemotherapeutisch medicijn cisplatin. Als de tumor inderdaad vooral uit zulke kwetsbare ‘Fanconi-cellen’ bestaat, dan hebben we met crosslinkers meteen een gerichte kankertherapie voorhanden.’

geeft inzicht in kanker

proces staan. Een fout in één van de onderliggende genen veroorzaakt in die gevallen een veel ernstiger subtype van de ziekte.'

Dat Fanconi-eiwitten een rol spelen bij reparatie van DNA-schade kan mogelijk verklaren waarom Fanconi anemie vaker gepaard gaat met kanker. Patiënten ontwikkelen immers vaak leukemie en lopen een verhoogd risico op andere tumoren. Gedurende ons leven hebben we voortdurend te maken met spontane DNA-beschadigingen in onze cellen, wat opgevangen wordt door een herstelmechanisme binnenin de cel. Als die reparatie echter onvoldoende werkt, stapelen de beschadigingen in ons DNA zich op en kunnen cellen zo verstoord raken dat ze zich tot kankercellen ontwikkelen. Dat een fout in een Fanconi-gen misschien op deze manier tot kanker kan leiden, wordt bevestigd door Amerikaans onderzoek waaraan Joenje's groep heeft meegewerkt. De wetenschappers onderzochten verschillende vormen van kanker en vonden dat onder andere bij eierstokkanker en borstkanker er in 10 tot 20% van de gevallen een defect was opgetreden in één van de Fanconi-eiwitten.

Betere diagnostiek

Voor patiënten heeft Joenje's onderzoek een veel betere vorm van diagnostiek opgeleverd. Voorheen kon de ziekte alleen worden vastgesteld met een chromosoombreuktest. Door in het laboratorium een bepaalde stof aan de cellen van patiënten toe te voegen, breken de chromosomen heel snel in tegenstelling tot de chromosomen van gezonde cellen. Deze chromosoombreuktest geeft echter niet altijd uitsluitel en zegt bovendien niets over het subtype Fanconi anemie, terwijl bepaalde subtypes gepaard gaan met een eigen symptomenplaatje en ziekte-ernst. De identificatie van de dertien Fanconigenen met de bijbehorende subtypes maakt het nu mogelijk dat een genetische test precies uitwijst welke vorm van Fanconi anemie iemand heeft. Deze moleculaire diagnostiek wordt sinds enkele jaren aangeboden door het Europees Fanconi Anemie Centrum, dat gevestigd is binnen het VU Medisch Centrum.

Een genezende therapie voor Fanconi anemie is echter nog niet aan de orde. Joenje: 'Onze oorspronkelijke hoop was tevens dichterbij een nieuwe therapie te komen voor de patiënten. Daarvoor is het eerst nodig het biochemische proces waarin de Fanconi-genen een rol spelen goed te begrijpen. Hoewel we steeds meer te weten komen, is dit proces op dit moment helaas nog te complex om gericht te kunnen ingrijpen.'

Het blijft dus nodig om dit fundamentele onderzoek door te zetten, beaamt Joenje. Toch acht hij ook de tijd rijp om de opgedane kennis toe te passen in een tweede onderzoekslijn die zich meer richting klinisch kankeronderzoek zal bewegen (zie kader).



Eerstelijnsalternatief

Angst hoort bij het leven. Het zorgt ervoor dat we gevaar ontlopen of bevechten. Wanneer angst echter ontstaat als er geen werkelijk gevaar is, kan iemands dagelijks leven eronder lijden. 10 tot 20% van de mensen die de huisarts bezoeken, heeft last van angstklachten. Psychiater dr Christine van Boeijen ontwikkelde voor twee soorten angststoornissen een begeleide zelfhulpmethode en onderzocht de effectiviteit hiervan.

Ongeveer 10% van de bevolking kampt met een angststoornis, waarbij paniekstoornis en gegeneraliseerde angststoornis het meeste voorkomen. 'Angstige mensen denken dat ze niet kunnen omgaan met de situatie die ze moeilijk vinden', legt psychiater Van Boeijen uit. 'Bij paniekstoornis lijken alledaagse activiteiten, zoals winkelen of op drukke plaatsen zijn, veel bedreigender dan ze eigenlijk zijn. Men gaat die situaties dan ook ontlopen. Als dat niet mogelijk is, kan de angst oplopen tot een paniekaanval. Bij gegeneraliseerde angststoornis gaat het om overmatig piekeren. Deze mensen omschrijven zichzelf vaak als 'tobbers' die 'altijd beren op de weg zien'. Ze zijn buitensporig bezorgd dat er iets ergs zal gebeuren, zonder dat daar aanleiding voor is. Bijvoorbeeld een vrouw die 's nachts voortdurend controleert of haar man nog ademt, omdat zij bang is dat hij plotseling dood gaat.' Beide angststoornissen zijn goed te behandelen met cognitieve gedragstherapie, waarbij een psycholoog of psychiater zich richt op het denk- en gedragspatroon van de patiënt. Er zijn echter veel mensen voor wie de drempel naar een specialist te hoog is en die hun angstklachten alleen met de huisarts bespreken.

Drieluik

Van Boeijen startte tien jaar geleden een onderzoeksproject waarbij zij voor de twee eerdergenoemde angststoornissen een zelfhulpmethode ontwikkelde. Zij onderzocht hoe effectief en toepasbaar deze methode was in vergelijking met de bestaande behandelingen: de cognitieve gedragstherapie en de NHG-standaard Angststoornissen, een richtlijn van het Nederlandse Huisartsen Genootschap die huisartsen ter beschikking hebben als zij patiënten niet doorverwijzen. Het project werd gefinancierd door een ZonMw Agiko-subsidie en uitgevoerd bij het VU Medisch Centrum (vakgroep Psychiatrie en het EMGO instituut) en de GGZ Buitenamstel. 'Bij aanvang van het onderzoek was er nog geen enkel Nederlandstalig zelfhulpboek voorhanden', vertelt Van Boeijen. 'Tegelijkertijd wisten we uit literatuuronderzoek dat de bestaande Engelstalige zelfhulpboeken wel effectief waren en het resultaat beter werd naarmate de begeleiding toenam. Zo ontstond het idee om een Nederlandse begeleide zelfhulpmethode te ontwikkelen, die uitkomst kan brengen wanneer angstklachten niet verder komen dan de huisarts'.

Als ervaren behandelaar in een angstkliniek heeft Van Boeijen de zelfhulpmethode op cognitieve therapie gebaseerd, maar de aanpak vereenvoudigd tot een concrete handleiding waarmee mensen zelf uit de voeten kunnen.

Doorbraakprojecten

Van Boeijens begeleide zelfhulp sluit goed aan bij de huidige initiatieven om meer gerichte zorg vanuit de GGZ naar de eerstelijns hulp te bewegen. In de zogeheten doorbraakprojecten van het Trimbosinstituut werken hulpverleners uit de eerste- en tweedelijns samen aan betere kwaliteit en samenwerking tussen de lijnen.

Van Boeijen geeft trainingen aan hulpverleners verbonden aan het Doorbraakproject Angststoornissen.

bij angststoornissen

De handleiding biedt inzicht in de angstklachten, uitleg over angstgedachten, ontspanningsoefeningen en praktische gedragsoefeningen om 'enge' situaties weer aan te durven en zelfvertrouwen te herwinnen. De patiënt brengt de zelfhulptechnieken uit de handleiding drie uur per week in de praktijk. Tijdens het twaalf weken durende traject wordt de patiënt bovendien bijgestaan door een begeleider en een helper. 'Dit drieluik is een nieuwe aanpak', vertelt Van Boeijen. 'Men werkt zelfstandig met de handleiding, maar onder begeleiding van de huisarts of een andere professionele hulpverlener. Aan de hand van vijf korte gesprekken gidst de begeleider de patiënt door het traject. Daarnaast vraagt de patiënt iemand uit zijn omgeving als helper. Deze helper kan bijvoorbeeld meegaan als de patiënt voor het eerst weer oefent met een moeilijke situatie'.

Meerwaarde

Via huisartsen wierf Van Boeijen voor haar onderzoek 154 patiënten met een paniek- of gegeneraliseerde angststoornis. Haar studie liet zien dat de begeleide zelfhulp even doeltreffend was als de cognitieve gedragstherapie, hoewel bij deze laatste de sessies veelvuldiger en intensiever waren. In vergelijking met de NHG-standaard bleek de begeleide zelfhulp net zo effectief, maar bood daarbij wel een praktische meerwaarde. Huisartsen werkten namelijk veel prettiger met de begeleide zelfhulp dan met de standaard. Van Boeijen: 'De NHG-standaard vergt specialistische vaardigheid van huisartsen die zij begrijpelijkerwijs niet altijd in huis hebben. In de eerstelijnszorg kan de begeleide zelfhulp de angstklachten goed opvangen. Dit levert dan ook minder doorverwijzingen naar gespecialiseerde zorg op.' In het onderzoek bleken ook patiënten met reeds lang bestaande angstsymptomen baat te hebben bij de begeleide zelfhulp.

Eind 2006 promoveerde Van Boeijen op dit onderzoek en sinds medio 2007 is de handleiding verkrijgbaar voor professionals. De begeleide zelfhulpmethode, die al tijdens het onderzoek positief werd ontvangen door de huisartsen, heeft inmiddels goed zijn weg gevonden naar andere hulpverleners, zoals maatschappelijk werkers, sociaal-psychiatrische verpleegkundigen, fysiotherapeuten en psychologen. 'Ik krijg veel enthousiaste reacties van hulpverleners met verhalen over patiënten die hun leven weer kunnen oppakken', aldus Van Boeijen. Ze geeft regelmatig korte trainingen aan hulpverleners over het gebruik van de begeleide zelfhulp. Onlangs heeft Van Boeijen de begeleide zelfhulp ook in groepsverband uitgevoerd en over een aantal maanden zal een zelfhulpmethode voor depressie klaar zijn. Of haar zelfhulphandleiding voor angst ook in het internationale circuit beschikbaar komt, is nog onzeker. Van Boeijen: 'Vanuit het buitenland is al interesse getoond. De methode is vanwege de begeleiding en de betrokken helper ook internationaal vernieuwend. Nu heb ik nog de middelen en de tijd nodig om dit te realiseren.'

Meer informatie:

CA van Boeijen *et al.*,
Angststoornissen in de eerste
lijn vaak goed te behandelen,
Huisarts & Wetenschap, 50(7)
juni 2007.
www.vanboeijen.com



Genetisch onderzoek

Veel erfelijke of aangeboren huidaandoeningen treffen zo weinig patiënten dat een diagnose stellen lastig is. Genetisch onderzoek is daarom onmisbaar, stelt dermatoloog dr. Maurice van Steensel. Hij onderzoekt welke genetische fouten ten grondslag liggen aan deze zeldzame huidziekten.

Communicatiekanalen

De communicatie-eiwitten heten *gap-junctions* en zij zorgen voor de vorming van communicatiekanalen in de wanden van aangrenzende cellen. Via deze kanalen verplaatsen kleine signaalmoleculen zich van cel naar cel waardoor de cellen boodschappen aan elkaar doorgeven. Van Steensel en zijn collega's ontdekten dat bij het KID syndroom fouten in één specifiek *gap-junction* gen (het *GJB2* gen) ervoor zorgen dat de communicatiekanalen ten onrechte signalen doorlaten, waardoor de huidcellen ongunstig gedrag vertonen. Van Steensel: 'Dit betekent dat voor deze huidziekte een therapie denkbaar is, die het gemuteerde gen uitschakelt om zo de afwijkende signalen te corrigeren.'

Gap-junctions komen in veel verschillende organen in ons lichaam voor. Hoewel het bestaan van deze communicatie-eiwitten al jaren bekend was, besteedde men vroeger weinig aandacht aan dit verschijnsel. De laatste jaren staan ze echter in de wetenschappelijke spotlights sinds men begrijpt dat dit communicatiesysteem tussen de cellen reguleerbaar is.

Naar schatting bestaan er 1200 soorten huidziekten die erfelijk of aangeboren zijn. Dat is een derde van alle bekende huidaandoeningen. Veel erfelijke of aangeboren huidziekten komen maar bij enkele patiënten voor. 'Hoe zeldzaam ook, voor de patiënt in kwestie is erkenning van hun ziekte heel belangrijk', vertelt dermatoloog dr. Maurice van Steensel van het Academische Ziekenhuis Maastricht. Hij doet genetisch onderzoek naar erfelijke en aangeboren huidziekten. Zijn eerdere onderzoekswerk, dat ooit startte met een ZonMw subsidie, heeft onder meer geleid tot de oprichting van een internationaal vermaard centrum voor diagnostiek en behandeling van erfelijke en aangeboren huidaandoeningen. Van Steensel: 'Natuurlijk komen patiënten ook bij ons omdat ze beter willen worden, maar de eerste stap daarvoor is bepalen wat ze precies mankeren. Vanwege de zeldzaamheid van hun ziekte en het feit dat huidziekten vaak op elkaar lijken, is de enige bevestiging het onderliggende gendefect vinden.'

Subtiele verschillen

Aanvankelijk kwam Van Steensel via toeval genetische defecten bij zeldzame huidziekten op het spoor. Tien jaar geleden begon hij als promovendus, gefinancierd door een ZonMw Agiko-subsidie, aan een onderzoeksproject dat ten doel had het verantwoordelijke gen voor de erfelijke haarziekte HMU op te sporen. HMU staat voor *hypotrichosis congenita van Maria Unna*, een zeldzame aandoening die zowel mannen als vrouwen treft. Deze patiënten verliezen in de loop van hun leven het lichaamshaar volgens een verloop dat sterk lijkt op het bekende haarverlies bij mannen. Nog voor het tijdperk dat het humane genoom ontrafeld werd, moest Van Steensel zijn zoektocht naar het verantwoordelijke gen volledig van de grond opbouwen. Zo kwam hij terecht op chromosoomnummer 8. De regio waarin het gen zich schuilhield, bleek echter technisch te gecompliceerd om te isoleren en Van Steensel probeerde via een omweg zijn doel te bereiken. Terwijl hij op zoek ging naar andere erfelijke haarziekten, stuitte hij op verscheidene gendefecten die samengingen met zeldzame huidziekten.

Hij ontdekte onder meer specifieke genmutaties die leiden tot het *keratitis-ichthyosis-doofheid (KID) syndroom*. Deze patiënten hebben behalve doofheid ook last van ooghoornvliesontsteking en in hun huid ontstaan harde verhoorde plekken. Volwassen patiënten hebben tevens een sterk verhoogd risico op kanker. Van Steensel ontdekte dat er bij deze ziekte iets mis is met het *GJB2*-gen, één van de genen die coderen voor speciale communicatie-

naar zeldzame huidziekten

eiwitten (zie kader *Communicatiekanalen*). Bovendien bleek uit een tweede ontdekking hoe cruciaal een gezonde functie van dit communicatie-eiwit is. Ogenschijnlijk subtiele verschillen in genetische fouten binnen dit gen, dat codeert voor het *GJB2* communicatie-eiwit, levert verschillende ziektes op. Van Steensel: 'We vonden een mutatie in het *GJB2*-gen die tot het *KID* *syndroom* leidde. Maar zodra deze genetische fout slechts een paar plekken verderop in ditzelfde gen lag, resulteerde dit in de zeldzame huidziekte *hypotrichosis-dooftheid syndroom*. Deze ziekte kenmerkt zich door chronische slijmvliesontstekingen, slechte nagels, weinig haargroei en doofheid.'

Diagnostiek

Van Steensels genetische onderzoek naar zeldzame huidziekten heeft fundamentele kennis opgeleverd die verder reikt dan het genezen van deze ziekten alleen (zie beide kaders). Dat maakt de studie van zeldzame ziekten wetenschappelijk interessant. Niettemin, staat het voor hem buiten kijf dat zeldzame ziekten sowieso de aandacht van de geneeskunde verdienen, 'omdat je patiënten ze hebben', citeert Van Steensel de Amerikaanse geneticus Victor McKusick. Van Steensel benadrukt de waarde van gen-onderzoek voor de diagnostiek van huidaandoeningen. Het Academisch Ziekenhuis Maastricht bundelde deze onderzoekskennis met klinische expertise tot het eerdergenoemde succesvolle centrum voor diagnostiek en behandeling van erfelijke en aangeboren huidaandoeningen. Dit centrum trekt patiënten uit heel Nederland en van buiten de grenzen en biedt een multidisciplinair spreekuur. Naast de klinische klachten, besteedt men aandacht aan de ziektegeschiedenis in de familie en worden bloedmonsters verzameld voor ondermeer DNA- en chromosoomonderzoek. Van Steensel: 'Ook als we nu nog niets kunnen doen, verzamelen we de bloedmonsters in de hoop dat zij later van waarde zijn. Zo bouwen we een biobank op met wereldwijd uniek materiaal van veel zeldzame huidaandoeningen.'

Wat levert onderzoek naar zeldzame huidziekten ons verder op?

'Zeldzame huidziekten waaraan enkele gedefecten ten grondslag liggen, zijn bij uitstek geschikt om de normale functie van genen te bestuderen', vertelt Van Steensel. 'Dit kan helpen bepaalde facetten van een syndroom te begrijpen. Een syndroom kan weliswaar zeldzaam zijn, maar de lichamelijke mankementen waarmee de ziekte zich uit, hoeven dat niet te zijn.' Zo is het geval bij *Birt-Hogg-Dubé*, een zeldzaam erfelijk kanker syndroom die Van Steensel momenteel onderzoekt met een Klinische Fellow subsidie van ZonMw. Birt-Hogg-Dubé patiënten lijden onder andere aan goedaardige gezwellen in de haarzakjes, klaplongen en nierkanker; medische zaken die veel voorkomen.



Ernst van bloedvergiftiging

Als een infectie uit de hand loopt, ontstaat een bloedvergiftiging die levensbedreigend kan worden. De Leidse onderzoeksgroep van dr. Patrick Rensen ontdekte dat een eiwit dat bekend is uit de vetstofwisseling een cruciale rol speelt bij de bestrijding van ernstige infecties.

Bij een bacteriële infectie reageert ons lichaam met een natuurlijke afweerreactie, die er in de regel voor zorgt dat de infectie tijdig wordt bestreden. Wanneer deze reactie echter ontoereikend is, dringen de bacteriën de bloedbaan binnen en ontstaat bloedvergiftiging (medisch bekend als sepsis). Dit gaat gepaard met een toegenomen ontstekingsreactie om de infectie beter te lijf te gaan, maar de ontsteking kan ook dusdanig ontsporen dat het hele lichaam eronder bezwijkt en de patiënt in korte tijd overlijdt. Maar liefst 30 tot 40% van de mensen die met bloedvergiftiging in het ziekenhuis belanden, overlijdt aan de gevolgen hiervan, ondanks antibioticabehandeling. Een adequate therapie is voorsnog niet voorhanden. Ook valt niet te voorspellen waarom sepsis bij de ene patiënt tot de dood leidt en bij de andere patiënt niet. Een ontdekking van de Leidse onderzoeksgroep van biochemicus Rensen brengt daar mogelijk verandering in.

Katalysator

Rensen is deskundige op het gebied van eiwitten die actief zijn bij de verwerking en transport van vetten: de apolipoproteïnen. Hij richtte vijf jaar geleden zijn aandacht op de kleinste telg van deze eiwitfamilie, het apolipoproteïne C1 (apoC1). Met een ZonMw VIDI-subsidie creëerde Rensen een onderzoeksteam binnen de afdeling Endocrinologie van het Leids Universitair Medische Centrum (LUMC). In samenwerking met de afdeling Biomedical Research van TNO Kwaliteit van Leven, ging het team op zoek naar een gunstige functie van apoC1. Rensen vermoedde in eerste instantie dat dit vetmetabolisme-eiwit beschermend kon zijn tegen aderverkalking. Het apoC1 eiwit bleek echter iets anders in petto te hebben.

ApoC1 is een lichaamseigen eiwit. Bij de verwerking van vet in ons lichaam, fungeert apoC1 als een soort navigator door zich vast te grijpen aan het oppervlak van vetdeeltjes en vettransporteurs. ApoC1 bleek echter ook in staat zich te hechten aan de bacteriële stof lipopolysaccharide (LPS). Tijdens infectie is het dit lichaamsvreemde LPS dat in de bloedbaan terechtkomt en een afweerreactie uitlokt. LPS waaraan apoC1 gebonden is, blijkt een extra sterke ontstekingsreactie te veroorzaken. Tijdens bloedvergiftiging werkt het apoC1 eiwit dus als een katalysator van de opgewekte ontstekingsreactie.

Rensens onderzoeksgroep ontdekte deze infectiebestrijdende eigenschap van apoC1 in eerste instantie bij proefdieren. Onlangs vonden de onderzoekers bewijs dat apoC1 een zelfde functie heeft in mensen. Dit bleek uit metingen in een grootschalige follow-up studie met 85-plussers van de

Wetenschap en toepassing

Rensen: 'Wetenschappelijke nieuwsgierigheid was de aanleiding voor ons onderzoek. Pas met onze ontdekking over de afweerstimulerende rol van apoC1 bij infectie, zagen we dat het ook commercieel interessant was. Dat onze ontdekking tot een diagnostische methode en wellicht later zelfs tot een therapie kan leiden, geeft veel voldoening. Fundamenteel onderzoek blijft zeker belangrijk, maar wetenschap bedrijven vind ik een stuk leuker als het een toegepaste waarde krijgt.'

voorspellen

vakgroep Ouderengeneeskunde van het LUMC. Ouderen die relatief weinig apoC1 in hun bloed hadden, bleken vaker te overlijden aan infecties. Dit doet vermoeden dat apoC1 inderdaad ook bij mensen infectiebestrijdend werkt. De wetenschappers waren ook nieuwsgierig naar daadwerkelijke eerste-hulp-patiënten met zware bloedvergiftiging en zij onderzochten hoeveel apoC1 er in het bloed van deze mensen aanwezig was. Bij opname van de patiënten bleken ze heel weinig apoC1 in hun bloed te bevatten, maar liefst drie keer minder dan normaal het geval is. Deze lage apoC1 bloedwaardes keerden terug naar normaal bij die patiënten die in het ziekenhuis hun bloedvergiftiging te boven kwamen. Echter niet bij diegenen die kwamen te overlijden.

Diagnostiek en therapie

Rensen heeft zijn ontdekkingen over apoC1 meteen gepatenteerd. Het feit dat lage hoeveelheden apoC1 in het bloed samengaan met een ernstiger verloop van de infectie, maakt in eerste instantie een diagnostische toepassing van deze vondst denkbaar. Rensen: 'Diverse farmaceutische bedrijven zijn al jaren op zoek naar markers (meetbare factoren in het bloed) om te kunnen voorspellen hoe ernstig sepsis bij iemand zal verlopen. Onze onderzoeksgroep is de enige die de rol van apoC1 in sepsis heeft bestudeerd en het was ons meteen al duidelijk dat apoC1 zo'n marker kan zijn.' Rensen hoopt binnen enkele jaren een diagnostische methode te ontwikkelen die het verloop van bloedvergiftiging kan bepalen. 'We zijn nu bezig een geschikte partner uit de farmaceutische industrie te vinden om dit te ontwikkelen', aldus Rensen. 'Als diagnostische toepassing kan je bijvoorbeeld denken aan het monitoren van de hoeveelheid apoC1 in het bloed van patiënten met zware bloedvergiftiging, waardoor men kan zien of men op de goede weg is tijdens de behandeling.' Rensen onderzoekt momenteel of ook andere apolipoproteïnen en eiwitten kunnen helpen bij het voorspellen van het verloop van bloedvergiftiging. Rensen: 'Naast apoC1 zijn enkele andere eiwitten gevonden die in het bloed van overlevenden van sepsis in grotere hoeveelheden voorkomt. Deze eiwitten helpen mogelijk ook bij de bestrijding van sepsis. We streven ernaar een combinatie van meetbare factoren tijdens sepsis voor handen te hebben, die uiteindelijk ook tot behandeling kan leiden.'

De infectiebestrijdende eigenschap van apoC1 kan ook van betekenis zijn bij de aanpak van bloedvergiftiging. Echter, een directe mogelijkheid om apoC1 te gebruiken om bloedvergiftiging te genezen, ligt zeker nog niet om de hoek, beaamt Rensen. Daarvoor is meer onderzoek nodig naar het tijdsverloop van de apoC1 bloedwaardes tijdens bloedvergiftiging. 'We vermoeden dat toediening van apoC1 in de vroege fase van bloedvergiftiging zal helpen', licht Rensen toe. 'Als de sepsis zich echter al te ver heeft ontwikkeld en de ontstekingsreactie uit de hand dreigt te lopen, zal apoC1 averechts werken. De stimulerende werking van apoC1 zal immers de hevige ontstekingsreactie in het lichaam nog verder over de rand duwen.'



Niet alleen langer leven maar ook langer gezond leven. Hoe bereiken we dit? Prof. Johan Mackenbach, hoogleraar Maatschappelijke Gezondheidszorg aan het Erasmus Medisch Centrum, onderzocht onder welke condities het aantal gezonde jaren toeneemt.

De Nederlander wordt steeds ouder. Door medische vooruitgang en preventieve gezondheidsmaatregelen zal onze levensverwachting nog meer toenemen. Langer leven heeft echter ook een keerzijde. Het bereiken van die hogere leeftijd betekent immers niet dat men ook minder jaren ziek is. Je zou zelfs kunnen verwachten dat mensen die langer leven ook langer kwakkelan met hun gezondheid.

Meer gezonde jaren

Dat verschijnsel noemen epidemiologen *expansie van morbiditeit*: een toename van het aantal jaren dat men doorbrengt met ziekten of beperkingen. Tegenover deze expansie staat *compressie* oftewel een vermindering van het aantal jaren dat we in slechtere gezondheid verkeren. Begin jaren tachtig voorspelde de Amerikaanse onderzoeker Fries dat de toename in levensverwachting een plafond aan het bereiken was. Hij stelde dat het daarom gemakkelijker zou zijn het aantal gezonde jaren te verhogen en te streven naar die compressie van zieke jaren. Fries' stelling was aanleiding voor veel discussie. Door beperkte onderzoekstechnische mogelijkheden bleef het jarenlang de vraag onder welke condities een afname van ziektejaren ontstaat en hoe deze compressie kan worden bereikt. Totdat acht jaar geleden prof. Johan Mackenbach in samenwerking met demografen van de Rijksuniversiteit Groningen en met behulp van een ZonMw TOP subsidie een grootschalig onderzoek kon opstarten. Mackenbachs onderzoeksgroep bestudeerde sterfte en gezondheid onder Nederlandse ouderen en ontwikkelde daarvoor nieuwe analysemethodes.

Het bestuderen van het sterfteverloop leverde meteen al een interessant inzicht op. De sterftedaling onder Nederlandse ouderen bleek namelijk minder snel te gaan dan het geval was in andere vergelijkbare West-Europese landen (Engeland, Frankrijk en de Scandinavische landen). Deze opmerkelijke ontdekking is inmiddels niet beperkt gebleven tot de wetenschappelijke arena en heeft zijn weg gevonden naar verschillende rapporten van de Gezondheidsraad, het Rijksinstituut voor Gezondheid en Milieu (RIVM) en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).¹

Nederlandse ouderen: minder ziektejaren?

De sterftedaling onder Nederlandse ouderen stagneert. Dit suggereert dat het niet zo goed gaat met de gezondheid van onze ouderen, maar zo eenvoudig ligt het niet. Hoe zit het namelijk met het aantal ziektejaren, is daarin compressie of expansie opgetreden?

Mackenbach: 'Doordat in Nederland de sterftedaling minder snel is gegaan dan elders, zou je verwachten dat er ook minder ruimte is voor een toename van het aantal ziektejaren (expansie). Ofschoon de benodigde gegevens hiervoor niet allemaal even eenduidig zijn, lijkt het er inderdaad op dat in de afgelopen decennia het aantal jaren met lichamelijke beperkingen onder Nederlandse ouderen is afgenomen. Dit lijkt vooral toe te schrijven aan een betere inzet van gezondheidszorg, zoals hulpmiddelen en staar- en heupoperaties.'

¹ Gezondheidsraad rapport 'Vergrijzen met ambitie', 2002. RIVM publicatie 'Volksgezondheid Toekomstverkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid', 2005. CBS, Nationale Bevolkingsprognose. Verschijnt periodiek elke twee jaar.

gezond

Netto-effect

Om erachter te komen onder welke condities het aantal gezonde jaren toe- of afneemt, richtte Mackenbach zich op specifieke risicofactoren en bekeek hun invloed op ziektejaren en sterfttekans. Bovendien concentreerde hij zich op een aantal specifieke chronische aandoeningen, zoals diabetes en hart- en vaatziekten.

De onderzoeksresultaten lieten een verrassende tweedeling zien in het effect van risicofactoren. Met betrekking tot bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, bleken niet-roken en voldoende lichaamsbeweging weliswaar gunstig voor de levensspanne, maar het aantal ziektejaren nam ook toe. De afwezigheid van overgewicht en hoge bloeddruk zorgden wel voor afname van het aantal zieke jaren. 'Het gaat er uiteindelijk om hoeveel effect een risicofactor heeft op sterfte en hoeveel op ziekte', vertelt Mackenbach. 'Roken draagt weliswaar bij aan de ontwikkeling van ziektes, maar het leidt nog meer tot een grotere sterftetekans. Neem je roken weg, dan worden mensen wel minder snel ziek maar ze leven ook een stuk langer. Een ziekte begint dus op latere leeftijd maar duurt langer door de extra levensduur. Het netto-effect is meer jaren in slechtere gezondheid.'

Dit nieuwe inzicht in het ontstaan van compressie en expansie zou nog meer zijn weg richting beleid kunnen vinden, beaamt Mackenbach. 'Bij preventiebeleid wordt alles vaak onder een noemer geschoven. Nu blijkt de manier waarop dat uitwerkt op de volksgezondheid per risicofactor te verschillen. Willen we onze extra gewonnen jaren ook in betere gezondheid doorbrengen, dan loont het om meer werk te maken van gerichte preventie, bijvoorbeeld door een goede combinatie van leefstijlveranderingen op middelbare leeftijd.'

Toegepast onderzoek

Sinds Mackenbach vier jaar geleden zijn studie binnen de TOP ZonMw subsidie afrondde, hebben zijn onderzoeksresultaten een grote spin-off gehad. Naast opname in eerdergenoemde rapporten, gebruikt hij de resultaten en de ontwikkelde methodiek in verschillende toegepaste onderzoeken. Zo is eind 2007 een groot project gestart naar de vergrijzing en de gevolgen van vergrijzing onder de titel 'Living longer in good health'. Dit wordt gefinancierd door het Topinstituut Netspar², waarin universiteiten, overheid en het verzekeringswezen hun krachten bundelen. Mackenbach: 'Het project behelst vragen als: wat is de invloed van ziekten op vervroegd uittreden, wat kan je aan preventieve maatregelen ondernemen om dit terug te dringen en hoe maak je het mogelijk dat mensen langer aan het werk kunnen blijven. De expertise die we door de TOP subsidie hebben ontwikkeld, stelt ons nu in staat om deze vragen te beantwoorden.'

² Network for Studies on Pension, Aging and Retirement.

Juiste onderscheid

Jarenlang is internationaal geen onderscheid gemaakt tussen twee zeldzame vormen van huidkanker. Gericht Nederlands onderzoek door dermatoloog dr. Maarten Vermeer maakte daar drie jaar geleden een einde aan. Gevolg: wereldwijd heeft een bepaalde groep kankerpatiënten voldoende aan radiotherapie in plaats van chemotherapie.

Overlevingskans voorspellen

Voor patiënten met het 'beentype' kan een tweede ontdekking van Vermeer in de toekomst betekenis krijgen. 'Als je tumorcellen vergelijkt met gezonde cellen, kun je chromosomen zien waarin stukken ontbreken (deleties) of waarvan stukken meerdere malen aanwezig zijn', vertelt Vermeer. 'We onderzochten deze chromosomale afwijkingen en zagen binnen de groep patiënten met het 'beentype' een verschil tussen de patiënten die na vijf jaar de kanker overleefden en diegenen die binnen vijf jaar overleden. Het bleek dat een deletie op chromosoom 9p21 met deze overlevingskans samenhang. Alleen deze ene deletie is echter niet genoeg om iemands overleving goed te voorspellen en waarschijnlijk dragen ook andere chromosomale afwijkingen daartoe bij. Als we kunnen voorspellen of iemand een slechtere overlevingskans heeft, is ontwikkeling van aangepaste behandelingen de volgende stap; bijvoorbeeld zwaardere chemotherapie in combinatie met beenmergtransplantatie.'

Kankerweefsel bestaat uit kwaadaardige woekeringen van ontspoorde lichaamscellen. In het geval van lymfomen zijn dat twee soorten witte bloedcellen: de B- en T-lymfocyten. Lymfomen zijn vooral bekend als lymfeklierkanker die, zoals de naam al zegt, zijn oorsprong vindt in de lymfeklieren. Lymfomen kunnen echter ook op andere plekken in het lichaam ontstaan. Als dit in de huid gebeurt, dan spreken we van primaire huidlymfomen, een zeldzame ziekte die in Nederland ongeveer 150 tot 200 nieuwe patiënten per jaar treft. Ongeveer 60 tot 80 van deze patiënten hebben een primair huidlymfoom op basis van ontspoorde B-lymfocyten. Twee 'subtypes' van deze B-cellymfomen die in de huid ontstaan, zijn het *follikelcentrumcellymfoom* en het *grootcellig B-cellymfoom been-type* (beide met officieel voorvoegsel 'primair cutaan'). Of men deze twee typen huidkanker van elkaar moest onderscheiden, was jaren onderwerp van discussie. Totdat in 2005 dermatoloog Vermeer en zijn onderzoeksgroep aan de afdeling Dermatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum, een nieuw onderscheid wist aan te tonen dat internationaal werd geaccepteerd.

Verskil in overlevingskans

'In eerste instantie berustte het onderscheid tussen deze twee typen B-cellymfomen voornamelijk op een verschil in klinisch beeld', vertelt Vermeer. 'Patiënten met huidlymfomen hebben dikke rode plekken en zwellingen op hun huid. Bij het *follikelcentrumcellymfoom* zitten deze plekken en tumoren op het hoofd of de romp. Deze patiënten hebben 95% kans om de eerste vijf jaar na hun ziekte te overleven. Bij het *grootcellig B-cellymfoom been-type* openbaren de tumoren zich op de benen. Deze tweede vorm van huidkanker, die vaker voorkomt bij oudere vrouwen, heeft een veel slechtere overlevingskans: 58% na vijf jaar.'

Het grote verschil in klinische presentatie en overlevingskans was voor de Nederlandse werkgroep Cutane Lymfomen reden genoeg om deze twee B-cellymfomen apart van elkaar te beschouwen én te behandelen. Bovendien wist Vermeer eind jaren negentig een diagnostisch gereedschap aan het klinische beeld toe te voegen. Hij ontdekte namelijk dat een bepaald eiwit (genaamd *bcl-2*) wél wordt geproduceerd door de tumorcellen van een patiënt met de 'beenvariant', maar niet aanwezig is in kankerweefsel van een patiënt met de 'romp/hoofdvariant'. De werkgroep voerde in Nederland een verschillende behandelaanpak door voor deze twee huidlymfomen. Patiënten met de romp/hoofdvariant bleken voldoende gebaat bij radio-

voor betere behandeling

therapie, terwijl patiënten met de ernstiger beenvariant de veel meer belastende chemotherapie nodig hadden. Internationaal bleef er echter discussie. Het onderscheid tussen de twee typen B-cel-huidlymfomen werd niet erkend en de patiënten belandden op één hoop qua behandeling, die vaak chemotherapie inhield.

Genen geven de doorslag

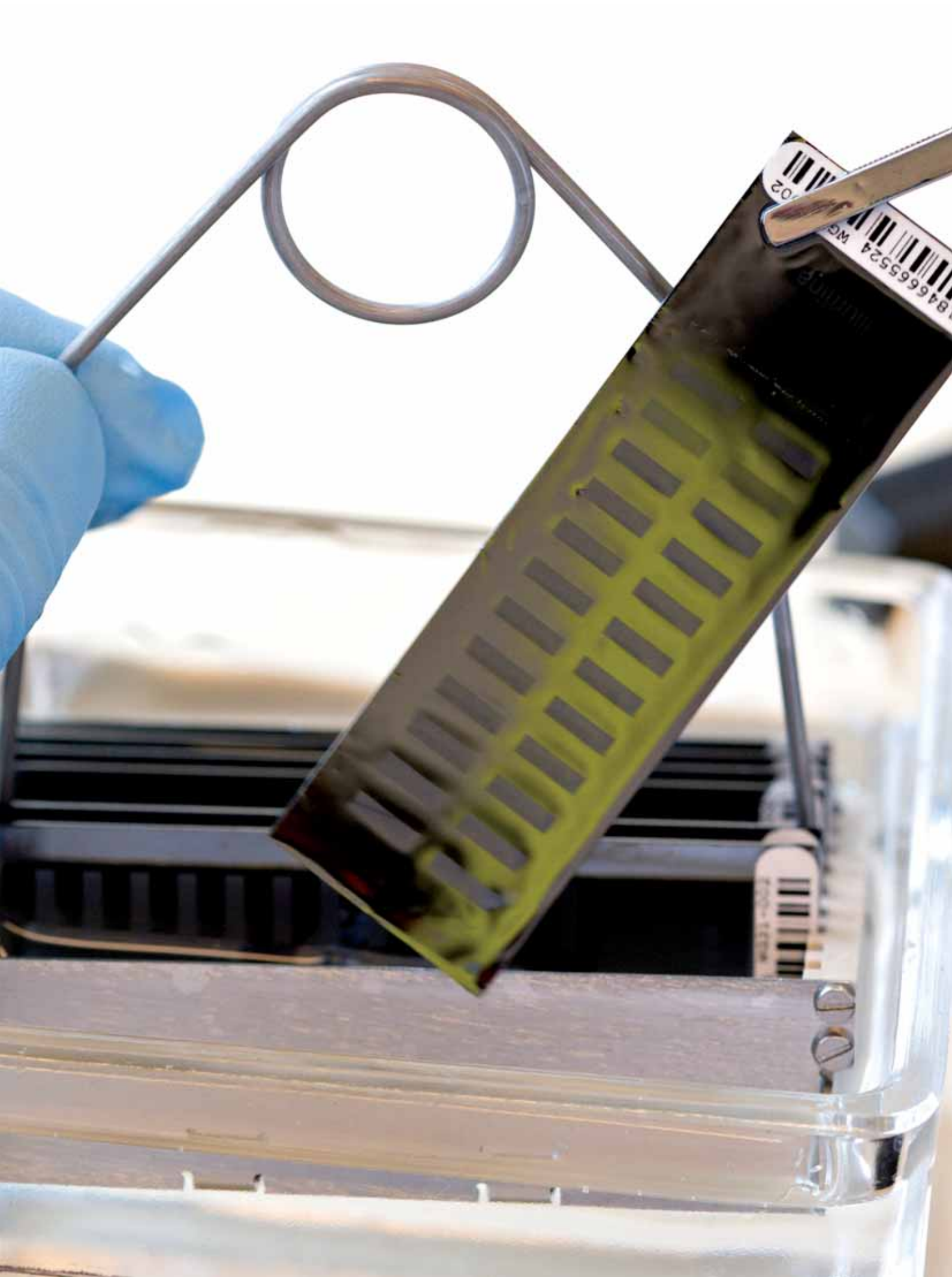
Gesteund door een ZonMw Klinische Fellow subsidie, stelde Vermeer zich eind 2003 ten doel om de verschillen tussen de twee ziektes wetenschappelijk hard te maken. Zijn onderzoeksgroep vergeleek daartoe de beenvariant en de romp/hoofdvariant op moleculair niveau: het niveau van genen in de cel. De wetenschappers vonden inderdaad duidelijke verschillen in het genexpressieprofiel. In het kankerweefsel van de beenvariant bleken namelijk andere genen actief dan in het weefsel van de romp/hoofdvariant. Een van de actieve genen die er uitsprong was het *mum-1* gen dat codeert voor het *mum-1* eiwit. Alleen bij de patiënten met lymfomen op hun benen, was het bijbehorende *mum-1* eiwit aanwezig in de tumorcellen. 'Dit *mum-1* gen is dus bij uitstek geschikt als diagnostische marker', aldus Vermeer. 'Door de aanwezigheid van dit *mum-1* eiwit zichtbaar te maken in stukjes kankerweefsel, kun je een duidelijk onderscheid maken tussen de romp/hoofdvariant en de beenvariant en de patiënt al naar gelang zijn type huidlymfoom adequaat behandelen. In een vervolgonderzoek controleerden we of alle reeds behandelde Nederlandse patiënten goed waren ingedeeld, wat voorheen gebeurde door klinische diagnose en bcl-2 eiwit-meting in tumorweefsel. Dat bleek voor 98% accuraat te zijn. Kortom, onze oorspronkelijke indeling klopte.' Ook heeft Vermeers validatieonderzoek iets extra's opgeleverd. Het blijkt dat de romp/hoofdvariant soms ook op het been kan voorkomen en dat de beenvariant zich in zeldzame gevallen elders op het lichaam manifesteert.

Door Vermeers ontdekking van de verschillende genexpressieprofielen werd het onderscheid tussen de twee huidlymfomen internationaal erkend. In 2005 nam het classificatiesysteem van de WHO¹ de twee vormen van huidkanker op als aparte entiteiten en sloot daarbij aan op het Europese classificatiesysteem van de EORTC² die dat onderscheid al in 1998 maakte. Vermeer: 'Dit betekent dat nu in alle landen patiënten beter worden behandeld. Werden patiënten met huidlymfomen op romp en hoofd voorheen nog behandeld met chemotherapie, nu hebben ze voldoende aan de veel minder belastende radiotherapie.'

¹ WHO: World Health Organisation

² European Organisation for Research and Cancer Treatment





De brochure 'Wetenschap Werkt' is een initiatief vanuit het ZonMw Open Programma.

Het Open Programma geeft met haar subsidies telkens hernieuwde prikkels aan het beste onderzoek, aan de topmensen binnen het veld en aan de meest uitdagende en vernieuwende ideeën van deze mensen. Met circa 25 miljoen euro per jaar voor nieuwe subsidies voor de verschillende deelprogramma's is het Open Programma één van de belangrijkste programma's van ZonMw. Het programma wordt gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

| | |
|--------------|-----------------------------|
| Tekst | Chrétienne Vuijst (Zeehaas) |
| Fotografie | Ivar Pel, Boulogne Jonkers |
| Vormgeving | Boulogne Jonkers |
| Eindredactie | Hannah Dijkhuis |

Voor toestemming voor het geheel of gedeeltelijk overnemen van teksten uit deze brochure kunt u contact opnemen met de redactie via e-mail dijkhuis@zonmw.nl

Voor verdere informatie:

www.zonmw.nl/openprogramma

Contact:

Hannah Dijkhuis,
dijkhuis@zonmw.nl,

070 349 5215,

Laan van Nieuw Oost Indië 334,

Postbus 93245, 2509 AE Den Haag



ZonMw
Laan van Nieuw Oost Indië 334,
2593 CE Den Haag
Postbus 93245,
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
Fax 070 349 51 00
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl

