



Hoeder, mediator en verrader

Ons afweersysteem

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ
KWARTAAL 3 2018

Ons afweersysteem

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt vier maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR

Dr. J.J.E. van Everdingen
(voorzitter)
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
(penningmeester)
Dr. L.H.K. Defize
Prof. dr. E. van Donk
Prof. dr. W.A. van Gool
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Dr. R. Grootens-Wiegers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Prof. dr. C.L. Mummery
Prof. dr. J.W.F. Reumer
Dr. J.E. van Steenberg

RAAD VAN ADVIES

Prof. dr. J. van den Broek
Prof. dr. J.T. van Dissel
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. J. Osse
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIE

Prof. dr. Jaap van Dissel
Prof. dr. Marjolein van Egmond
Dr. Jannes van Everdingen
Dr. ir. Astrid van de Graaf
Prof. dr. Marieke van Ham
Dr. Janneke Samsom

INTERVIEWS

Drs. Frans Meulenberg

BUREAU

Drs. Rianne Blok
Monique Verheij

BEELDREDACTIE

B en U international picture
service, Amsterdam

INFOGRAPHICS

Prof. dr. Jos van den Broek

VORMGEVING

Studio Bassa, Culemborg

DRUK

Drukkerij Tesink, Zutphen

INFORMATIE,

ABONNEMENTEN EN

BESTELLEN LOSSE NUMMERS

Informatie, abonnementen
en bestellen losse nummers
Stichting
Biowetenschappen en
Maatschappij
Laan van Nieuw
Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-34 95 402
e-mail: info@
biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM

ISBN/EAN 978-90-73196-91-9
Stichting BWM heeft zich
ingespannen om alle
rechthebbenden van de
illustraties in deze uitgave
te achterhalen. Mocht u
desondanks menen rechten
te kunnen laten gelden, dan
verzoeken wij u vriendelijk
om contact met ons op te
nemen.



Inhoud

Voorwoord: De doorbraak van de immunologie 3
Inleiding: Bruggen slaan naar de toekomst 6

1 Ons afweersysteem

Het afweersysteem en infectieziekten 9

2 Voor een prikje beschermd

STORY Ongewilde reprise na decennia 17
Gebruik maken van het lerend vermogen van afweersysteem 19
HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker 23
Acceptatie van vaccinatie 26
Vaccinatie en veroudering 28

3 Als je afweer tekort schiet: afweerstoornissen

STORY Leven op een evenwichtsbalk 31
Afweerstoornissen 33
Salmonella-infectie en darmkanker 37
Kinderziekten 38
De aangeboren afweer trainen 40

4 Als je afweer te sterk reageert: allergie

STORY Leven met een onzichtbare rugzak 45
Astma 47
Allergie en immunotherapie 50
Insectenallergie 52

5 Als je afweer eigen lichaamscellen aanvalt: auto-immuniteit

STORY Positief blijven 55
Reuma 57
Biologicals voor psoriasis 60
Ontsteking van de bloedvaten 62
Periodieke koortsaanvallen 63
STORY Niets is vanzelfsprekend 65
De vele gezichten van multiple sclerose 67

6 De darm in protest

STORY De dromenwisselaar 71
Chronische darmontsteking – ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 73
Coeliakie, een leven lang een glutenvrij dieet 77
Bacteriën schieten te hulp 78
(Op)voeding via moedermelk 80

7 De hoeder bedot: kanker

STORY Houvast in een achtbaan 83
Kanker en de dubbelrol van het afweersysteem 85
Kanker en dendritische celvaccinatie 87
Antistoftherapieën 90
Checkpointblokkers: doorbraak in kankertherapie 92
Therapie bij lymfklierkanker 94

8 Transplantaties

STORY Ongewild abonnement 97

Orgaantransplantatie, van afstoting tot acceptatie 99

Bloedtransfusie en afweer 103

Tolerantie-opwekkende celtherapieën 106

Epiloog: Van Ehrlich en Metchnikoff tot Steinman, 100 jaar kennis van afweer 120

Begrippenlijst 123

Meer informatie 127

Auteurs 128

Illustratieverantwoording 132

9 Kras en kwiek oud

STORY Oud? Ik? Welnee! 109

Alice in Wonderland: co-evolutie mens, dier en microbe 111

Recept voor gezond ouder worden 115

Verouderen afweerreacties? 117

Calorische beperking als panacee tegen veroudering? 118

Voorwoord: De doorbraak van de immunologie

DE IMMUNOLOGIE bestudeert alle cellulaire en moleculaire processen met betrekking tot het afweersysteem, en de ziekten die kunnen voortvloeien uit een verstoring van deze processen. Het werkteiland beslaat een heel breed vlak, van afweerstoornis tot auto-immuunziekten, van allergie of juist anergie tot kanker, zoals te lezen is in dit cahier.

Eerste ontdekkingen

De bakermat en doorbraak van deze discipline liggen in de jaren rond 1900, met de ontdekking van antisera en vaccins tegen hondsdolheid, pokken en buiktyfus. Emil Adolf Von Behring won in 1901 de eerste Nobelprijs voor Geneeskunde voor zijn werk aan een antiserum tegen difterie waarmee alleen al in Berlijn het leven van duizenden kinderen gered werd. Enkele jaren later volgde een Nobelprijs voor Eli Metchnikoff, voor zijn werk aan de opname door witte bloedcellen van schadelijke bacteriën ('fagocytose'), cellen die de bacteriën niet alleen verslonden maar ook vernietigden. Maar ook na deze eerste pionierende verkenningen zijn er nog vele Nobelprijzen aan immunologisch onderzoek toegekend.

We kijken terug op ruim honderd jaren immunologie met de bijna honderdjarige prof. dr. Arnold 'Nol' Cats (geboren in Enschede in 1924), een man die de ontwikkeling van het vakgebied vanaf het midden van de vorige eeuw op de voet volgt en als klinisch reumatoloog mede vorm gaf aan het onderzoek in de reumatologie. Ook Nederlandse onderzoekers hebben bijgedragen aan belangrijke ontdekkingen in de immunologie, en nog steeds

is dit een sprankelend en grensverleggend onderzoeksveld.

HLA-mismatch

Een van de hoogtepunten die aparte vermelding verdient, is de medeontdekking van de zogenoemde HLA-moleculen door de groep van prof. dr. Jon van Rood in Leiden. HLA staat voor humaan leukocyten-antigen, moleculen die op alle lichaamscellen aanwezig zijn, behalve op rode bloedcellen. "Van Rood ontdekte de HLA-moleculen aan de buitenkant van witte bloedcellen bij een zwangere vrouw die na een bloedtransfusie een heftige reactie kreeg. Hadden zwangerschappen de vrouw misschien gevoelig gemaakt voor celkenmerken van haar man? En zaten nu juist diezelfde kenmerken ook in het donorbloed? Zijn onderzoek naar deze transfusiereactie bevestigde dit vermoeden," vertelt Cats. "In die tijd zochten in Parijs in dezelfde richting en ontwikkelde men uiteenlopende theorieën. Uiteindelijk is uit dit alles het HLA-systeem geboren. Dat Van Rood niet met de Fransen in 1980 de Nobelprijs deelde is een publiek geheim. Kwade tongen beweren dat anderen uit Nederland het hem niet gunden en dat hij onvoldoende steun kreeg uit eigen land."

Donor en ontvanger

Het belang van HLA openbaarde zich vrij snel daarna in de transplantatiegeneeskunde. Cats: "De HLA-types tussen donor en ontvanger mogen eigenlijk niet teveel van elkaar verschillen, want dan vallen de eigen witte bloedcellen het nieuwe getransplanteerde orgaan (een nier, een long,



Arnold Cats was van 1975-1989 hoogleraar inwendige geneeskunde met een bijzondere opdracht voor reumatologie.

enzovoorts) aan en wordt het afgestoten. Maar die afstotingsreactie kan men tegenwoordig onderdrukken met afweerremmers, zoals cyclosporine A. Hoewel het effect van matching voor de HLA-types dus minder belangrijk is geworden dan in de beginjaren van de transplantatiegeneeskunde, beïnvloedt HLA de transplantatoeverleving nog wel degelijk. Vandaar dat men toch altijd probeert de HLA-types van donor en ontvanger zo veel mogelijk op elkaar af te stemmen. Alleen bij een perfecte HLA-match, zoals bij identieke tweelingen, worden dan geen afweeronderdrukkende middelen gegeven om deze afstoting tegen te gaan.”

HLA-type en reuma

Deze ontdekkingen waren ook relevant voor het vakgebied van Cats, de reumatologie: “Wanneer iemand een bepaald HLA-type had bleek dat de kans op het ontwikkelen van sommige reumatische ziekten groter of kleiner te maken. Dat was bijvoorbeeld het geval bij de ziekte van Bechterew, een gewrichtsontsteking van vooral de wervelkolom. Sjef van der Linden, die later hoogleraar werd in Maastricht, is bij mij gepromoveerd op de relatie tussen HLA-B27 en de ziekte van Bechterew. Omdat het HLA-type erfelijk is, verklaart dat direct waarom een dergelijke ziekte zo’n duidelijke erfelijke component heeft. Bij heel veel ziekten zit de erfelijkheid verborgen in het afweersysteem. Eigenlijk ook wel logisch. De manier waarop het afweersysteem reageert op allerlei bedreigingen van buiten, is in de loop van de evolutie steeds verder uitgekristalliseerd.”

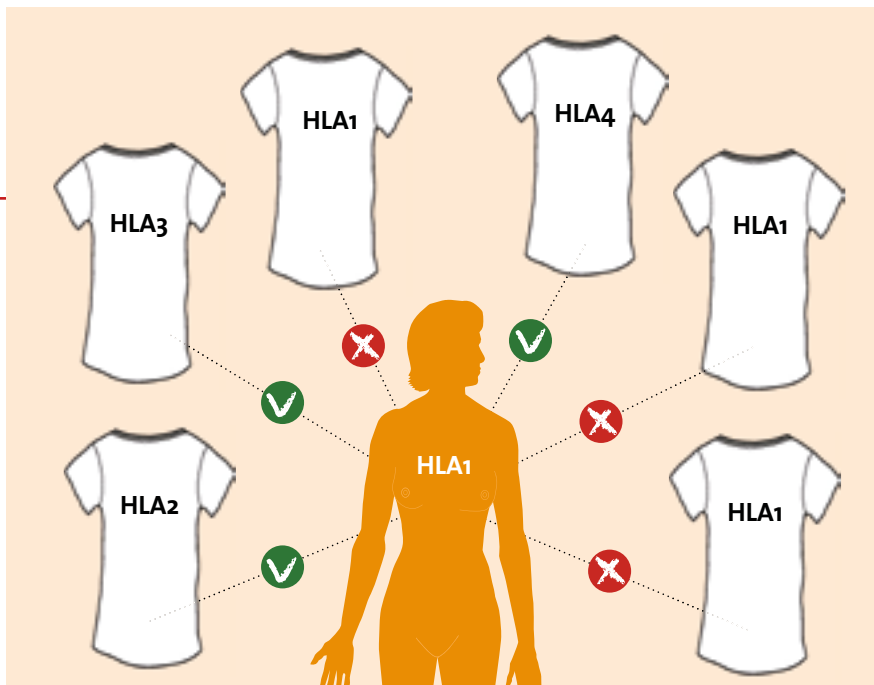
Partnerkeuze

Van HLA-genen is ook bekend dat ze van invloed zijn op de natuurlijk aanwezige darm- en huidflora, en zodoende effect hebben op de lichaamsgeur die een persoon verspreidt. Individuen met een overeenkomstige HLA-set vinden de lichaamsgeur van de ander minder aantrekkelijk dan personen met een afwijkende HLA-set. “Dit bevordert de partnerkeuze met iemand met een afwijkende HLA-set en dat garandeert de kans op nakomelingen met een gevarieerde mix aan HLA-typen en dus een beter afweersysteem.” Zo spelen immunologische mechanismen als het HLA-systeem niet alleen een rol bij de afweer tegen micro-organismen en afstoting van lichaamsvreemde weefsels, maar ook de partnerkeuze van individuen!

Afweer onderdrukken

Ook patiënten profiteerden van immunologisch onderzoek. “Na de Tweede Wereldoorlog werden het afweeronderdrukkende hormoon cortisol en ACTH (het hormoon dat de aanmaak van cortisol stimuleert) gekarakteriseerd, en deze hormonen bleken een opmerkelijk positief effect te hebben op reumatische aandoeningen. Ook die ontdekking leidde tot de Nobelprijs, in 1948. Dat was een grote vondst,” memoreert Cats.

Al snel kwamen echter ook nadelige effecten van deze afweeronderdrukkende behandeling naar voren, zoals ernstige infecties en re-activatie van de destijds nog alom aanwezige tuberculose, en stofwisselingsstoornissen zoals diabetes en botontkalking.



HLA-bewuste partnerkeuze. In een onderzoek vroeg men vrouwelijke proefpersonen te ruiken aan gedragen T-shirts van mannen. Daarbij moesten ze aangeven met wie zij het liefst een avondje uit zouden willen. De keuze viel op mannen met een HLA-type dat het meest verschilde met dat van henzelf.

Overactief bij auto-immuunziekten of onderdrukt bij afweerstoornissen, het afweersysteem in een gezond individu balanceert blijkbaar op een dunne lijn.

“Immunologie is een belangrijk vakgebied,” benadrukt Cats. “Uit de ervaringen binnen transplantatiegeneeskunde en met de kennis van aangeboren afweerstoornissen en hiv/aids die de werking van B-cellen en T-cellen dramatisch illustreren, is de beenmergtransplantatie en stamceltransplantatie voortgekomen. Deze kennis wordt nu bij veel meer ziekten dan hematologische maligniteiten (kwaadaardige bloedtumoren) toegepast, bijvoorbeeld ernstige reumatische ziekten zoals SLE en polyarteriitis nodosa.”

Uitzicht op normaal leven

“De zorg is ontzettend veranderd. Ik ben er trots op dat de reumatologie als eerste vakgebied binnen de immunologie corticosteroïden inzette, alsmede

het eerste vakgebied dat Jak-remmers gebruikte,” zegt Cats tot slot. Jak-remmers verminderen de activiteit van het enzym januskinase. Door het uitschakelen van deze specifieke signaleiwitten hebben ze een genezend effect op ontstekingsprocessen in de gewrichten en de huid. “Die, dure, middelen zijn een enorme winst, maar nog lang niet het eindstation van alle ontwikkelingen. Waar de reumatologie vroeger vooral de gewrichtsbeschadigingen probeerde te stabiliseren en hielp om de beperkingen in toom te houden, slagen we er tegenwoordig in, gesteund door nieuwe kennis van de immunologie, de achterliggende auto-immuunprocessen te stoppen en patiënten uitzicht op een normaal leven te bieden.”

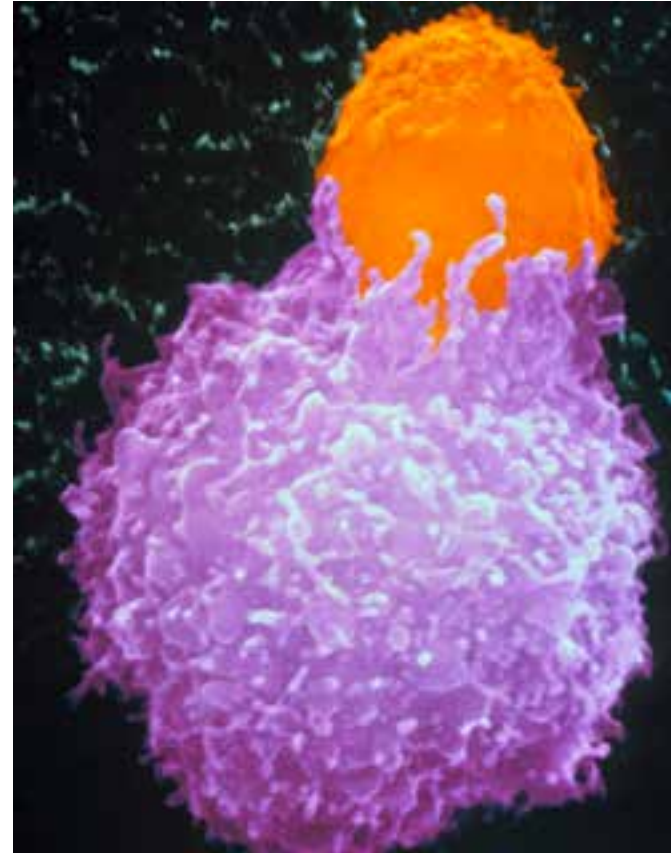
Inleiding: Bruggen slaan naar de toekomst

ONZE LEVENSV ERWACHTING is in de 20ste eeuw sterk toegenomen. Een kind geboren in 1900 in de westerse wereld had een levensverwachting van slechts 46 jaar, terwijl dat voor een kind geboren in de 21ste eeuw nu ruim 80 jaar is. Dit is te danken aan de toegenomen hygiëne met betrekking tot woonomstandigheden, waterzuivering en voeding, de ontdekking van antibiotica en de introductie van vaccinaties. Het gevolg van deze maatregelen is dat de sterfte door infecties, met name op de kindertleeftijd, zeer sterk is afgenomen.

De immunologie bestudeert de afweerreacties die het lichaam ontwikkelt na aanraking met micro-organismen, in levende (infectie) of in verzwakte (vaccinatie) vorm. Het succes van de vaccinatieprogramma's – de meest effectieve medische ingreep van de afgelopen 100 jaar! – laat zien hoe efficiënt het afweersysteem gericht kan worden tegen ziekmakers.

Met de kennis van de mechanismen van deze succesvolle afweerreacties is nu de volgende fase aangebroken: het bruggen slaan naar therapieën voor aandoeningen waar nog geen optimale behandelingen voor bestaan.

Ten eerste, vaccinatie tegen infectieziekten. Ondanks dat er succesvolle vaccinaties zijn tegen een aantal micro-organismen zijn er nog geen goede vaccins beschikbaar tegen virussen zoals het hiv-virus, de verwekker van aids, en de malariaparasiet. Deze ziekteverwekkers hebben een enorme impact op de gezondheid in ontwikkelingslanden. Echter ook in de westerse wereld



zullen nieuwe vaccinatieprogramma's worden ontwikkeld om met name de ouder wordende mens beter te beschermen tegen infectieziekten, zoals griep en waterpokken.

Ten tweede, de behandeling van kanker. Alhoewel het afweersysteem zich in eerste instantie heeft gevormd om bacteriën, virussen en schimmels het hoofd te bieden, blijkt het ook uitstekend

Een ingeleurde scanning-elektronenmicroscopie foto van een afweercel (T-killercel in oranje) die een kankercel (roze) aanvalt en doodt door chemische stoffen uit te scheiden. Dit is een andere manier van afweer dan de bekendere macrofagen die bacteriën letterlijk opeten (fagocytose) en in de cel doden en verteren.

gericht te kunnen worden tegen kanker. Nieuwe behandelingen worden in snel tempo geïntroduceerd waarvan een aantal zelfs een reëel uitzicht op permanente genezing geven.

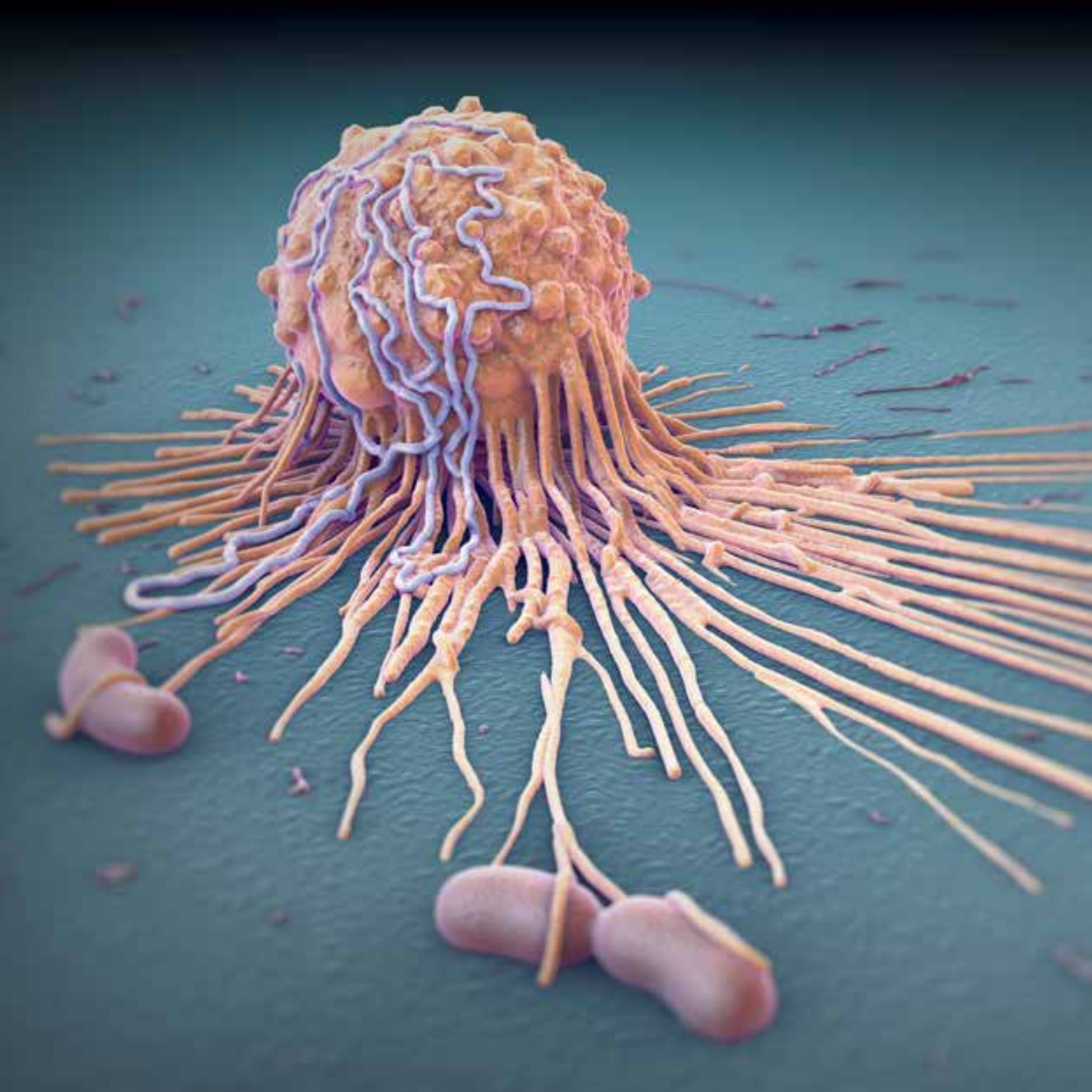
Ten slotte zijn er afwijkingen van het afweersysteem waarbij of lichaamseigen organen worden aangevallen (auto-immuunziekten) of reacties worden gevormd tegen onschuldige stoffen (allergieën). De kennis over de wijze waarop afweerreacties worden gecontroleerd, biedt nieuwe mogelijkheden om mensen met deze aandoeningen gericht en dus beter te behandelen.

Met de kennis die we nu hebben van de cellen en eiwitten betrokken bij een goede afweer breekt een opwindende periode aan waar gerichte interventies in afweerprocessen bij tal van ziekten een belangrijke positie in de geneeskunde zullen gaan krijgen. Hierover leest u meer in dit cahier!

Prof. dr. René van Lier,
president European Federation of Immunological Societies (EFIS)

Prof. dr. Reina Mebius,
voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI)

Dit cahier is uitgegeven ter gelegenheid van het vijfde Europese Immunologie Congres, dat plaats vond van 2-5 september 2018 in Amsterdam. De uitgave werd mede gefinancierd en geschreven door leden van de Nederlandse Vereniging Van Immunologie.



Ons afweersysteem

■ PROF. DR. JAAP VAN DISSEL EN PROF. DR. MARIEKE VAN HAM

Een macrofaag ruimt bacteriën op.

Zonder een goed werkend afweersysteem kunnen we niet overleven in de gewone buitenwereld. Het afweersysteem, ook wel immuunsysteem genoemd, beschermt het lichaam tegen infectieziekten door binnendringende micro-organismen zoals bacteriën, virussen, schimmels en parasieten. Daarnaast bestrijdt het kanker door ontspoorde eigen lichaamscellen op te ruimen. Om die verdediging goed uit te voeren is het essentieel dat afweercellen de ziekteverwekkers of kankercellen herkennen, en geactiveerd worden om ze onschadelijk te maken. Het afweersysteem is hier altijd mee bezig, ook al merken we het meestal niet. In de volgende hoofdstukken wordt aan de hand van verhalen van patiënten uitgelegd hoe het afweersysteem voor u werkt in gezondheid of juist tegen kan werken in ziekte.

Het afweersysteem en infectieziekten

VANAF DE geboorte zijn we in contact met micro-organismen. Elk deel van het lichaam dat is blootgesteld aan de buitenwereld, van de huid tot de slijmvliezen van de darm, is gekoloniseerd met een eigen, karakteristieke samenstelling van micro-organismen, het microbioom. Dit blijft over de tijd opvallend constant. Er zijn meer dan drie keer zoveel bacteriën op en in ons lichaam aanwezig dan het aantal eigen lichaamscellen dat iemand bezit. Veel van de micro-organismen die we dage-

lijks tegenkomen doen ons geen enkel kwaad. Een aantal ervan zijn zelfs nuttig omdat ze bijvoorbeeld helpen bij het maken van vitamine K. Blootstelling aan specifieke micro-organismen in voedsel of vanuit de omgeving kan het microbioom tijdelijk of blijvend verstoren.

Infectieziekten

Wanneer ongewenste micro-organismen binnendringen en ongeremd gaan delen is er sprake van een infectie. Het lichaam reageert met een ontstekingsreactie op deze micro-organismen of hun giftige stoffen. Dit kan leiden tot een infectieziekte met duidelijke klachten zoals koorts of uitslag.

Slechts enkele micro-organismen veroorzaken na blootstelling altijd een infectieziekte. De meeste micro-organismen zijn ‘opportunistisch’ en veroorzaken alleen infecties als de barrièrefunctie van de huid of slijmvliezen verstoord is, bijvoorbeeld na een operatie of ongeluk.

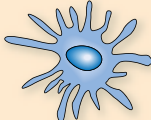
(Stille) infecties

Veel infecties verlopen zonder deze ziekteverschijnselen omdat ons afweersysteem zo goed reageert dat de binnendringende micro-organismen gedood of in toom worden gehouden. In dit geval is de infectie alleen indirect zichtbaar uit de reactie van

het afweersysteem, zoals het maken van specifieke antistoffen of activering van afweercellen. Deze afweerreacties zijn met een bloedtest vast te stellen.

Sommige micro-organismen geven altijd ziekteverschijnselen, zoals de veroorzaker van pokken. Zij kunnen zich na binnendringen sterk vermeerderen, stoten gifstoffen uit of leiden tot te zwakke of te intense ontstekingsreacties. De opportunisten kunnen alleen toeslaan als ons eigen afweersysteem verzwakt is, bijvoorbeeld door andere ziekten of behandelingen daarvan.

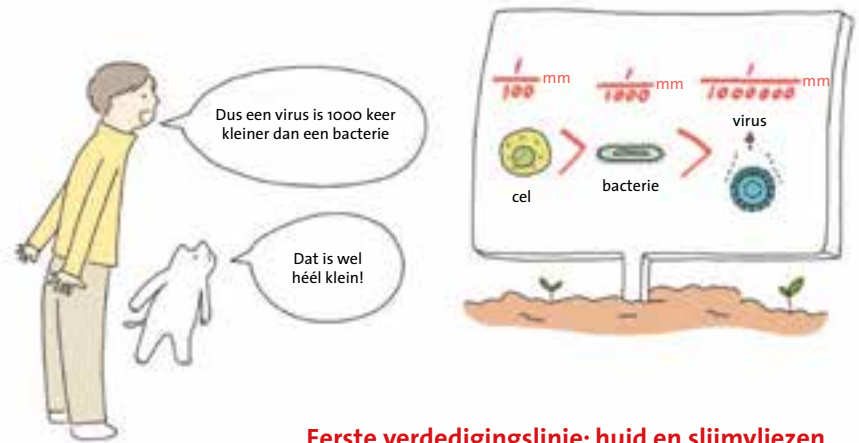
Het hangt dus zowel af van de aanvalskracht van het micro-organisme als van de verdedigings-

Afweerlinies			
actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen	
1 ^{ste} afweerlinie	2 ^{de} afweerlinie	3 ^{de} afweerlinie	
uitwendig	inwendig		
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem	
 dwarsdoorsnede van de huid slijmvliezen: • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina uitscheidingsproducten: • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur. neushaar trilharen in luchtwegen	valt meerdere typen ziekteverwekkers aan	valt één type ziekteverwekker aan	
	afweer blijft gelijk na herhaalde infectie	afweer neemt toe na herhaalde infectie	
	fagocytose: • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer cellen • dendritische cellen  dendritische cel antimicrobiële eiwitten: • complementeiwitten • interferonen koorts	cellulaire afweer • T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen  geactiveerde T-cel  natural killer cel (NK-cel)	humorale afweer • B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen  B-cel  antistoffen

kracht van ons afweersysteem af of we een infectie opmerken. Vaak lukt het een binnendringend micro-organisme in de kiem te smoren door een snelle en goede afweerreactie. Elke soort infectieziekte is uniek en heeft zijn eigen verloop. In veel gevallen kun je een infectieziekte zoals pokken maar één keer krijgen: overleef je zo'n ziekte, dan ben je er voortaan ongevoelig (immuun) voor. Dit komt omdat onze afweer kan onthouden dat het al eens tegen de ziekteverwekker heeft gereageerd en bij een tweede keer meteen in actie komt en de ziekteverwekker uitschakelt. Van dit mechanisme maakt men gebruik bij vaccinatie, waarbij men eiwitten of suikerkapsels van de ziekteverwekker geeft die ook die afweer opbouwen (zie ook het hoofdstuk over vaccinaties vanaf pagina 19). Vaccinaties beschermen ons door een goede en blijvende afweer (immuniteit) op te wekken zonder dat we eerst de echte infectie moeten doormaken en daarbij ziek worden.

Onze belagers

Ziekteverwekkende micro-organismen kunnen bacteriën, virussen, schimmels of gisten en parasieten betreffen. Deze verschillen enorm in grootte: als een virus zo groot als een tennisbal wordt voorgesteld, dan heeft een bacterie de afmeting van een verlengde stadsbus, schimmels die van een oceaanstomer, en parasieten kunnen dan zelfs zo groot zijn als een werelddeel. Ook hun manier van overleven verschilt: virussen overleven alleen als ze in onze lichaamscellen binnendringen en de stofwisseling en delingsmachinerie van onze eigen cellen gebruiken. Andere micro-organismen kunnen zich wel buiten onze lichaamscellen en zelfs buiten ons lichaam handhaven. Om met deze diversiteit aan micro-organismen om te gaan hebben we verschillende afweerlinies, al is een absolute scheiding arbitrair omdat ze overlappen.



Eerste verdedigingslinie: huid en slijmvliezen

Een intacte huid en gezonde slijmvliezen zijn de eerste en belangrijkste verdedigingslinie tegen ziekteverwekkers (zie ook de tabel op de vorige pagina). De hoornlaag van de huid is een moeilijke te doorbreken barrière. Op onze huid groeien onschuldige micro-organismen, het huidmicrobioom. Ongewenste passanten als ziekteverwekkende micro-organismen belanden op onze huid door contact met een besmet oppervlak of handdruk. Door wassen en douchen worden deze ziekteverwekkers samen met een deel van de huidmicroben verwijderd. Vanuit de diepten van haarzakjes en huidricheltjes worden de verliezen van deze beschermende huidbewoners weer aangevuld.

In de keel en bovenste luchtwegen zorgen slikken en hoesten en het voortdurend naar buiten werken van slijm door de trilhaarcellen ervoor dat de longen min of meer steriel blijven. Speciale bacteriedodende eiwitten in speeksel en slijm helpen hierbij. Deze verdedigingsmechanismen zijn voldoende om het kleine aantal micro-organismen dat via de lucht binnenkomt te neutraliseren.

Via besmet voedsel en drank kunnen wel enorme aantallen microben worden ingeslikt. Daarom is een extra en agressieve eerste aanpak nodig, het maagzuur. Dit doodt de meeste binnendringers. Als ze toch doordringen in de darm,

moeten indringers in competitie met het gewone darmmicrobioom, om voedingsstoffen en bindingsplaatsen op het darmslijmvlies te krijgen. Door de dikke slijm laag is het voor de indringers lastig aan de darmwand te binden voordat ze door de darmbeweging naar buiten worden geduwd.

Tweede linie: de aangeboren afweer

Als het micro-organisme de eerste barricades verslaat en in de steriele weefsels van de gastheer binnendringt, dan komt binnen enkele minuten de tweede verdedigingslinie in actie, de aangeboren afweer. De meeste bacteriën worden opgeruimd door zogenaamde vretende, ofwel fagocyterende cellen, die de indringers letterlijk opeten, doden en verteren. Dit is te vergelijken met PacMan die in de computergame blijmoedig de bolletjes verslindt die hij tegenkomt.

Er zijn verschillende soorten fagocyten: de weefselmacrofagen liggen al in organen klaar, terwijl de monocyt, de voorlopercellen van macrofagen, en de neutrofiële granulocyten, in het bloed zitten en in het infectiegebied in de weefsels kunnen trekken als het nodig is. De fagocyten hebben eiwitten aan hun oppervlak (receptoren) om micro-organismen te herkennen en te binden, en het wapentuig om micro-organismen onschadelijk te maken als ze zijn opgenomen.

Naast deze cellen heeft het afweersysteem ook zogenaamde antibacteriële serumfactoren. Dit zijn eiwitten die circuleren in de bloedbaan en weefsels. Een voorbeeld is het complementsysteem, een groep eiwitten die elkaar onderling activeren en uiteindelijk een gat maken in bacteriën. De bacterie loopt daardoor als een doorgeprikte ballon leeg en gaat dood.

Door co-evolutie zijn bacteriën ontstaan die tegen het complementsysteem bestand zijn of ontsnappen aan herkenning door de fagocyterende cellen. Sommigen laten zich zelfs wel opeten door de fagocyterende cel, maar overleven daarna in de

cel om als het paard van Troje het afweersysteem te misleiden en binnen de fagocyt in winterslaap te gaan of zich ongeremd te gaan vermenigvuldigen. Tegen zulke afwijkende micro-organismen heeft de aangeboren afweer niets in te brengen. Gelukkig hebben we een tweede, het zogeheten verworven afweersysteem waarin andere lichaamscellen intensief samenwerken om de infectie alsnog de baas te worden.

Derde linie: de verworven afweer

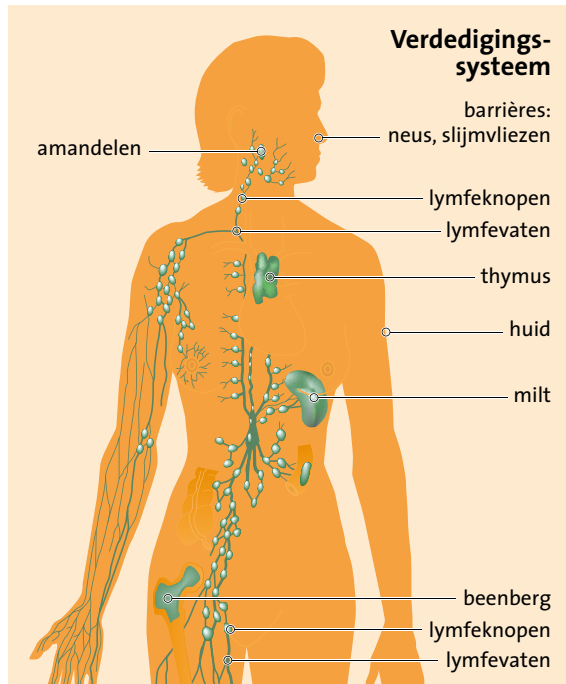
Voor het verworven afweersysteem spelen dendritische cellen een belangrijke rol. Dit zijn cellen die gespecialiseerd zijn in het opsporen en opnemen van micro-organismen, maar ook van ontspoorde eigen lichaamscellen, zoals kankercellen. Als dendritische cellen een verdacht eiwit aantreffen, dan brengen ze het naar de lymfeklieren, de legering van het verworven afweersysteem. Hier maken de dendritische cellen contact met andere afweercellen, de B- en T-cellen (lymfocyten).

B- en T-cellen hebben verschillende rollen bij de afweer. Dendritische cellen activeren de T-cellen die specifiek het eiwit van het micro-organisme herkennen dat de dendritische cel heeft binnengebracht. Nadat deze T-cellen actief geworden zijn, bereiken ze via de bloedbaan de plek van infectie en helpen daar de fagocyterende cellen de opgenomen micro-organismen te doden ('macrofaag activatie'). Ook micro-organismen die zich met succes in de fagocyt verschuilen worden nu gedood.

B-cellen produceren antistoffen. Als een B-cel het specifieke micro-organisme herkent, verandert de cel in een plasmacel die antistoffen maakt. De antistoffen, ook wel antilichamen of immuuglobulines genoemd, komen via het bloed op de plek van infectie en helpen daar ook de specifieke ziekteverwekker op te ruimen. Deze antistoffen blijven bestaan na de infectie en blijven ons beschermen.

Na elke besmetting blijven ook extra T- en B-geheugencellen over die snel kunnen reage-

Het lymfestelsel, met lymfeknopen, lymfevaten, milt, amandelen en thymus (zwezerik), is onderdeel van ons afweersysteem. Een lymfeknoop is een soort verblijfplaats van B- en T-cellen.



ren, zodat het relevante basisarsenaal groeit. Bij volgende besmettingen met dezelfde indringer komen juist die B-geheugencellen het eerst en het snelst in actie. Samen met de antistoffen in het bloed en op de slijmvliezen in longen en darmen, zorgt dit ervoor dat de afweer bij een tweede infectie zo goed is dat het de ziekteverwekker doodt zonder dat deze tijd heeft ons ziek te maken. Dat effect zien we als het opbouwen van immuniteit.

Onzichtbaar suikerkapsel omtoveren

Antistoffen gericht tegen de kapsels van bacteriën voorzien deze van een sausje waardoor ze sneller door fagocyterende cellen herkend worden. Kapsels bestaan vaak uit een suikerlaag en maken de bacterie vrijwel onzichtbaar voor afweercellen. De antistof slaat een brug tussen indringer en fagocyt: één kant ervan past precies op het suikerkapsel op de bacterie, de andere kant wordt herkend door oppervlaktereceptoren op de fagocyterende cellen.

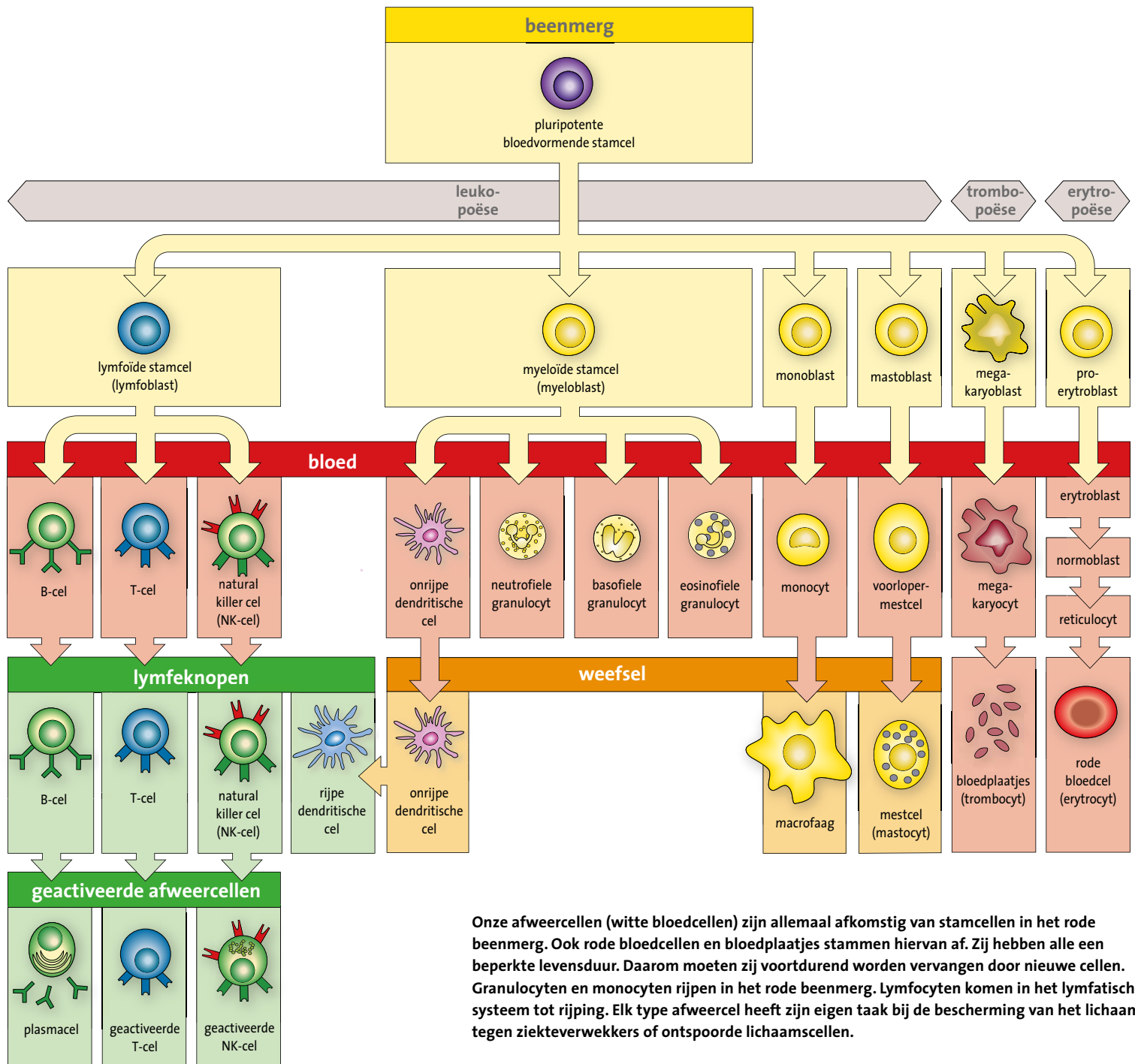
Antistoffen circuleren niet alleen in het bloed, maar liggen ook klaar op de slijmvliezen van longen en darmen om gifstoffen te neutraliseren en de hechting van indringers aan slijmvliezen te verhinderen. Het griepvirus kan bijvoorbeeld met het eiwit hemagglutinine binden aan onze cellen in de luchtwegen. Antistoffen gericht tegen dit hemagglutinine, één van de componenten in griepvaccins, binden het eiwit en voorkomen zo dat het griepvirus kan binden aan onze cellen.

Het aanmaken van antistoffen duurt zo'n vijf tot tien dagen. Micro-organismen die op een suikerkapsel vertrouwen om herkenning door het afweersysteem te foppen, zoals pneumokokken en *Haemophilus influenzae*, veroorzaken heftige, kortdurende infecties met uitgebreide weefselvernietiging en pusvorming. Maar zodra de antistofvorming op gang is gekomen, is de infectie snel over. Tenzij men complicaties ontwikkelt zoals pleuraempyem (pus tussen longbladen) of aan de infectie overlijdt, zoals in circa één op de tien gevallen.

Verborgen verstekelingen aanpakken

Sommige micro-organismen zoals tuberculosebacteriën en *Salmonella*'s laten zich rustig door de fagocyten opslokken. Ze kunnen zich tegen de bacteriedodende eiwitten in de afweercellen beschermen en daarna overleven of zich zelfs vermeerderen. Ook virussen moeten lichaamscellen binnendringen. Voor hun vermenigvuldiging moeten ze onderdelen van het productieapparaat van de gastheercel 'lenen'. Maar anders dan veel bacteriën hebben virussen een duidelijke voorkeur voor een bepaald type lichaamscel. Zo nestelt het influenzavirus zich graag in luchtwegepitheelcellen en voelen hepatitisvirussen zich thuis in levercellen.

Eenmaal binnen een gastheercel, gaan virussen en bacteriën hun eigen gang. Maar beide verraden hun aanwezigheid aan het afweersysteem. Dit



Onze afweercellen (witte bloedcellen) zijn allemaal afkomstig van stamcellen in het rode beenmerg. Ook rode bloedcellen en bloedplaatjes stammen hiervan af. Zij hebben alle een beperkte levensduur. Daarom moeten zij voortdurend worden vervangen door nieuwe cellen. Granulocyten en monocytën rijpen in het rode beenmerg. Lymfocyten komen in het lymfatisch systeem tot rijping. Elk type afweercel heeft zijn eigen taak bij de bescherming van het lichaam tegen ziekteverwekkers of ontspoorde lichaamscellen.

Elk type afweercel heeft zijn eigen taak

komt omdat de lichaamsvreemde stoffen die ze onvermijdelijk produceren, uiteindelijk aan het oppervlak van de gastheercel terechtkomen. Dit wordt opgemerkt door rondsnuffelende T-cellen van het afweersysteem.

Afbraakproducten van virussen en bacteriën worden ook op verschillende wijze door de cel verwerkt en naar buiten gewerkt. Dat verschil wordt aan het celoppervlak merkbaar, zodat virale producten andere T-cellen zullen activeren dan bacteriële. De T-cellen die zich aangesproken voelen, worden actief en gaan vermenigvuldigen. Vervolgens wordt de aanval ingezet op de door de indringers ingenomen gastheercellen.

Bij virussen worden de besmette lichaamscellen meestal door een zogenaamde cytotoxische reactie kapot gemaakt. De binnengedrongen micro-organismen komen daardoor vrij en binnen bereik van antistoffen en serumfactoren zoals complement. Ook kunnen T-cellen macrofagen activeren en ze aanzetten om opgenomen bacteriën beter te doden. Vaak gaan de ontstekingsreacties samen met beschadiging van eigen lichaamswefsel. Bij een acute hepatitis A-infectie bijvoorbeeld gaat de afweerreactie samen met geelzucht (beschadiging van levercellen).

Soms kiest het afweersysteem ervoor de ziekteverwekkers in een onschadelijke winterslaap te dwingen. Verzwakt het afweersysteem, dan kunnen deze ziekteverwekkers weer wakker worden, gaan delen en toeslaan. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij het herpesvirus dat de bekende koortslip geeft als ons lichaam verzwakt is.

Tot slot speelt onze omgeving bij al deze afweerreacties tegen infecties een grote rol. Sommige ziekteverwekkers bevinden zich alleen op bepaalde plekken op aarde. Dit is te zien omdat we bepaalde infecties alleen oplopen door bijvoorbeeld een verblijf in de tropen of na het zwemmen in besmet water. Ook kunnen lokaal de hygiënische omstan-

digheden variëren waardoor het contact tussen micro-organismen en gastheer bevorderd wordt. Dit gebeurt bijvoorbeeld door in nauwe ruimtes in groepen samen te wonen, tekortschietende hygiëne in de keuken (*Salmonella* bij het bereiden van rauwe, besmette kip) of door ontbreken van schoon water en toiletvoorzieningen. Ook dit verhoogt de kans op infecties. Al met al is ons succes van bescherming tegen ziekteverwekkers afhankelijk van verschillende factoren. Zonder ons afweersysteem zouden we niet overleven.

VACCINATIES



Ongewilde reprise na decennia

BERT BRÖCKING (73), inmiddels 13 jaar met pensioen, kreeg in zijn eerste levensjaar polio.

Door overbelasting van de resterende zenuwverbindingen komt het soms voor dat, zelfs tientallen jaren na dato, opnieuw klachten opduiken als vermindering van spierkracht en uithoudingsvermogen, sterke vermoeidheid en spier- en gewrichtspijn: dat heet het postpoliosyndroom. Het overkwam Bröcking na zijn veertigste.

Geen medicijn

Kinderverlamming (poliomyelitis anterior acuta of polio) was tot invoering van het Rijksvaccinatieprogramma in 1957, een ernstige kinderziekte met in ons land zo'n 15.000 slachtoffers. Er bestaat geen medicijn dat de gevolgen van polio herstelt. De meeste besmettingen met het poliovirus hebben geen blijvende gevolgen. Een klein percentage patiënten houdt er verlammingen aan over.

Bröcking: "Ik heb geen beeld bij mijn eerste klachten, en geen herinnering aan symptomen als koorts of pijn. Mijn ouders leven niet meer en daarmee is een stukje collectieve herinnering aan mijn eerste prille levensjaren verdwenen. Dingen die alleen je ouders weten, zoals wanneer je je eerste stapjes zette of zindelijk werd. Mijn allereerste herinnering aan polio is dat ik in het ziekenhuis lag. Ik was toen ruim twee jaar oud."

"Ik ben nu lid van de diagnosewerkgroep postpolio van de Vereniging Spierziekten Nederland. Die werkgroep bestaat uit mensen die polio doorgemaakt hebben en nu klachten hebben van het postpoliosyndroom. Toen ik ongeveer 45 jaar oud was, las ik in de krant een artikel over postpolioklachten. Dat was ook de aanleiding om lid te worden van Spierziekten Nederland. Via deze vereniging kwam ik in contact met een revalidatiearts van het AMC. Deze wilde de mogelijke effecten van postpolio

onderzoeken. Bij de intake voor dit onderzoek bleek ik – hoewel ik geen duidelijke klachten had – wel degelijk aan het syndroom te lijden, met klachten zoals pijn en afnemende spierkracht. Klachten die alleen maar toenamen."

Sluipenderwijs

Hij legt uit, met vederlichte ironie: "Iemand zonder spieraandoening komt er vermoedelijk rond zijn 80ste achter dat hij of zij waarschijnlijk niet meer de marathon van New York zal lopen. Bij een gezonde persoon vermindert de spierkracht vanaf het 40ste levensjaar, met ongeveer 1% per jaar, leidend tot een vermindering tot 60% op zijn tachtigste. Bij veel poliopatiënten is de kracht in de aangedane spieren rond hun 40ste vaak al minder dan 40%. Dan heb je dus op je 80ste niet veel meer over."

"Dat proces gaat sluipenderwijs. Zes à zeven jaar geleden kon ik met gemak 60-70 kilometer fietsen – toegegeven, inclusief tussenstop op een terrasje

– maar die afstand is inmiddels fiks teruggebracht. Tegenwoordig is dat zo'n 20 kilometer, want het kost spierkracht van de armen en schouders om het evenwicht te bewaren. Na 20 kilometer heb ik op een terras niet zozeer last van de spieren in mijn benen maar in mijn armen. Het heffen van een glas bier gaat dan ook met enige moeite. Verder moeten de spieren die nog goed functioneren de zwakkere spieren voortdurend compenseren." Daar zit de crux van het probleem: "die aanvankelijk nog sterke spieren verzwakken vervolgens ook. Een hellend vlak."

Veel kennis verdwenen

De kennis van polio zakt snel weg: "In de praktijk van mijn huisarts ben ik de enige patiënt met polio. In de jaren '80 van de vorige eeuw was de situatie anders. Als ambtenaar van de provincie Noord-Brabant had ik destijds te maken met indicatiecommissies voor bejaardenoorden. Veelal zaten daarin

oud-huisartsen. Daar gebeurde het me wel eens dat een van die artsen tegen mij zei: 'U heeft polio gehad, dat zie ik aan uw manier van lopen'. Die kennis en ervaring is er niet meer, en in neurologiehandboeken staat hooguit nog een A4-tje over polio."

Schouderophalend: "De kennis verscheen én verdween dus binnen een generatie."

"Hoezo moet ik mij laten behandelen? Er is – cru gezegd – geen flikker aan te doen en het proces valt niet te stoppen, hooguit te vertragen. Een fysiotherapeut masseert wekelijks mijn nek en schouders."

Begrip en erkenning

"Waaraan patiënten het meest behoefte hebben, is erkenning en begrip. Dat is moeilijk als niemand weet heeft van dit ziektebeeld en het is lastig over te brengen dat je soms zo ontzettend moe bent. Zeker wanneer iemand nog jong is, ziet het er allemaal op het eerste gezicht

toch redelijk florissant uit."

Hij zegt over zijn leven "vooral tevreden" te zijn, zijnde een samenspel van acceptatie, nuchterheid en pragmatiek: "De postpolio-klachten maken dat ik sommige dingen wel kan doen, en andere dingen niet. Inmiddels heb ik zoveel ervaring hiermee, dat ik vooraf heel goed weet wat ik wel of niet kan. Hoewel de actieradius verder afneemt, blijf ik fietsen en genieten van dagjes uit. Ik laat mij niet stoppen."

Voor een prikkie beschermd

Het afweersysteem beschermt ons tegen ziekmakende bacteriën en virussen. Bij een infectie leert het verworven afweersysteem een ziekteverwekker herkennen en kan zo bij een volgende infectie met dezelfde ziekteverwekker sneller en beter reageren. Dit lerend vermogen van het afweersysteem vormt de basis voor vaccinatie. Door het afweersysteem kennis te laten maken met een verzwakte of onschadelijke vorm van de ziekteverwekker in de vorm van een vaccin, is het afweersysteem beter voorbereid bij een echte infectie. Dit hoofdstuk gaat in op het ontstaan van het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma, de werking van vaccins – ook op oudere leeftijd, de weerstand tegen vaccineren en één van de meest recente vaccinaties, de HPV-vaccinatie gericht tegen baarmoederhalskanker.

Gebruik maken van het lerend vermogen van afweersysteem

■ DRS. ROLF APPELS EN DRS. HANS VAN VLIET

VACCINS HEBBEN een enorme invloed op het voorkomen van ziekten. Het meest duidelijk is dat bij polio. Net als in de rest van de westerse wereld waren er vroeger in Nederland regelmatig uitbraken van polio. De laatste grote uitbraak was in 1956. Vanaf 1957 werden kinderen gevaccineerd, waarna nog maar enkele kleine uitbraken volgden in gemeenschappen met een lage vaccinatiegraad. Door wereld-

wijde vaccinatieprogramma's is polio nu zelfs bijna uitgeroeid. Als het lukt polio geheel uit te roeien is het na pokken de tweede ziekte die door vaccinatie de wereld uit gaat.

In 1957 werd al gevaccineerd tegen difterie, tetanus en kinkhoest. In 1974 volgde het rodehondvaccin (rubella) voor meisjes en twee jaar later werd mazelenvaccinatie toegevoegd. In de decennia die volgden zijn vaccinaties tegen de bof, *Haemophilus influenzae* type b (Hib), meningokokken, pneumokokken, hepatitis B en HPV (humaan papilloma virus) toegevoegd aan het programma. In 2018 is besloten het programma verder uit te breiden met rotavirusvaccinatie voor jonge kinde-

Ouders komen met hun baby bij het consultatiebureau voor controle en inentingen.



ren die extra kwetsbaar zijn en kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen ter bescherming van pasgeborenen. HPV-vaccinatie voor jongens wordt nog overwogen.

Groepsbescherming

Door alle kinderen in Nederland de vaccinaties gratis aan te bieden via de jeugdgezondheidszorg wordt al jaren een hoge vaccinatiegraad bereikt. Hoe meer kinderen gevaccineerd zijn, hoe minder de ziekteverwekkers de kans krijgen zich te verspreiden. Hierdoor beschermen vaccins bij een hoge vaccinatiegraad niet alleen degenen die gevaccineerd zijn, maar ook degenen die niet of onvoldoende gevaccineerd zijn. Dit betreft niet alleen degenen die vaccinatie weigeren, maar ook zij die te jong zijn voor vaccinatie, of patiënten die

door ziekte of gebruik van afweeronderdrukkende geneesmiddelen een onvoldoende afweerreactie kunnen oproepen. Dit wordt groepsbescherming genoemd. Hierdoor komen ziekten als difterie en rode hond vrijwel niet meer voor. Het is heel belangrijk dat genoeg kinderen gevaccineerd worden, want bij een te lage vaccinatiegraad bestaat de kans dat er opnieuw uitbraken ontstaan.

Alle landen van de wereld hebben vaccinatieprogramma's vergelijkbaar met Nederland. In Nederland beslist de minister van Volksgezondheid welke vaccins in het programma worden opgenomen. De minister laat zich hiertoe adviseren door de Gezondheidsraad.

Vaccins vallen voor de regelgeving onder de geneesmiddelen en moeten aan strenge eisen voldoen voordat ze gebruikt mogen worden. Zij

worden net als nieuwe geneesmiddelen gecontroleerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA). Ook tijdens gebruik moeten vaccins goed bewaakt worden. Dit gebeurt door bij te houden hoe vaak welke bijwerkingen optreden en hoe vaak sprake is van infecties, wat kan duiden op onvoldoende werkzaamheid van vaccins.

Hoe werkt een vaccin?

Bij vaccinatie worden verzwakte ziekteverwekkers of stukjes van ziekteverwekkers, antigenen genoemd, in het lichaam gebracht. Meestal gebeurt dit door een injectie. Sommige vaccins (zoals levend verzwakt poliovaccin en rotavirusvaccin) worden via de mond ingenomen, zodat in de darm, waar het eerste contact met de ziekteverwekker plaatsvindt, een afweerreactie wordt opgeroepen die vooral in het slijmvlies actief is.

Wanneer de antigenen in het lichaam komen, zullen ze als lichaamsvreemd en ongewenst worden herkend door dendritische en fagocyterende cellen van het afweersysteem. Deze cellen bevinden zich overal in het lichaam. Na opname van deze antigenen presenteren de cellen deze stukjes ziekteverwekker vervolgens aan andere afweercellen in de lymfeklieren: de B- en T-cellen. Afhankelijk van het type antigeen en hulpstof worden B- en/of T-cellen geactiveerd.

Een opeenvolging van reacties zorgt voor de aanmaak van specifieke antistoffen door gespecialiseerde B-cellen (plasmacellen) en voor B-geheugencellen. De gespecialiseerde B-cellen kunnen verschillende klassen antistoffen (immunoglobulinen; Ig) produceren: IgM, IgG, IgA, IgD en IgE. De B-geheugencellen kunnen na een nieuw contact met het antigeen snel delen en als gespecialiseerde B-cellen grote hoeveelheden IgG produceren.

De vaccins van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) ontleen hun werking voornamelijk aan de productie van antistoffen via deze B-cel gestuurde

immuniteit. De antistoffen zorgen er voor dat een ziekteverwekker onschadelijk wordt gemaakt door óf de structuur van het micro-organisme kapot te maken, óf te zorgen dat het micro-organisme bindt aan afweercellen die het vervolgens vernietigen, óf te zorgen dat het micro-organisme geen kwaad meer kan doen. De antistoffen schermen in het laatste geval de structuren op het micro-organisme af, waardoor het niet langer kan hechten aan zijn of haar favoriete lichaamscel.

De antistoffen worden geproduceerd door langlevende B-cellen in het beenmerg. Deze kunnen jarenlang (soms levenslang) zorgen voor voldoende antistoffen, zoals bij mazelen. Daarnaast zijn er geprogrammeerde B-geheugencellen die direct tot antistofproductie overgaan als ze in aanraking komen met het antigeen. Deze zijn van belang bij de bescherming tegen bijvoorbeeld hepatitis B. Vaker vaccineren met voldoende tijd tussen de vaccinaties leidt tot verdere specialisatie en vermenigvuldiging van deze B-geheugencellen en een steeds betere bescherming tegen de ziekteverwekkers.

Rijksvaccinatieprogramma

Bijna alle vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma bestaan uit dode geïnactiveerde vaccins, met uitzondering van BMR-vaccin, dat levende verzwakte virussen bevat.

Het BMR-vaccin bevat bof-, mazelen- en rodehondvirussen die zodanig zijn verzwakt dat ze geen ziekte kunnen veroorzaken, maar zich wel kunnen vermenigvuldigen. Ongeveer een week na de vaccinatie zorgt het toenemend aantal virussen voor een goede afweerreactie. Doordat de virussen verschillende antigenen bevatten en zich door het hele lichaam verspreiden, lijkt de afweerreactie op die van een echte infectie. Deze drie-in-een-vaccinatie slaat meestal (95%) meteen aan. Om iedereen goed te beschermen wordt deze vaccinatie twee keer aangeboden. Daarna is meer dan 99% van de gevaccineerde kinderen beschermd.

Welke vaccinaties krijgt mijn kind?

 Inenting 1
 Inenting 2



Betekenis afkortingen

D Difterie
K Kinkhoest
T Tetanus

P Polio
Hib Haemophilus influenzae type b
HepB Hepatitis B

Pneu Pneumokokken
B Bof
M Mazelen

R Rodehond
MenACWY
HPV

Meningokokken ACWY
Humaan Papillomavirus

* Alleen voor meisjes



Het Rijksvaccinatieprogramma.

Geïnactiveerde dode vaccins bestaan uit stukjes van micro-organismen. Deze kunnen zich niet vermenigvuldigen en hebben vaak hulpstoffen (adjuvantia) nodig om een goede afweerreactie uit te lokken. Door het toevoegen van aluminiumzouten, de meest gebruikte hulpstoffen, wordt op de plaats van vaccinatie een ontstekingsreactie opgewekt. Deze reactie zorgt ervoor dat de juiste afweercellen naar de antigenen toekomen, waarna de afweerreactie wordt opgestart.

De immuniteit die opgebouwd wordt door het difterie- en tetanusvaccin richt zich niet tegen de bacterie zelf, maar tegen de ziekmakende stoffen die door deze bacteriën worden geproduceerd. Het

vaccin bestaat uit onwerkzaam gemaakte varianten van deze stoffen. Bescherming kan alleen worden gegarandeerd bij voldoende antistofproductie door langlevende geactiveerde B-cellen (plasmacellen). Door regelmatig herhalen van de vaccinatie (*boostering*), bijvoorbeeld om de 10 jaar, wordt de antistofproductie op peil gehouden.

Het vaccinatieschema

Alle ziekten waartegen gevaccineerd wordt, kunnen gepaard gaan met complicaties waarvoor ziekenhuisopname nodig is, met soms blijvende handicaps tot gevolg en sporadisch zelfs met overlijden. Deze ziekten zijn niet op een andere manier

goed te voorkomen. Het schema van het Rijksvacinatieprogramma is zodanig samengesteld dat met zo min mogelijk vaccinaties tijdig optimale bescherming tegen de meest gevaarlijke infectieziekten wordt opgebouwd.

Het afweersysteem van een pasgeborene werkt al goed, maar is nog wel in ontwikkeling. Sommige vaccins werken direct na de geboorte, zoals het vaccin tegen hepatitis B. Voor andere vaccins geldt dat de antistoffen van de moeder die voor de geboorte door de placenta naar het kind zijn gegaan, de afweerreactie beïnvloeden. Daarom wordt bijvoorbeeld BMR-vaccinatie pas na 14 maanden gegeven. Dan zijn de antistoffen van de moeder verdwenen.

De meeste vaccinaties worden gegeven voordat een kind twee jaar is, enkele worden herhaald bij 4 en 9 jaar. HPV-vaccinatie wordt gegeven op de leeftijd dat besmetting met het HPV-virus nog niet heeft plaatsgevonden, dus voordat jongeren seksueel actief worden. Eenmalige herhaling is nodig voor opbouw van langdurige bescherming.

Suikerkapsel

Een specifiek probleem bij jonge kinderen zijn antigenen die uit suikerketens of polysachariden bestaan, het zogenaamde suikerkapsel van bacteriën. Deze suikerketens wekken pas op latere leeftijd een goede afweerreactie en immunologisch geheugen op. Wanneer een suikerketen wordt gekoppeld aan een eiwitketen wordt wel al vanaf jonge leeftijd een goede reactie opgewekt. Deze 'truc' wordt toegepast in de vaccins tegen meningo-kokken, Hib en pneumokokken.

De timing van vaccinaties wordt zorgvuldig bepaald

HPV-vaccinatie tegen baarmoederhalskanker

■ PROF. DR. GEMMA KENTER

IN 2010 werd in Nederland voor meisjes de vaccinatie tegen het humaan papillomavirus (HPV) ingevoerd om te voorkomen dat een persisterende HPV-infectie ontstaat die kan leiden tot baarmoederhalskanker. Bij de meeste mensen wordt het virus opgeruimd door het afweersysteem. Maar bij sommige mensen blijft HPV in bepaalde plekken van het lichaam aanwezig, en zij zijn dan drager. Dit noemt men een persisterende infectie. Naast huidafwijkingen (wratten) die niet kwaadaardig zijn, kan deze blijvende infectie met HPV verschillende soorten kanker veroorzaken. Dat varieert van kanker aan baarmoederhals, vulva of schaamlippen tot keel, anus of penis.

Ieder jaar krijgen ongeveer 700 vrouwen in Nederland de diagnose baarmoederhalskanker; vaak betreft dit nog jonge vrouwen. Jaarlijks overlijden 200 tot 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker. Door vaccinatie is een belangrijk deel hiervan te voorkomen.

Van baarmoederhalskanker is bekend dat in meer dan 95% van alle tumoren het HPV aanwezig is. Van de overige soorten is dit bij ongeveer de helft het geval. De HPV-vaccinatie is toegevoegd aan het Rijksvacinatieprogramma (RVP) nadat in verschillende gecontroleerde onderzoeken het vaccin effectief en veilig bleek.

Waarom HPV-vaccinatie?

Een infectie met HPV komt heel vaak voor en is meestal ongevaarlijk. Dit virus kent meer dan 100 types, waarvan type 16 en 18 de meest kanker-verwekkende zijn. Deze types worden het vaakst aangetroffen in kwaadaardige tumoren. Naast type 16 en 18 zijn er nog een aantal zogenaamde hoog-risico types die minder vaak voorkomen.



De campagne voor HPV-vaccinatie in 2010. De slogan is 'prik en bescherm' en de mascotte is een egeltje met een gezicht in de vorm van een hartje.

Van alle seksueel actieve personen loopt 60-80% in het leven ooit een HPV-infectie op. In het overgrote deel wordt zo'n infectie herkend door de afweercellen (T-cellen) die actief betrokken zijn bij herkennen en bestrijden van die infecties. In een enkel geval laat het afweersysteem het afweten en herkennen de T-cellen de infectie niet. Zo'n persisterende infectie kan leiden tot 'onrustige' cellen, DNA-veranderingen en uiteindelijk zelfs kanker.

Het HPV-vaccin bereidt het afweersysteem voor om zo'n infectie te herkennen en zorgt voor de aanmaak van antistoffen in het bloed. De werking is preventief. Dat wil zeggen dat door het tegengaan van de infectie ook de ontwikkeling van kanker wordt voorkomen. Dit is in tegenstelling tot zogenaamde 'therapeutische vaccins' (immunotherapie) die de aanmaak van T-cellen stimuleren en daarmee reeds bestaande tumoren kunnen aanvallen en laten verdwijnen.

Er zijn momenteel drie geregistreerde vaccins: Cervarix tegen type 16 en 18, Gardasil-4 tegen type 6, 11, 16 en 18 en Gardasil-9 tegen 9 hoog-risico types waaronder type 16 en 18. In Nederland wordt gevaccineerd met Cervarix en krijgen de deelnemers twee vaccinaties.

Is het effectief?

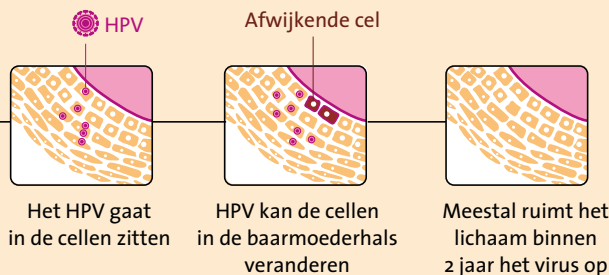
Bij de eerste onderzoeken met HPV-vaccins is nagegaan of de vaccins beschermen tegen HPV-infecties en daarmee tegen voorstadia van baarmoederhalskanker. Na vaccinatie bleek bij jonge vrouwen weinig tot geen persisterende infectie op te treden en waren er minder voorstadia van kanker. In de controlegroep die een placebo (een nepvaccin) kreeg ingespoten, werden deze infecties wel gezien en kwamen significant vaker voorstadia van kanker voor. De antistoffen tegen het virus in het bloed, een maat voor bescherming, worden tot het 10de jaar na vaccinatie nog aangetroffen in afdoende concentratie.

In Nederland zal pas in 2023 duidelijk worden of er daadwerkelijk minder baarmoederhalskanker wordt gezien bij de vrouwen die zijn gevaccineerd en deelnamen aan de eerste ronde van het bevolkingsonderzoek. In buitenlands onderzoek, met name in Australië en Schotland, waar men eerder begon te vaccineren, is dit gunstige resultaat al wel zichtbaar.

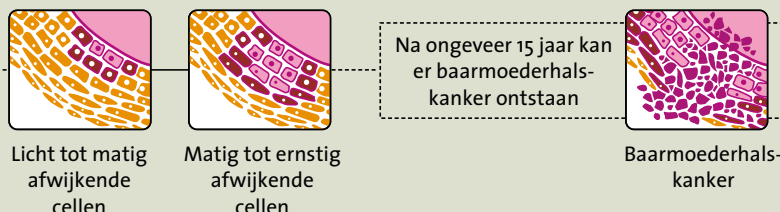
Is het vaccin veilig?

Alhoewel in de registratie-onderzoeken geen nadelige bijwerkingen werden geconstateerd, is het RIVM bij de invoering van de HPV-vaccinatie toch gestart met een veiligheidsonderzoek waarbij de acute en late bijwerkingen zo goed mogelijk worden gevolgd. De gerapporteerde bijwerkingen verschillen niet met wat al was waargenomen in de registratie-onderzoeken. De bijwerkingen betreffen meestal roodheid en zwelling op de vaccinatieplaats en een griepig gevoel enkele uren na

Meestal ruimt het lichaam het virus zelf op



Soms ruimt het lichaam het virus of de cellen echter niet op



de vaccinatie. Hierin verschilt dit vaccin niet van andere vaccins. Ernstige bijwerkingen die weleens worden genoemd, zoals chronische vermoeidheid en autisme, zijn niet gevonden. De HPV vaccins – en inmiddels zijn er wereldwijd meer dan tweehonderd miljoen toegediend – zijn dus veilig gebleken.

Alleen meisjes voldoende?

Het vaccineren van meisjes geeft bescherming tegen de meest voorkomende HPV-types die baarmoederhalskanker veroorzaken, namelijk type 16 en 18, samen verantwoordelijk voor 75% van de gevallen. Ook de andere kankersoorten die HPV gerelateerd zijn, worden door deze twee types veroorzaakt, maar minder vaak: het betreft ongeveer de helft van de gevallen van vulva-, keel-, anus- en peniskanker.

Mannen die seks hebben met mannen worden niet beschermd door het vaccineren van alleen

meisjes. Vaccineren van meisjes én jongens heeft twee voordelen: extra bescherming van meisjes en vrouwen, en bescherming van mannen tegen kankersoorten die bij hen voorkomen.

Daarnaast komt in toenemende mate informatie beschikbaar dat vaccinatie tegen type 16 en 18 ook bescherming biedt tegen andere HPV-types (kruisbescherming).

Waarom dan toch weinig animo?

Bij de introductie in 2009 zijn alle 13 tot en met 16-jarige meisjes uitgenodigd voor deelname aan de vaccinatie. Sindsdien worden alle meisjes uitgenodigd in het jaar dat ze 13 worden. De deelname valt tegen en ligt tussen 50-60%. Van het begin af aan was er veel discussie op internet en in de media. Niet alleen werd de veiligheid en de effectiviteit in twijfel getrokken, maar ook de noodzaak om aan het vaccinatieprogramma deel te nemen, ondanks dat deskundigen aangaven overtuigd te zijn van het nut van de vaccinatie. Momenteel buigt de Gezondheidsraad zich over een nieuw advies aan de minister in hoeverre de HPV-vaccinatie tot jongens uitgebreid moet worden.

Acceptatie van vaccinatie

■ DR. LIESBETH MOLLEMA

WEERSTAND TEGEN vaccineren is iets van alle tijden. Al in de negentiende eeuw was er weerstand tegen de pokkenvaccinatie. Ook toen waren er religieuze bezwaren, angst voor bijwerkingen en afkeuring van de leidende rol van de staat. De vaccinatiegraad in Nederland is – ondanks een lichte daling de laatste drie jaren – nog altijd ruim boven de 90%. Alleen voor HPV ligt deze veel lager (rond de 50%) en is er sprake van een sterkere daling.

Twijfelzaaiers

Er zijn gevallen beschreven van vermeende bijwerkingen na vaccinatie die het vertrouwen in het vaccin ernstig beschadigden, en waardoor het lang duurde voordat dit vertrouwen weer was hersteld. Zo verscheen er in de jaren zeventig in Engeland een rapport met een beschrijving van 36 neurologische afwijkingen na de kinkhoestvaccinatie. Na aanhoudende televisie- en media-aandacht in Engeland hierover werd het tot dan toe succesvolle vaccinatieprogramma onderbroken. Daarbij beweerde een prominente publieke gezondheidsgeleerde, dr. Gordon Stewart, dat de beschermende werking van het vaccin marginaal was en dat het niet opwoog tegen het gevaar van vaccineren. Grote epidemieën waren het gevolg in 1977 en 1981; in 1978 waren er meer dan 68.000 meldingen van kinkhoest en 14 dodelijke slachtoffers. Het vertrouwen herstelde na publicatie van een nationale herbeoordeling van de vaccineffectiviteit.

Twintig jaar daarna in 1998, wederom in Engeland, publiceerden onderzoeker en medicus Andrew Wakefield en collega's een artikel waarin zij gedetailleerd verslag deden van 12 kinderen met ontstekingen in de darm en verlies van taal- en

andere basisvaardigheden een aantal dagen na een inenting met het BMR-vaccin. Negen van de twaalf kinderen werden gediagnosticeerd met autisme. Niet lang daarna werden de auteurs ontmaskerd en bleek het artikel frauduleus. Het artikel leidde echter wel tot media-aandacht en nieuwe angst en onzekerheid bij ouders. Een nieuwe daling van de vaccinatiegraad leidde vervolgens tot uitbraken van mazelen over heel Groot-Brittannië. Het duurde meer dan 15 jaar voordat de vaccinatiegraad weer net zo hoog was als daarvoor. Alhoewel het wetenschappelijke artikel is teruggetrokken en Wakefield is geroyeerd als arts, komt dit bericht nog regelmatig voorbij, ook in Nederland.

Vaccinatieweigeraars

Hoewel de vaccinatiegraad onder zuigelingen in Nederland hoog is, zijn er verschillende groepen bekend die (sommige) vaccinaties weigeren. Leden van de Orthodox Protestantse denominatie vinden bijvoorbeeld dat vaccinatie strijdig is met de voorzienigheid van God. Deze groep, geschat op ongeveer 250.000 leden, loopt een risico op epidemieën, mede omdat ze bij elkaar wonen en hun kinderen naar dezelfde scholen gaan. Zo zijn er uitbraken van polio, mazelen, bof en rodehond beschreven.

Een andere groep bestaat uit ouders met een antroposofische levensbeschouwing. De antroposofische vereniging in Nederland telt ongeveer 4.300 leden. Zij vinden dat het doormaken van bepaalde kinderziekten zoals mazelen bijdraagt aan het versterken van lichaam en geest. Ofschoon antroposofen verspreid over Nederland wonen, vindt ook bij hen clustering plaats via antroposofische scholen. In 2008 was er sprake van een uitbraak van mazelen op verschillende antroposofische scholen in Nederland en in antroposofische gemeenschappen in het buitenland.

Verder is er de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken (NVKP), met ongeveer 1.600 leden. Deze

De wonderlijke effecten van het nieuwe vaccin. Een spotprent uit 1802 waarop mogelijk de Britse arts Edward Jenner, de ontdekker van het pokkenvaccin, staat afgebeeld die mensen vaccineert met pokken. Het debat over de nieuwe vaccinatie was op dat moment in volle gang. Na een inenting tegen pokken in het ziekenhuis groeien er koeienhoofden uit hun lichaam of ledematen. De mensen krijgen eerst met een soeplepel een startmengsel als ze door de deur komen. Een jongen die naast Jenner staat, houdt een pot met het etiket 'pokkenvaccin heet van de koe' vast.



vereniging is opgezet door leden die zichzelf kritisch noemen ten aanzien van kindervaccinaties. Zij hebben verschillende bezwaren tegen vaccineren, vooral gebaseerd op twijfels over de veiligheid van vaccins. Daarnaast zijn er ook minder goed geïdentificeerde groepen of individuen die twijfelen over vaccinatie.

Noodzaak en vertrouwen

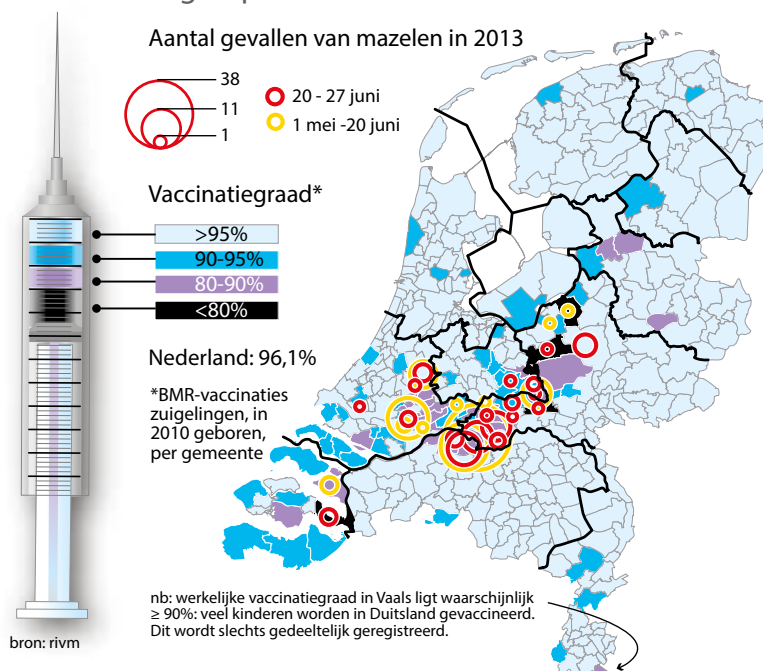
Verschillende studies laten zien dat wanneer ouders vinden dat vaccinaties beschermen tegen ernstige infectieziekten, hun bereidheid tot vaccineren het grootst is. Het idee dat kinderen teveel vaccins tegelijkertijd toegediend krijgen en dat er te vroeg wordt begonnen met vaccineren, heeft een negatief effect op de houding van ouders. Daarnaast zien som-

mige ouders de noodzaak van vaccinatie niet meer omdat een aantal infectieziekten in Nederland niet of nauwelijks nog voorkomt. Hierdoor verandert de risicoperceptie en neemt de aandacht voor mogelijke bijwerkingen van vaccins toe.

Professionals worden gezien als de meest betrouwbare bron voor informatie over vaccineren. Er zijn echter ook ouders die vinden dat artsen of overheid hen alleen informeren over de voordelen van vaccineren en mogelijke nadelen achterwege laten. Daarnaast vinden sommige ouders dat ze niet of nauwelijks gehoord worden indien ze een andere keuze willen maken dan het volgen van het Rijksvaccinatieprogramma.

Onderzoek onder jeugdartsen en -verpleegkundigen laat zien dat zij een positieve houding

Biblebelt in greep van mazelenuitbraak



hebben ten aanzien van het huidige RVP, maar ook twijfels hebben ten aanzien van uitbreiding met vaccins tegen ziekten met een mogelijk lagere ziektelast. Ze geven ook aan weinig tijd en informatie te hebben voor discussie over vaccineren met ouders en soms ook vaardigheden te missen om de discussie aan te gaan met ouders die veel vragen en twijfels hebben. Hun relatie met ouders is echter cruciaal en van belang om het vertrouwen hoog te houden. De extra tijd die met de komst van het vaccinatieconsult beschikbaar is gekomen, kan worden besteed aan de dialoog met betrekking tot vaccineren met ouders. Dit samen met de nieuwe verdiepende scholing (e-learningmodule) over het RVP voor artsen en verpleegkundigen draagt hopelijk bij aan het hoog houden van het vertrouwen.

In 2013 was de laatste uitbraak van mazelen in Nederland in de bijbelgordel.

Vaccinatie en veroudering

■ DR. IR. TEUN GUICHELAAR

DOOR VEROUDERINGSPROCESSEN verliest het afweersysteem aan vermogen om het lichaam te beschermen tegen ongewenste indringers. Hierdoor neemt bij ouderen de vatbaarheid toe voor infectieziekten zoals ernstige longontstekingen door griepvirussen en pneumokok-bacteriën. Ook neemt het effect af van vaccinaties die voor bescherming zorgen. Deze afname wordt veroorzaakt doordat de T- en B-cellen die specifieke bescherming bieden, op hogere leeftijd minder goed in staat zijn een immunologisch geheugen op te bouwen. Ook het vermogen om nieuwe antistoffen te produceren vermindert op hogere leeftijd. Toch kunnen vaccinaties bij vatbare ouderen helpen om infectieziekten te voorkomen, mits vaccins worden afgestemd op de eigenschappen van het verouderde afweersysteem.

Griepvirus

Onder ouderen is vaccinatie tegen het griepvirus veel onderzocht. De grieprik wordt standaard aangeboden via de huisarts vanaf het zestigste levensjaar. Volgens verschillende studies bieden griepvaccinaties onder ouderen minder bescherming (17%-53%) dan onder jongvolwassenen (70%-90%). De beschermingsgraad door griepvaccins wordt echter vaak onderschat, omdat andere luchtweginfecties vaak dezelfde symptomen als griep geven. De grieprik biedt alleen bescherming tegen het griepvirus, maar onderzoekers bevestigen niet altijd of de gemelde griepgevallen in hun studie daadwerkelijk werden veroorzaakt door het griepvirus of door een andere ziektekiem. In een studie waarin wel voor griepvirus gecontroleerd werd, bleek in de twee griepseizoenen van 2011-2013 de griepvaccinatie in relatief gezonde ouderen 51%-73% bescherming te bieden.



Mensen kunnen zich jaarlijks laten inenten tegen de griep bij de huisarts. Vooral ouderen, maar ook hart-, suiker- en COPD-patiënten maken hier gebruik van.

Besmettelijke kinderen

In februari 2018 adviseerde de Gezondheidsraad ouderen iedere vijf jaar te vaccineren tegen pneumokokken. Jaarlijks komen naar schatting tot 5.600 ouderen in het ziekenhuis terecht door een pneumokokken-longontsteking. Het vaccin wordt geadviseerd voor mensen tussen 60-75 jaar omdat in die groep de grootste gezondheidswinst wordt verwacht. In de afgelopen jaren is het aantal longontstekingen door pneumokokken onder ouderen echter al indirect verminderd door de invoering van vaccinatie van kinderen tegen pneumokokken in 2006. Zieke kinderen zijn een belangrijke besmettingsbron voor ouderen, maar die is door de vaccinatie van kinderen grotendeels verdwenen. Hoe meer mensen gevaccineerd zijn, hoe kleiner de kans dat ouderen worden besmet. In de toekomst zal het aantal ouderen met pneumokokken-longontsteking daardoor nog verder afnemen.

Kinderschoenen

Vaccinonderzoek onder ouderen staat nog in de kinderschoenen, maar heeft in de afgelopen jaren een hoge vlucht genomen. Inmiddels is duidelijk geworden dat de samenstelling van het vaccin en de vaccinatiestrategie voor vatbare ouderen anders moeten zijn dan die voor kinderen en gezonde volwassenen. Zo kan de effectiviteit van vaccins onder ouderen verbeterd worden door de dosis te verhogen. Verder bieden vooral nieuwe toevoegingen van hulpstoffen (adjuvantia) kans op verbetering, omdat die de reactie van T- en B-cellen op hoge leeftijd kunnen versterken.

Daarnaast wordt onderzocht of sommige vaccins effectiever zijn (en blijven) wanneer ze al gegeven worden tussen de 50-65 jaar, dus voordat veroudering optreedt. Daar lang niet alle ouderen ten prooi vallen aan ernstige infectieziekten, proberen onderzoekers ook te achterhalen welke verouderingskenmerken zorgen voor achteruitgang van het afweersysteem. Deze kennis kan helpen bij het ontwikkelen van nog betere vaccins en bij het identificeren van ouderen die de meeste baat hebben van vaccinatie.



AFWEERSTOORNISSEN

Leven op een evenwichtsbalk

‘WE HEBBEN het bewust gelaten bij één kind omdat

Thyra vanaf haar geboorte altijd ziek was. Om haar alle aandacht te geven die ze nodig heeft.” Helga Hoek (48) klinkt afgemeten. “Als baby had ze oorontstekingen, was vaak verkouden, maar altijd net ietsje erger dan normaal, tot aan longontsteking toe. Dat betekende een carroussel aan behandelingen: het doorprikken van het trommelvlies, antibiotica, buisjes in het oor, weer antibiotica, amandelen eruit, opnieuw antibiotica, neusamandelen verwijderen, wederom antibiotica. Dit werd zelfs de kinderarts te gortig. Hij verwees ons door naar een immunoloog in het AMC die de diagnose CVID stelde.”

Ernstig ziek

De afkorting CVID staat voor common (gewone) variabele immuundeficiëntie, een verzamelnaam voor een groep

aandoeningen van de menselijke afweer. Bij CVID zijn er te weinig antistoffen waardoor een deel van die afweer niet goed werkt.

“Daar had ik nog nooit van gehoord, maar die diagnose – Thyra was toen vier jaar oud – paste bij mijn moedergevoel dat mijn kind ernstig ziek was.”

“Toen ze klein was, kon ze zich natuurlijk moeilijk uiten. Ze kreeg enorme driftbuien. We hebben geleerd ermee om te gaan. Je moet wel, want een andere keuze is er niet. Later, toen ze kon praten, kon ze pas uitleggen dat ze veel pijn had.”

Hoek laat even een stilte vallen. “Je kind zien lijden, is het ergste wat je als ouder kan overkomen. Vanaf dat moment heb je maar één doel: je knokt ervoor om je kind de beste behandeling te kunnen geven, al het andere maakt dan niet veel uit. Een ernstige ziekte leert je relativeren. Dat zijn harde lessen. Veel energie kostte het om steeds voor haar te moeten opkomen, bij artsen en in ziekenhuizen, waar

men ons toch vaak te lankmoedig benaderde of onvoldoende serieus nam.”

KlasseContact

“Thyra, nu zeventien, zit op havo 4. Eén jaar heeft ze gedoubleerd, vanwege fysieke problemen en het daardoor veelvuldig missen van lessen. We zeiden tegen haar: ‘Het is zoals het is, wees niet verdrietig als je het niet redt, en neem een jaar rust.’”

“Via via hoorde ik van het fenomeen ‘KlasseContact’. Ernstig zieke kinderen die niet naar school kunnen gaan, kunnen hierdoor toch actief meedoen in de les, met behulp van een laptop thuis en een slimme ICT-set op school. Een verademing was dat. Thyra volgt nu bovendien volwassenonderwijs en dat betekent minder lesuren en dus een veel lagere belasting voor haar. Ook regelden we, waar dat nodig was, bijlessen. Thyra haalt nu mooie cijfers en ze gaat beslist over naar havo 5.” Emotie

en trots doen voor het eerst haar stembanden licht rimpelen.

Uit het doolhof

“Als je kind zo ziek is, kom je midden in een doolhof terecht. Je kent immers niet alle wegen naar de juiste loketten. Je hebt geen flauw idee wat en hoe je iets kunt regelen. Via het Centrum Jeugd en Gezin hier in Hillegom, kwamen we in contact met een dame uit onze gemeente die wel de routekaarten naar alle instanties kende. Zij ging alles voor ons regelen en coördineren. Een zegen? Meer dan een zegen!”

“Thyra’s omgeving heeft het eigenlijk nooit begrepen, want een afweerstoornis is niet zichtbaar. Klasgenoten deden naar tegen haar en pestten haar. Ze mocht niet altijd meedoen met spelletjes en werd zelden gekozen. En dan had je ook nog eens ouders die Thyra niet uitnodigden voor een verjaardagspartijtje omdat ze het een beetje ‘eng’ vonden. Wat doe je er tegen?

We hebben haar thuis altijd het gevoel willen geven dat ze er mag wezen, dat er een liefdevolle plek is voor haar waar ze altijd terecht kan, en dat ze als mens zeer de moeite waard is. Dat is de basis die we haar zullen blijven bieden. Het fundament ook.”

Balanceeract

Helga Hoek werkt parttime als verzorger in een verpleegtehuis, haar man is zelfstandig ondernemer. De afweerstoornis van Thyra liet ook daar sporen na. “Mijn werkgever verzuchtte met enige regelmaat: ‘daar heb je haar weer met haar zieke kind’. Dat gevoel kon ik natuurlijk nimmer wegnemen, maar het bracht mij wel in een loyaliteitsconflict. Je voelt je immers verantwoordelijk jegens je werkgever – je wilt gewoon goed werk leveren – maar boven alles ben je loyaal aan je kind. Dat laatste is onaanvaardbaar, hoe dan ook. Maar het blijft schaken op meer borden tegelijk omdat je loyaal wilt zijn naar je kind, je werkgever, je

vrienden, je familie enzovoorts in een uiterste poging iedereen tevreden te houden. Mijn leven is één grote balanceeract.”

Alsof je leeft op een evenwichtsbalk?

“Inderdaad, en dan zonder training ...”

3 Als je afweer tekort schiet: afweerstoornissen

Het afweersysteem is onmisbaar voor een goede gezondheid. Het is dag in dag uit bezig om het hele lichaam te controleren op gevaar: bedreigende infecties, kwaadaardige lichaamscellen en overmatige ontstekingen, zoals auto-immuunziekten. Het afweersysteem is te vergelijken met een beveiligingsdienst die continu bezig is om een gebouw te controleren op indringers, op verval en op brand. En om in te grijpen als dat nodig is.

Wanneer het afweersysteem faalt, kan het op allerlei fronten misgaan. Sommigen krijgen meerdere infecties, bij anderen ontwikkelt zich een kwaadaardige ziekte. En bij weer anderen vallen de afweercellen delen van het eigen lichaam aan en ontstaan auto-immuunverschijnselen. Zowel het aangeboren als het verworven deel van het afweersysteem kunnen daarbij falen. In het ergste geval schieten allebei de onderdelen tekort.

Afweerstoornissen

■ DR. JORIS VAN MONTFRANS EN PROF. DR. TACO KUIJPERS

DE VERSCHILLENDE afweerstoornissen presenteren zich vaak op een typische manier. Artsen kunnen daardoor vaak aan het type infectie al het type afweerdeficiëntie herkennen.

Herkennen van afweerstoornissen

Toch is het niet makkelijk om een afweerstoornis tijdig te herkennen. Een vaak gehoord verhaal van mensen met afweerziekten is dat zij maanden of soms jarenlang ziek waren, voordat uiteindelijk een juiste diagnose gesteld werd. Hoe komt dat? Een van de belangrijkste oorzaken is dat de meeste afweerstoornissen zich openbaren via infecties, terwijl elk mens van tijd tot tijd een infectie kan oplopen.

Het lastige is om tijdig te herkennen dat iemand te vaak infecties heeft, infecties heeft die op een heel bijzondere (langdurige) manier verlopen, infecties op bijzondere plekken in het lichaam heeft dan wel dat het om infecties gaat met zeer ongebruikelijke ziekteverwekkers. Dit zijn ziekteverwekkers (opportunisten) die bij een gezond persoon niet tot ziekte leiden, maar bij personen met een sterk verlaagde afweer wel.

Ook andere signalen kunnen wijzen op een afweerstoornis, zoals ernstig, moeilijk te behandelen eczeem, het oplopen van meerdere kwaadaardige ziekten, niet goed groeien als kind, ernstige vermoeidheid en afvallen als volwassene of het hebben van familieleden met een afweerstoornis. Veel afweerstoornissen hebben een erfelijke oorzaak en zijn meestal mono-genetisch. Dat betekent dat een afwijking in één gen tot een ziekte leidt. Inmiddels is bekend dat erfelijke veranderingen in meer dan 360 verschillende genen kunnen leiden tot afweerziekten. Daarnaast is van honderden genen nog niet bekend met welke erfelijke afweerziekten ze verband hebben, waardoor niet alle vormen met erfelijkheidsonderzoek zijn op te sporen.

Vroeg-detectie van afweerstoornissen

Afweerstoornissen zijn zeldzaam en variëren in ernst waardoor ze vaak relatief laat ontdekt worden. Het kan zijn dat organen zoals longen dan al onherstelbaar beschadigd zijn. Vroegdiagnostiek is dus van groot belang. Er lopen meerdere onderzoeken in Nederland gericht op vroegdiagnostiek van afweerstoornissen om de zogenaamde 'diagnostic delay' te verminderen. De SONNET-studie (sonnetstudie.nl)

kijkt naar de meest ernstige afweerziekte SCID in landelijk verband. Dit gebeurt door alle pasgeborenen in de drie deelnemende provincies een screening voor SCID aan te bieden tijdens de hielpriktest. Het project "Genetics first voor afweerstoornissen" bekijkt of het vroeg uitvoeren van erfelijkheidsonderzoek bij mensen met kans op een afweerziekte leidt tot gezondheidswinst en tot kostenreductie.

Afwijkingen in de aangeboren afweer

Het complementsysteem en fagocyterende cellen, de onderdelen van de aangeboren afweer, vormen evolutionair de oudste systemen van het afweersysteem. Deze onderdelen werken snel, krachtig en zijn onmisbaar voor een goede gezondheid. Afwijkingen hierin leiden tot zware infecties, zoals bloedvergiftiging, abcessen en botinfecties.

Het complementsysteem bestaat uit tientallen eiwitten die in het bloed circuleren. De complementeiwitten zorgen onder andere voor het bedekken van bacteriën met specifieke afweereiwitten (dit heet opsonisatie), waarna een fagocyterende cel de bacterie vernietigt. Bij complementziekten zijn de ziekteverwekkers meestal bacteriën met een suikerkapsel, zoals meningokokken en pneumokokken. De reden hiervoor is dat complement onmisbaar is voor een efficiënte verwijdering van deze bacteriën.

Afwijkingen in de fagocyterende cellen leiden ook tot een beeld met zware infecties, maar dan door een iets bredere groep aan ziekteverwekkers: naast bacteriën worden ook regelmatig infecties gezien die veroorzaakt zijn door schimmels en gisten.

Klassieke voorbeelden van afwijkingen in de aangeboren afweer zijn complementdefecten en chronische granulomateuze ziekte (CGD), waarbij de fagocyten niet goed in staat zijn om bacteriën en schimmels af te breken. Dit zijn beide zeer ernstige ziekten, waarbij ondersteuning van de afweer met antibiotica, antischimmelmedicatie, extra vaccinaties en zo nodig zelfs afweeronderdrukking, meestal leidt tot een acceptabele kwaliteit van leven.

Antistofziekten

Bij mensen met antistofdeficiënties is er een probleem in de aanmaak van antistoffen door B-cellen en plasmacellen. Antistoffen zijn normaal in staat om bacteriën en virussen te binden, waarna een verdere opruimreactie de bacterie

Wilco, genezen van een ernstige afweerstoornis, geeft een kus door het plastic van de steriele 'bubbel' aan Yacine, een ander kind met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID) die een beenmergtransplantatie kreeg in het Necker-ziekenhuis in Parijs (2002). Hier kreeg Wilco in 1999 zijn eerste gentherapie.



of het virus uit het lichaam verwijdert. Door het tekort aan antistoffen ontstaat een patroon van vaak optredende en langdurige infecties. Vooral luchtweg- en maagdarminfecties komen vaak voor. Daarbij komen bij deze mensen juist auto-immuun-antistoffen in hogere concentraties voor, waardoor zij vaker last hebben van auto-immuunziekten.

Er zijn verschillende gradaties in ernst bij antistofziekten. De mildere vormen, zoals IgA-tekort, leiden of tot geen ziekte of tot een iets verhoogde vatbaarheid voor luchtweginfecties. De ernstigere vormen, zoals XLA (X-gebonden agammaglobulinemie) en CVID (*Common variable immunodeficiency*), waarbij helemaal geen of veel te weinig antistoffen worden aangemaakt, leiden zonder behandeling tot hardnekkige en uiteindelijk levensbedreigende infecties. De antistofdeficiënties zijn in principe

chronische ziekten, tenzij zij optreden bij zeer jonge kinderen, bij wie soms nog spontane genezing wordt gezien.

Gecombineerde afweerdefecten

Iets ernstiger dan de antistofdeficiënties zijn de zogenaamde gecombineerde afweerdefecten. Hierbij schieten niet alleen de B-cellen tekort, maar is ook de T-celfunctie gestoord. Dat laatste leidt tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties met virussen, schimmels en gisten. Omdat medicijnen tegen virussen en tegen schimmels en gisten nu eenmaal minder goed werken dan de meeste medicijnen tegen bacteriën, heeft dit grote gevolgen voor de patiënt.

De meest ernstige vorm van gecombineerde afweerdefecten heet SCID (*severe combined immunodeficiency*). Dit is een heel zeldzame

Je afweer kan tegelijk te hard en te langzaam werken

ziekte die zonder behandeling leidt tot overlijden aan infecties in de eerste levensjaren. Maar ook minder ernstige gecombineerde afweerdefecten, kunnen tot een verkorte levensduur leiden.

Gecombineerde afweerdefecten komen soms voor in het kader van een syndroom. Dat betekent dat er een bredere constellatie van afwijkingen is die met elkaar te maken hebben en waarvan de afweerstoornis er één is.

Voor gecombineerde afweerdefecten is vaak brede ondersteunende behandeling nodig, met meerdere typen medicijnen, zoals dagelijks gebruik van antibiotica en antistoffen. Omdat auto-immuniteit vaak een onderdeel is van deze ziekte, is het ook nodig om afweeronderdrukkende medicijnen te geven. Daarnaast is het regelmatig nodig om cellulaire behandelingen, zoals stamceltransplantatie, uit te voeren.

Behandeling van afweerstoornissen

Afweerstoornissen zijn meestal chronische ziekten. In principe is dus levenslange ondersteuning en behandeling nodig, maar dit leidt wel tot een belangrijke verbetering in kwaliteit van leven en overleving. Daarbij heeft voorlichting over de oorzaak, behandeling en prognose van de ziekte veel waarde. Ook omdat de patiënt zelf en als het om kinderen gaat, ook ouders een belangrijke rol spelen bij het monitoren van de gezondheid en de behandeling.

De behandeling van infecties en auto-immuunverschijnselen bestaat uit regelmatige kuren met antibiotica, antischimmel- en antivirale middelen. Patiënten met auto-immuunverschijnselen krijgen daarnaast afweeronderdrukkende medicijnen om de eigen afweer tegen infecties weer te verminderen en zo de schade door auto-immuunreactie te beperken. Dit klinkt tegenstrijdig (en dat is het ook), en betekent dat er bij een persoon tegelijkertijd zowel een tekort als een ontregeling van de afweer kan zijn. Dit is echter wel de reden dat er

soms tegengesteld werkende medicijnen moeten worden gegeven.

Verder wordt alles in het werk gesteld om infecties te voorkomen (profylaxe), zoals vaccinaties en dagelijks een lage dosis antibiotica of antischimmelmedicatie. Mensen met antistofziekten krijgen in de regel antistoffen van vrijwillige donoren toegediend om het ontbrekende deel van hun afweer aan te vullen. Contact met andere mensen met ernstige besmettelijke ziekten moet wel vermeden worden.

In een enkel geval is definitieve cellulaire behandeling nodig waarbij de afweer wordt vervangen. Dat betekent dat er levende afweercellen van een donor of aangepaste eigen afweercellen toegediend worden, zoals respectievelijk bij stamceltransplantatie en gentherapie.

In de praktijk hebben mensen ook last van bijkomende problemen zoals vermoeidheid, groeiachterstand en kunnen zij niet volledig meekomen op school of werk – ook al krijgen ze inmiddels een behandeling voor hun afweerziekte. Daardoor is er een verhoogd risico op sociale isolatie. Het is vaak niet mogelijk om een afweerdefect geheel te compenseren.

Salmonella-infectie en darmkanker

■ DR. LAPO MUGHINI-GRAS EN DRS. JANNEKE DUIJSTER

MEN SCHAT dat één op de vijf gevallen van kanker wordt veroorzaakt door micro-organismen. Virussen zoals het humaan papillomavirus, de veroorzaker van baarmoederhalskanker, of de hepatitisvirussen die leverkanker kunnen aanrichten, zijn de meest bekende ziekteverwekkers die in het beloop van de infectie kanker kunnen veroorzaken. Het bewijs voor hun rol is te vinden in het genetische materiaal (DNA) dat de virussen in de kankercellen achterlaten.

Maag en galblaas

Ook bacteriën kunnen op verschillende manieren bijdragen aan de ontwikkeling van kanker. Dat kan door een chronische ontsteking te veroorzaken, door het DNA van de gastheercel te beschadigen via het uitscheiden van gifstoffen of door het

Salmonella kan binnenkort worden toegevoegd aan de lijst met bacteriën die kanker kunnen veroorzaken.



opzettelijk ontregelen van signaaloverdracht in de gastheercellen tijdens een infectie. Het bekendste voorbeeld hiervan is de bacterie *Helicobacter pylori*. Deze bacterie is niet alleen veroorzaker van maagzweren maar ook van maagkanker.

Nederlandse wetenschappers hebben ontdekt dat *Salmonella* Typhi, de veroorzaker van buiktyfus, de signaaloverdracht in gastheercellen zodanig manipuleert dat de kans op galblaaskanker toeneemt. De galblaas is een belangrijke plaats voor vermeerdering van *Salmonella*, vooral in aanwezigheid van galstenen. Dit verklaart waarom mensen met chronische buiktyfus een grote kans op galblaaskanker hebben. Tevens verklaart dat waarom galblaaskanker juist in landen als India en Pakistan, waar buiktyfus nog endemisch is, veel voorkomt en in Nederland zeer weinig.

Dikke darm

In Nederland komt infectie door andere, niet-tyfus-*Salmonella*-types echter wel veel voor, meestal in de vorm van voedselvergiftiging. In ongeveer 70% van de gevallen wordt deze infectie door *Salmonella* Typhimurium of *Salmonella* Enteritidis veroorzaakt. In muizen met genetische aanleg voor darmkanker is waargenomen dat een infectie met *Salmonella* Typhimurium dikkedarmkanker kan veroorzaken. Daarnaast hebben Amerikaanse onderzoekers specifieke stoffen in menselijke darmkankercellen aangetroffen die afkomstig blijken van *Salmonella*.

Om na te gaan of een *Salmonella*-infectie het risico op darmkanker vergroot, is gekeken of er verschil is tussen mensen met een vastgestelde *Salmonella*-infectie en mensen in de algemene bevolking. Hiervoor zijn databestanden van *Salmonella*-infecties gekoppeld aan die van het Integraal Kankercentrum Nederland dat informatie van darmkankerpatiënten bevat. De resultaten van deze studie geven een indirect bewijs dat mensen die een ernstige *Salmonella* Enteritidis-infectie

hebben gehad, een circa driemaal hogere kans hebben om darmkanker te ontwikkelen dan mensen in de algemene bevolking.

Salmonella Enteritidis, een belangrijke veroorzaker van voedselinfecties, kan dus mogelijk toegevoegd worden aan de (nog) korte lijst van bacteriën die kanker kunnen veroorzaken. Tot nu toe was dat alleen bekend voor de *Salmonella* Typhi (galblaaskanker) en *Helicobacter pylori* (maagkanker). Als toekomstige studies bevestigen dat *Salmonella* Enteritidis een rol speelt in het ontstaan van darmkanker, dan zal dat zeker leiden tot een verhoogde urgentie om *Salmonella*-infectie te voorkomen en *Salmonella* zoveel mogelijk uit de voedselketen te weren.

Waterpokken is een besmettelijke vlekjesziekte en wordt veroorzaakt door het varicellazostervirus. Waterpokken komt vooral voor bij kinderen onder de 5 jaar.

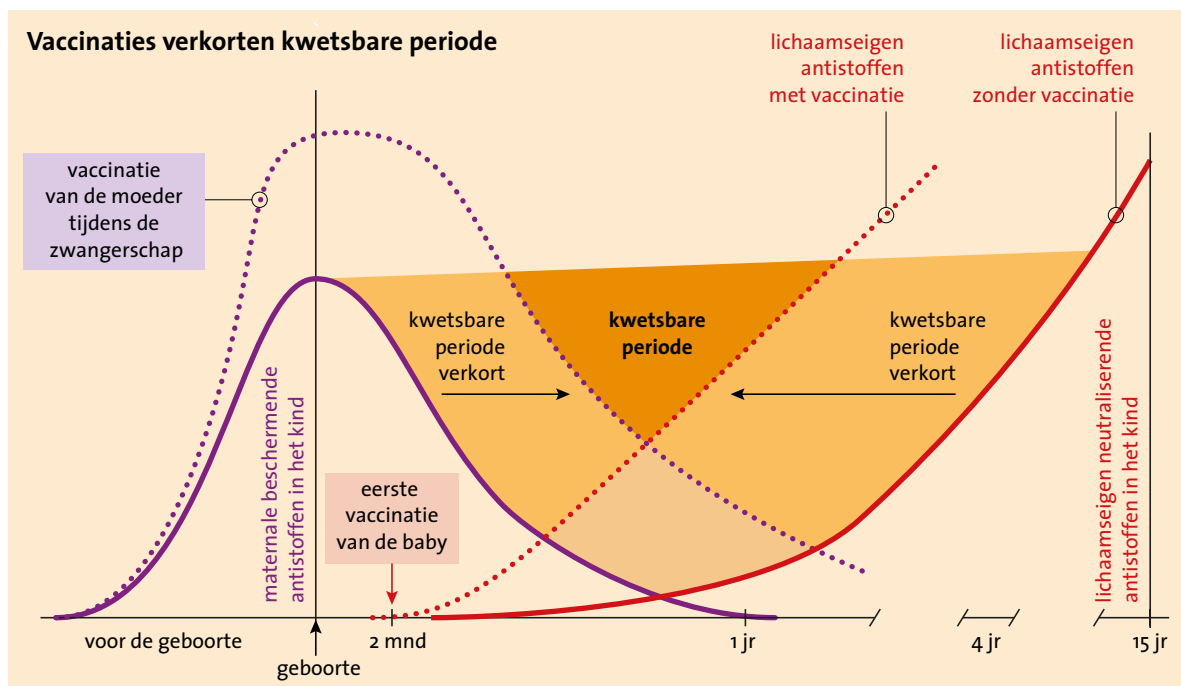
Kinderziekten

■ PROF. DR. LIEKE SANDERS

MET KINDERZIEKTEN bedoelen we heel besmettelijke infecties, waar de meeste kinderen al op jonge leeftijd mee in aanraking komen. Ze worden veroorzaakt door virussen of bacteriën die circuleren onder de bevolking. Bekende voorbeelden zijn waterpokken, de vijfde en de zesde ziekte, mazelen en hersenvliesontsteking.

Jonge kinderen zijn veel vatbaarder voor ziekten als hersenvliesontsteking, dat door verschillende ziekteverwekkers kan worden veroorzaakt. Het afweersysteem van jonge kinderen is nog niet eerder met deze ziekteverwekkers in aanraking gekomen. Daarom maken kinderen na besmetting de ziekte door en bouwen natuurlijke afweer tegen de ziekteverwekker op. Deze afweer beschermt tegen het opnieuw ziek worden bij een volgend contact. Dit herhaalde contact frist de natuurlijke immuniteit weer op en houdt de afweer op peil.





Verkorting van kwetsbare periode door antistoffen. Antistoffen worden van moeder naar kind overgedragen tijdens de zwangerschap maar na de geboorte weer afgebroken. De opbouw van de natuurlijke afweer gebeurt voor een belangrijk deel in de eerste vijf levensjaren. In die periode is een kind het meest vatbaar voor infecties (oranje vlak). Inenting zorgt voor versnelde opbouw van de afweer van het kind. Vaccineren van moeder tijdens de zwangerschap zorgt voor hogere antistoffen bij de geboorte, waardoor de baby beschermd is voorafgaand aan de eerste inenting. De kwetsbare periode wordt hierdoor veel korter.

Kindersterfte

Vroeger was de kindersterfte door kinderziekten hoog. Sinds de tweede helft van de negentiende eeuw is met het verbeteren van woonomstandigheden, hygiëne en de voedingstoestand en later met de komst van antibiotica de kindersterfte gestaag afgenomen.

Sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw worden kinderen ingeënt tegen een aantal gevaarlijke kinderziekten. De eerste inenting die werden ingevoerd waren tegen difterie, tetanus, polio en kinkhoest. Later kwamen daar mazelen, rode hond en de bof bij. Rode hond is zelf een onschuldig verlopende ziekte, maar als een zwangere hier voor het eerst mee in contact komt, kan het ongeboren kindje ernstig beschadigd raken.

Infecties met bacteriën die hersenvliesontsteking en longontsteking veroorzaken, komen het meeste voor onder de vijf jaar en vooral bij kinderen jonger dan twee jaar. De oorzaak is vaak een

bacterie die gebruik maakt van een omringend suikerkapsel om zich te verschuilen voor het afweersysteem. Jonge kinderen kunnen nog niet goed beschermende antistoffen opbouwen tegen dit suikerkapsel. Een speciaal vaccin, waarbij stukjes van het suikerkapsel zijn gekoppeld aan een eiwit, wekt ook bij jonge kinderen beschermende antistoffen op. Sinds 1993 vaccineert Nederland tegen de gekapselde Hib bacterie (*Haemophilus influenzae b*). Later zijn daar meningokokken C-vaccin en sinds 2006 een pneumokokkenvaccin bijgekomen. Er zijn meer dan 90 typen pneumokokken. Er wordt nu gevaccineerd tegen 10 van de meest voorkomende typen.

Antistoffen via moeder

Tegenwoordig komen kinderziekten waartegen wordt ingeënt vrijwel niet meer voor, tenzij iemand ongevaccineerd is, zoals zuigelingen in de eerste levensmaanden. Pasgeborenen worden het

eerste half jaar nog enigszins beschermd door antistoffen van moeder, die ze via de placenta hebben meegekregen. Ook in moedermelk zitten beschermende antistoffen.

Vaccinatie van zwangeren is een veilige en zeer effectieve manier om meer beschermende antistoffen over te dragen naar ongevaccineerde zuigelingen. Zo ligt er nu een advies om zwangeren in te enten tegen kinkhoest, een gevaarlijke ziekte voor nog ongevaccineerde baby's. Er wordt hard gewerkt aan een vaccin voor zwangeren dat zuigelingen in de eerste levensmaanden moet beschermen tegen het RS-virus dat longontsteking veroorzaakt bij baby's, en tegen infectie door groep-B-streptokokken.

Je afweer bouwt geheugen op tegen ziekte- verwekkers

De aangeboren afweer trainen

■ DRS. SIMONE MOORLAG EN PROF. DR. MIHAI NETEA

ZODRA BACTERIËN en virussen ons lichaam binnendringen, komt ons afweersysteem gelijk in actie. De basis van deze verdediging wordt gevormd door witte bloedcellen. Dit zijn als het ware de soldaten van de afweer. In ons bloed bevinden zich verschillende soorten witte bloedcellen en elke soort heeft zijn eigen specifieke taak. Op basis hiervan is het afweersysteem verdeeld in het aangeboren afweersysteem en het verworven afweersysteem. Slechts een klein deel van de infecties kan niet door fagocyten van het aangeboren afweersysteem worden opgeruimd. In deze gevallen gaan cellen van de verworven afweer, de B- en T-cellen, zich in groten getale vermenigvuldigen. De verworven afweer is heel efficiënt tegen specifieke indringers, maar reageert veel langzamer dan het aangeboren afweersysteem: het duurt minstens 1 á 2 weken voordat de B- en T-cellen zich hebben vermenigvuldigd en de afweer op volle sterkte is. Zodra de infectie is opgeruimd zijn de enorme hoeveelheden aangemaakte B- en T-cellen niet meer nodig, en de meerderheid gaat dood. Sommige B- en T-cellen blijven echter bestaan: de B-geheugencellen en T-geheugencellen. Deze cellen hebben de taak om kenmerken van de ziekteverwekker in hun geheugen op te slaan. Dankzij geheugencellen wordt de indringer bij een tweede infectie sneller herkend en onschadelijk gemaakt. Op deze eigenschap van het verworven afweersysteem zijn ook vaccinaties gebaseerd.

Geheugen van aangeboren afweersysteem

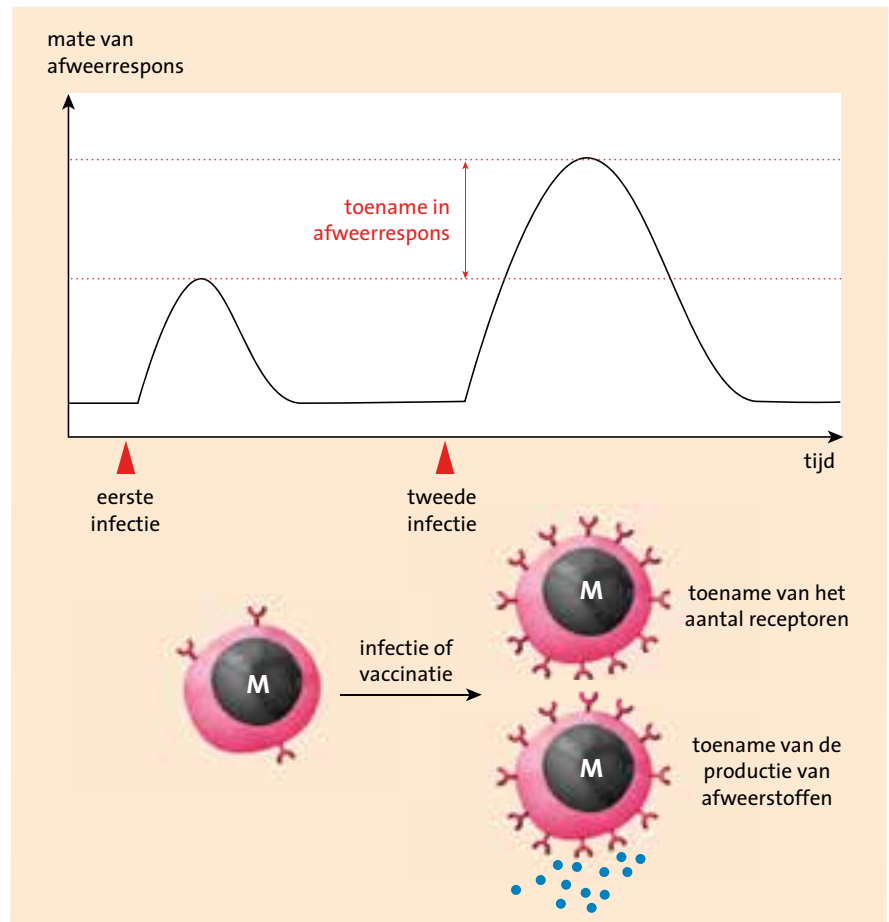
Tot voor kort werd gedacht dat alleen cellen van het verworven afweersysteem een geheugen konden opbouwen. Recent is gebleken dat ook cellen van de aangeboren afweer een dergelijke capaciteit bezitten.

Vanuit evolutionair standpunt is het ook niet logisch dat alleen het verworven afweersysteem een geheugen zou kunnen opbouwen na een infectie. Slechts zo'n 3% van alle levende organismen op aarde, namelijk de gewervelde dieren, hebben een verworven afweersysteem. Dit zou betekenen dat maar liefst 97% van alle soorten op aarde, waaronder planten en insecten, geen geheugen kan opbouwen, terwijl dit verdedigingsmechanisme duidelijk bijdraagt aan de overleving van een soort. Experimenten met planten en insecten hebben laten zien dat beide beter beschermd zijn bij een tweede infectie na het doormaken van een eerste infectie. Ook genetisch gemodificeerde muizen die geen T- of B-cellen hebben, blijken bij een nieuwe infectie een hoger overlevingspercentage te hebben als zij al eens eerder zijn aangevallen door dezelfde ziekteverwekker.

BCG: meer dan een vaccin tegen tuberculose

De grote vraag is: hoe zit het bij mensen? Heeft ons aangeboren afweersysteem ook de mogelijkheid om een geheugen op te bouwen? En wat hebben we aan deze eigenschap?

Voor het antwoord duiken we terug in de geschiedenis. Bijna 100 jaar geleden werd in Frankrijk de BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-vaccinatie tegen tuberculose ontwikkeld. Vlak na de introductie van het BCG-vaccin werd er door de Zweedse arts Carl Naeslund een opmerkelijke observatie gedaan. In de jaren voor de introductie van het BCG-vaccin overleed gemiddeld 11% van de kinderen in Zweden in hun eerste levensjaar. Na de invoering van BCG-vaccinatie zag deze arts dat dit percentage daalde naar 4%. Een afname van meer dan 50%. Deze daling kon niet verklaard worden door het verminderen van het aantal doden door tuberculose alleen, omdat het percentage jonge kinderen dat destijds aan tuberculose overleed kleiner was dan 0,5%.



Hoe kan het sterftepercentage dan zo sterk dalen? Bij nader onderzoek bleek dat na BCG-vaccinatie niet alleen tuberculose minder voorkwam, maar dat jonge kinderen ook minder vaak overleden aan andere infecties. Dit werd niet alleen in Zweden waargenomen, maar ook elders: het BCG-vaccin beschermde naast tuberculose ook tegen andere, niet aan tuberculose gerelateerde, ziekteverwekkers.

Inmiddels is bekend dat na BCG-vaccinatie de cellen van het aangeboren afweersysteem veel beter reageren tegen allerlei soorten ziekteverwekkers. Zo produceren de monocyt en

Het geheugen van het aangeboren afweersysteem, ook wel getrainde immunitet genoemd. In dit geval kan de tweede infectie ook door een andere ziekteverwekker komen (M = macrofaag).

macrofagen veel meer afweerstoffen (cytokinen) tegen andere bacteriën, virussen en schimmels. Bepaalde vaccins, en ook infecties, trainen als het ware de macrofagen en hun voorlopercellen om beter te functioneren bij een volgende infectie, ongeacht welke soort ziekteverwekker dat is. Dit niet specifieke geheugen van het aangeboren afweersysteem wordt 'getrainde immuniteit' genoemd.

Loszittend DNA

Maar hoe komt het dat deze cellen beter gaan werken? Het antwoord ligt in de manier waarop het DNA, de erfelijke code, in de celkern is opgevouwen. Deze code bevat instructies voor de productie van eiwitten. Maar om van de opgeslagen informatie in het DNA naar een eiwit te komen, moet het DNA wel afgelezen kunnen worden. Wanneer de lange molecuulketens van het DNA stevig om eiwitklosjes (histonen) gewikkeld zitten, is het moeilijk om het DNA naar eiwitten te vertalen. Maar na sommige vaccinaties en infecties blijkt het DNA in de witte bloedcellen niet meer zo strak rond de histonen te zitten. Deze veranderingen noemen we epigenetische modificaties. Door de lossere structuur van het DNA vindt de vertaling naar eiwitten bij

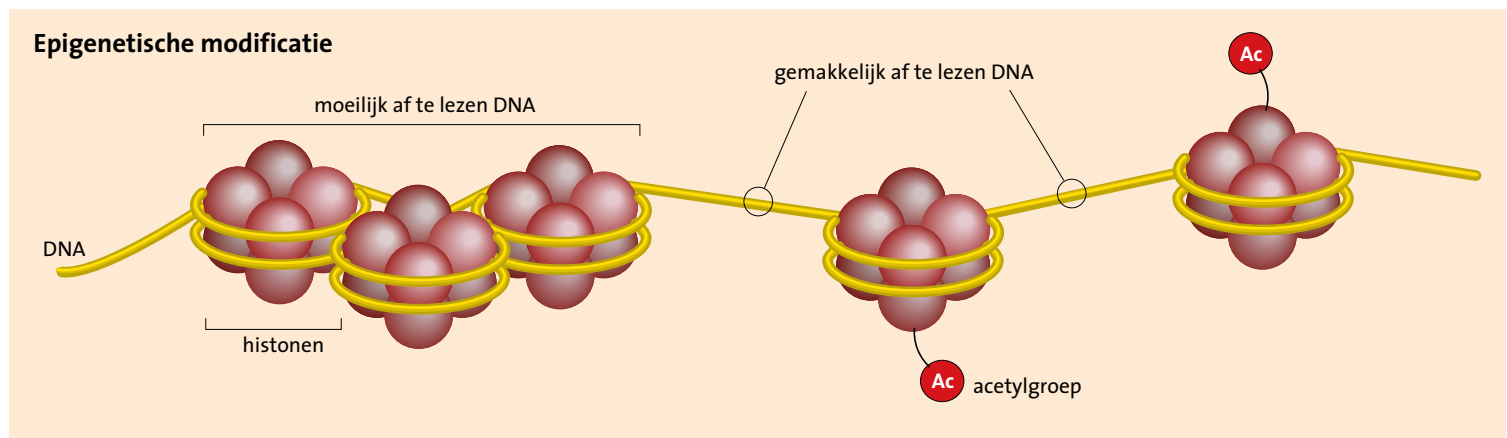
een tweede infectie makkelijker en sneller plaats. Deze versnelling zorgt ervoor dat de afweerreactie de tweede keer veel efficiënter en krachtiger verloopt.

Nadelige effecten

Het geheugen van het aangeboren afweersysteem is helaas niet alleen voordelig. Wanneer dit geheugen wordt geactiveerd zonder dat er sprake is van een infectie, kan dit een rol spelen bij het optreden van verschillende ziekten. Zo blijken naast infecties ook bepaalde vetten een geheugen in macrofagen te kunnen activeren. De verhoogde productie van ontstekingsstoffen die hierdoor ontstaat, kan tot weefselschade leiden en zo mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Daarnaast draagt de sterkere afweerreactie in sommige gevallen mogelijk bij aan de weefselschade die optreedt bij chronische ontstekingsziekten, zoals reuma en de ziekte van Crohn.

In die gevallen dat getrainde immuniteit onnodig wordt geactiveerd en bijdraagt aan een ontstekingsreactie, kan het proces geremd worden met afweeronderdrukkende middelen om zo de ziekte te behandelen.

Het aangeboren afweersysteem bouwt geheugen op door aan de histonen chemische groepen (acetyl-groepen) te koppelen, waardoor de opeenpakking van het DNA verandert. Dit noemen we epigenetische modificatie. Dat proces zorgt ervoor dat het DNA makkelijker kan worden afgelezen en afweercellen sneller in actie kunnen komen.



Het aangeboren afweersysteem werkt al direct bij de geboorte en beschermt de baby tegen ziektekiemen.



Toekomstige toepassingen

De ontdekking van getrainde immuniteit biedt daarentegen ook tal van mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins en geneesmiddelen. Vaccins kunnen bijvoorbeeld beter werken wanneer er naast de specifieke immuniteit rekening gehouden wordt met het effect van getrainde immuniteit.

Daarnaast kunnen met name jonge kinderen en ouderen, groepen die een verhoogde kans hebben op het krijgen van infecties, baat hebben bij stimulering van de getrainde immuniteit. Bovendien zijn er aanwijzingen dat het stimuleren van de getrainde immuniteit gunstig zou kunnen werken bij allergische ziekten, zoals astma. Ook biedt dit perspectief om kanker te behandelen, aangezien stimulering van het afweersysteem een belangrijke strategie is in de strijd tegen kanker.

ALLERGIE



Leven met een onzichtbare rugzak

‘DE ENE dag kon ik 10 kilometer hardlopen, een dag later nauwelijks traplopen. Er was duidelijk iets mis.” Toen ze vijf jaar geleden astma kreeg, verloor Esther van Apeldoorn (48) bovendien haar tijdelijke baan als projectleider in de zorg.

De impact was meteen groot: “Het eerste jaar bleek nodig om te ontdekken wat er precies aan de hand was, en het tweede jaar ging op aan het zoeken naar een nieuwe balans voor mezelf. Ik werk nu, enkele uren naast mijn WIA-uitkering (Wet werk en inkomen naar arbeidsvermogen), als zelfstandig health & life coach. Ik ben gespecialiseerd in het begeleiden van mensen met een chronische ziekte, bij het wegvallen van partner of naaste, en het verlies van baan en gezondheid.”

Zij doet dat bij voorkeur buitenshuis, in de natuur: “Binnen word ik sneller benauwd door huisstofmijt terwijl natuur,

frisse lucht en bewegen positief werken op longklachten.”

Immuuntherapie via pillen

Een longarts in het HagaZiekenhuis in Den Haag stelde de diagnose. “Eerst behandelde zij mij met ontstekingsremmers en luchtwegverwijders. In oktober vorig jaar kwam er iets nieuws op de markt: immuuntherapie in pilvorm. Eerst kreeg ik die in de vorm van injecties; die maakten mij echter doodziek. De pillen bevatten een iets lagere dosis per keer, waardoor ik ze beter verdragen kan. Ik moet anderhalf jaar lang een tablet per dag slikken. Dat is pittig door de bijwerkingen. Maar het is voor het ‘goede doel’, want mijn eigen gezondheid.”

“Onze maatschappij is weinig ontvankelijk voor mensen met astma. In het algemeen ziet men de aandoening als niet-ernstig, werkgevers hebben geen besef van de impact ervan, en zelfs bedrijfsartsen onderschatten het probleem. In eerste instantie

hield ik mijn kortademigheid ook verborgen, maar daarmee blijft begrip voor de aandoening buiten bereik.”

Acceptatie, ook van hulp

Wat haar vooral steekt, is dat astma niet op de lijst van chronische aandoeningen staat, “in tegenstelling tot COPD. Dat maakt dat mensen met astma niet alle behandelingen vergoed krijgen en de buitenwereld je aandoening soms bagatelliseert.”

“Acceptatie, dat is de eerste stap. Dat gaat je helpen je grenzen te bewaken en daardoor krijg je een betere kwaliteit van leven.”

“Iedere ziektebeleving, ieder ziekteverhaal, is anders. Ik merk echter dat het voor sommige patiënten wel erg lastig is de eigen ervaring te ontstijgen, terwijl je juist kunt leren van de ervaringen van anderen.”

Haar advies derhalve: “Accepteer hulp! Als ik mijzelf als voorbeeld mag opvoeren, ik weet – als coach – heel goed

hoe het moet, toch had ik hulp nodig. Binnen de afdeling maatschappelijk werk van het HagaZiekenhuis hebben ze hiervoor voortreffelijke mensen en programma's. Iedereen kan zich hiervoor vrijwillig melden. Weinig mensen pakken dit aan. Ik wel. Je moet als het ware leren om van buiten naar jezelf te kijken."

Leefstijlbegeleiding

Speciale belangstelling heeft zij voor de psychosociale component en stress: "Ik ben ervan overtuigd dat een chronisch zieke gebaat is bij psychosociale en leefstijlbegeleiding, inclusief het leren omgaan met stress. Want het eigen gedrag veranderen is voor mensen vaak heel lastig, maar is waardevoller dan welke medicatie ook, met al die soms nare bijwerkingen."

Astma heeft haar leven beïnvloed door het verlies van werk, de bijkomende financiële problemen en de extra kosten van ziek-zijn. "Ook zijn mijn hobby's

en sociale leven aangetast: niet langer meer hardlopen wat mij fysieke en mentale ontspanning gaf. Ik spreek minder vaak met mensen af vanwege mijn beperkte energie. Daarnaast heb ik meer last van mensenmassa's; die vermijd ik dus vanwege de kans op een verkoudheid die mij letterlijk meteen zou platleggen."

Buiten werken

"Astma dwong mij mijn toekomst opnieuw te gaan vormgeven, met de (on)mogelijkheden die ik nu heb. Zo schuifel je, via acceptatie, langzaam richting te gaan kijken wat je wél kan en hoe je je eigen energie en ziekte positief kunt beïnvloeden. Daarom ben ik bijvoorbeeld buiten gaan coachen. Het heeft mij geholpen om meer te genieten van de kleine dingen, van liefde en samenzijn met mijn kinderen en vriend."

"Je beweegt door het leven met een onzichtbare rugzak op. Elke stap die je zet, zet je met

een extra hoeveelheid bagage bij je. Die rugzak raakt nimmer leeg. Je gaat ook meer in stappen denken dan in een hele wandeling. Als ik deze stap zet, kan ik dan ook de volgende stap zetten, of doe ik die morgen?"

4 Als je afweer te sterk reageert: allergie

In Nederland komt allergie veel voor. Naar schatting heeft ongeveer 30% van de Nederlanders last van één of meerdere allergieën. Allergie is een verzamelnaam voor aandoeningen waarbij het afweersysteem heftig reageert op stoffen uit de omgeving. De stof die tot een dergelijke reactie leidt wordt allergeen genoemd. Dit zijn bijna altijd eiwitten. Er zijn allergenen die je kunt inademen, zoals huisstofmijt en boom- en graspollen. Dat leidt tot ziekten als hooikoorts of allergisch astma. Allergenen die met het voedsel binnenkomen, zoals koemelk en pinda's, kunnen tot voedselallergie leiden. Ook zijn er allergenen zoals nikkel en parfumstoffen, waarop de huid reageert met een eczeemreactie. Andere allergenen zijn gif van wespen en bijen en medicijnen, zoals benzylpenicilline. Die leiden tot lokale of meer algemene reacties.

Astma

■ PROF. DR. ANNEKE TEN BRINKE

ASTMA IS een chronische longaandoening met een behoorlijke invloed op de individuele gezondheid en op de jaarlijkse zorgkosten. Van de 4,5 miljoen chronische zieken in Nederland hebben naar schatting ruim een half miljoen mensen astma. Het aantal nieuwe patiënten met astma stijgt wereldwijd en is in Nederland in de periode van 1990-2015 verdubbeld.

Over de oorzaak van de stijging wordt nog steeds gediscussieerd. Waarschijnlijk ligt een deel van

de verklaring in een toegenomen bewustzijn van astma bij patiënten en artsen. Maar ook factoren als veranderingen in leefomgeving, toenemende welvaart met westerse leefstijl en het minder vaak doormaken van infecties lijken een rol te spelen. In het algemeen lijkt een genetische aanleg in combinatie met blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren ten grondslag te liggen aan het ontwikkelen van astma.

Prikkelbaar

Kenmerkend voor astma is een ontstekingsproces in de luchtwegen dat samengaat met een verhoogde prikkelbaarheid en vernauwing van de luchtwegen.

Eenvoudig gezegd, iemand met astma heeft gevoelige 'ontstoken' luchtwegen die abnormaal overgevoelig reageren op een scala aan prikkels. Zo'n prikkel veroorzaakt een aantal reacties. Allereerst trekken de spiertjes rondom de luchtwegwand samen waardoor de luchtwegen nauwer worden. Tegelijkertijd volgt er een ontstekingsreactie in de slijmvliezen, de binnenbekleding van de luchtwegen, waardoor deze opzwellen en meer vocht en slijm produceren. Deze reacties versterken elkaar en maken de luchtwegen nauwer en prikkelbaarder waardoor ademen moeilijker wordt en de bekende astmasymptomen ontstaan, zoals kortademigheid, druk op de borst, piepende ademhaling en hoesten. De basisbehandeling van astma richt zich dan ook met name op deze twee processen en bestaat uit luchtwegverwijdende en ontstekingsremmende medicatie, bij voorkeur toegediend via inhalers.

Allergisch astma

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat niet alle vormen van astma op dezelfde manier ontstaan en behandeld moeten worden. Veruit de bekendste vorm is allergisch astma. Allergisch astma begint meestal op kinderleeftijd en gaat vaak gepaard met eczeem, oogklachten (jeuk en tranende ogen) en neusklachten (onder andere loopneus en niezen). Er is een duidelijke erfelijke aanleg. Zo is het risico op het krijgen van allergisch astma ruim twee keer zo hoog voor kinderen van ouders die beide astma of allergie hebben vergeleken met kinderen van twee niet allergische ouders.

Bij mensen met allergisch astma reageert het afweersysteem overmatig op onschuldige prikkels, zoals stuifmeelkorrels, uitwerpselen van huisstofmijt, huidschilfers van dieren of schimmelsporten. Door de afweerreactie op deze lichaamsvreemde stoffen, allergenen, kunnen zij benauwd worden of piepend adem gaan halen. De klachten kunnen binnen 30 minuten optreden (vroegere reactie), maar er kan ook 8-12 uur overheen gaan (late

reactie) voordat de allergische reactie optreedt. Dit maakt het vaak moeilijk om de exacte oorzaak van de allergische reactie te ontdekken.

Allergische reacties

Na inademing komt het allergeen op de slijmvliezen van de luchtwegen terecht. Het wordt daar opgepikt door een antigeen-presenterende cel, de bewaker van de luchtwegen. Bij mensen met een allergische aanleg gaat het dan fout, want deze cel ziet het op zich onschadelijke allergeen aan voor een gevaarlijke indringer en slaat alarm. Via T-cellen, de boodschappercellen, worden B-cellen geactiveerd tot het maken van een effectief wapen, de IgE-antistoffen. Deze IgE-antistoffen hechten zich langdurig aan mestcellen, die gevuld zijn met krachtige ontstekingsstoffen zoals histamine en cytokines. Daarmee is de eerste sensibilisatiefase afgerond. Het afweersysteem staat op scherp en de persoon in kwestie is vanaf nu 'gevoelig' voor dit allergeen.

Wanneer nu hetzelfde allergeen opnieuw binnenkomt, zal het zich binden aan deze IgE-antistoffen (op mestcellen), die specifiek zijn gemaakt voor dit allergeen en dit allergeen dus meteen herkennen. Er volgt een snelle reactie waarin de mestcellen hun inhoud uitstoten. De vrijgekomen stoffen veroorzaken vernauwing van de luchtwegen, zwelling van het slijmvlies en toename van slijmvorming. Dit geeft de snel optredende benauwdheid en piepende ademhaling (vroegere allergische reactie) na blootstelling. Bij een deel van de mensen ontstaan na 8-12 uur (opnieuw) klachten ten gevolge van een late allergische reactie. Hierbij worden onder andere eosinofiele ontstekingscellen (een type witte bloedcel) aangetrokken door de eerder uitgescheiden cytokines. Deze eosinofiele ontstekingsreactie en de cytokines die hierbij betrokken zijn (interleukine (IL)-5, IL-4 en IL-13) worden van groot belang geacht bij het chronische ontstekingsproces in de astmatische luchtwegen.





Huidallergietest. De specialist brengt druppeltjes met allergeen op de huid aan en kijkt of er een reactie optreedt om zo te bepalen welke stof de overgevoeligheid veroorzaakt.

Diagnostiek en behandeling

Om allergisch astma vast te stellen, onderzoekt de arts het bloed op de hoeveelheid eosinofiele afweercellen en de aanwezigheid van IgE-antistoffen tegen bepaalde allergenen. Een andere manier om sensibilisatie voor allergenen te testen is de huidpriktest. Hierbij wordt een druppel allergeen houdende vloeistof op de huid aangebracht en doorgeprikt met een operatiemesje. Na een kwartier is een eventuele reactie zichtbaar.

Zodra de diagnose allergisch astma is gesteld, is de eerste aanbeveling om contact met de betreffende allergenen zo veel mogelijk te vermijden. In het geval van een allergie voor haren van dieren is dit in het algemeen beter uitvoerbaar dan bij allergieën voor huisstofmijt of pollen.

De basisbehandeling van allergisch astma is luchtwegverwijdende en ontstekingsremmende medicatie aangevuld met antihistaminica, neussprays, oogdruppels of immunotherapie. Antihistaminica blokkeren de werking van histamine, de stof die vooral verantwoordelijk is voor de acute klachten. Om neus- en oogklachten afdoende te bestrijden, worden de antihistaminica vaak gecombineerd met een neusspray of oogdruppels.

Een aantal mensen komt in aanmerking voor immunotherapie. Dit is een behandeling van 3 tot 5 jaar waarbij allergische patiënten met injecties met oplopende concentraties van extracten van de allergische stof minder gevoelig wordt gemaakt voor het betreffende allergeen. De behandeling is erop gericht het eigen afweersysteem zo te beïnvloeden dat de allergie afneemt.

Immunotherapie wordt het meest toegepast bij huisstofmijt- of pollenallergie, waarbij pollenallergie momenteel ook veilig thuis behandeld kan worden met smelttabletten in plaats van injecties onder dokterstoezicht. Immunotherapie kan uit veiligheidsoverwegingen niet gegeven worden aan mensen met ernstig astma. Lees meer over immunotherapie in het artikel van prof. dr. Edward Knol.

Behandeling met biologicals

Mensen met ernstig astma die ondanks uitgebreide astmamedicatie veel klachten en astma-aanvallen houden waren jarenlang aangewezen op de ontstekingsremmer prednison. Prednison moet dagelijks worden ingenomen en kent veel nare bijwerkingen. Gelukkig zijn er nu alternatieven, die biologicals worden genoemd. Biologicals zijn geneesmiddelen die bestaan uit natuurlijke of synthetische eiwitten die heel specifieke afweersstoffen, zoals antistoffen of cytokines, uitschakelen en zo het ziekteproces beïnvloeden.

Sinds 2003 is de eerste biological, een middel met anti-IgE-antistoffen, voor allergisch astma beschikbaar. Deze synthetische antistoffen binden zich aan de vrije IgE-antistoffen in het bloed waardoor deze zich niet meer kunnen binden aan de mestcellen. De mestcellen worden daardoor niet geactiveerd en er komen geen ontstekingsstoffen vrij. Op deze manier wordt de allergische reactie geblokkeerd. Behandeling met dit anti-IgE is voor veel mensen werkzaam gebleken in het verminderen van ernstige astma aanvallen en het verbeteren van de kwaliteit van leven.

Andere biologicals, die ieder een specifieke stap in het ontstekingsproces van astma blokkeren, zijn recent op de markt gekomen (anti-IL5) of worden de komende jaren verwacht (anti-IL4/IL13). De uitdaging is om voor elke ernstig astmapatiënt helder te krijgen welke stap het ontstekingsproces aanjaagt om zo de juiste biological in te zetten. Voortschrijdend inzicht in het afweersysteem en de verschillende ontstekingsprocessen zullen hopelijk bijdragen aan een verder verbeteren van de uitkomsten voor de verschillende subgroepen van astmapatiënten.

Allergie en immunotherapie

■ PROF. DR. EDWARD KNOL

ALLERGIE IS een verkeerde afweerreactie op een op zich relatief onschuldige prikkel zoals koemelk, grasspollen en kattenhaar. De afweerreactie leidt tot de vorming van de antistof van het type IgE, dat aan het allergeen en aan de receptoren op mestcellen en basofielen kan binden.

De mestcellen bevinden zich met name in de weefsels die in contact staan met de buitenwereld, zoals de slijmvliezen van de longen en de huid. Basofielen zitten in het bloed en kunnen zich bij een allergische prikkel makkelijk naar de geprikkelde organen bewegen. Zowel in de mestcel als basofiel zitten ontstekingsstoffen opgeslagen in korrels (granulen), zoals histamine dat verantwoordelijk is voor typische allergische verschijnselen als niesaanvallen, tranende ogen, piepende ademhaling en eczeem.

De Y-vormige IgE-antistoffen binden met één kant aan de mestcel of basofiel, zodat het deel van de antistof dat het allergeen herkent naar buiten steekt. Wanneer nu een allergeenmolecuul bindt aan minimaal twee IgE-moleculen geeft dit een activeringssignaal naar de mestcel of basofiel die daarop de ontstekingsstoffen uitstoot.

Toename allergieën

Al sinds de jaren '80 van de vorige eeuw neemt allergie in de bevolking toe. Volgens de hygiënehypothese is dit eigenlijk al sinds de industriële revolutie aan de gang en wordt dit veroorzaakt door omgevingsfactoren, zoals afname van blootstelling aan ziekteverwekkers en hun producten, door verbeterde hygiëne en voedselbereiding. Alhoewel over de toenamesnelheid van allergie in die tijd nog niet veel bekend is, gaat de toename vanaf ongeveer 1970 meetbaar zeer snel: een ver-

dubbeling van het aantal allergieën iedere 10-15 jaar. Op dit moment heeft zo'n 50% van de jongvolwassenen in Nederland een verhoogd IgE voor één van de vijf meest voorkomende allergenen: huisstofmijt, grasspollen, berkepollen, katten- en hondenharen. Deze sterke toename lijkt nu te stabiliseren.

De precieze oorzaak van de toename van allergie is nog niet duidelijk. Er zijn wel een aantal situaties bekend waarin minder allergie voorkomt zoals het opgroeien op een ouderwetse boerderij, waarbij blootstelling aan bacteriële stoffen en consumptie van onbehandelde melk belangrijke factoren lijken te zijn. Of het verblijf in een crèche in plaats van alleen thuis. Ook de laatstgeborene in een gezin met meerdere kinderen heeft de minste kans op allergie. Dat vaccinatie en antibioticagebruik belangrijke factoren zijn die allergie bevorderen, iets waarover verschillende media hebben bericht, daarvoor bestaat echter geen wetenschappelijk bewijs.

Symptoomverlichting

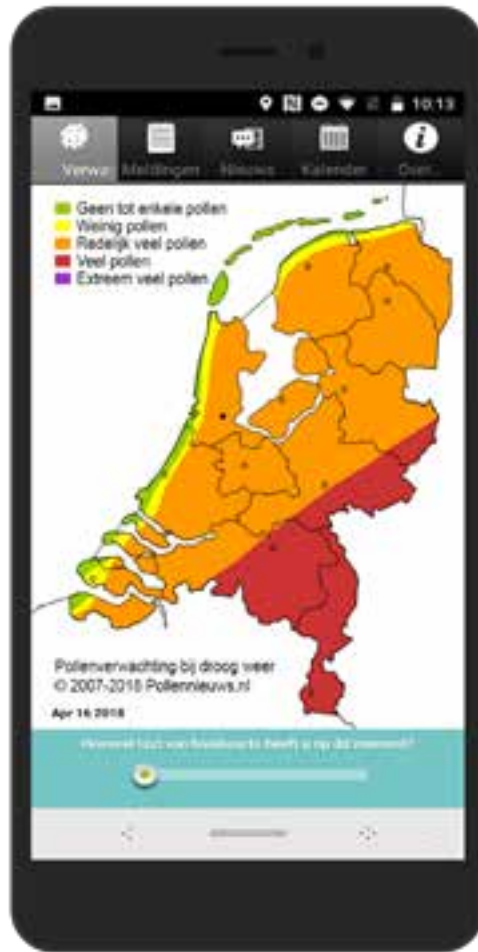
De meeste behandelingen voor allergie bestaan uit het verlichten van de symptomen. Middelen hiervoor zijn bijvoorbeeld antihistaminica die veel bij hooikoorts (allergische rinitis) worden gebruikt en luchtwegverwijders die verlichting geven bij allergisch astma. Daarnaast worden ontstekingsremmers ingezet. Dit zijn vooral corticosteroïden die via een crème bij constitutioneel eczeem of een inhaler bij allergisch astma, lokaal worden toegediend. Deze behandelingen helpen vaak wel, maar doen niets aan de onderliggende oorzaak en blijven daarom continu nodig.

Immunotherapie

Een behandeling die wel een genezend effect lijkt te hebben is immunotherapie. Dit effect duurt minimaal 5 jaar. Het is nog niet duidelijk hoelang na deze vijf jaar de therapie blijft beschermen.

Steeds
meer mensen
krijgen
allergische
klachten

Ook daar is een app voor. Mensen die gevoelig zijn voor pollen kunnen op pollennieuws.nl kijken naar de pollenverwachting. Deze is gebaseerd op pollentellingen en de weersverwachting.



Door een immunotherapie wordt het afweersysteem als het ware heropgevoed. Dit gebeurt door in toenemende hoeveelheden het allergeen, waarvoor men allergisch is, toe te dienen. De behandeling duurt meestal jaren. Het succes is afhankelijk van het soort allergie; bij insectenallergie is het effect meer dan 95%, bij pollenallergie meer dan 85%, maar bij huisstofmijt net boven de 50%. Dit succespercentage lijkt samen te hangen met de frequentie van natuurlijke belasting, een wespensteek krijg je misschien eens of enkele keren in je leven, pollenblootstelling is

seizoensafhankelijk, maar blootstelling aan huisstofmijt gebeurt dagelijks.

De standaardbehandeling bestaat uit maandelijks injecties. Hiervoor is steeds een bezoek aan de arts noodzakelijk. Sinds kort zijn er voor een aantal allergenen druppels of pillen beschikbaar die via de mond dagelijks kunnen worden genomen. Verder wordt momenteel getest of bepaalde allergenen via een pleister kunnen worden toegediend.

Verminderen van hoeveelheid IgE

Een succesvolle immunotherapie grijpt op verschillende manier in op het afweersysteem. Allereerst worden de T-helpercellen die B-cellen activeren geremd en ontstaan er meer T-helpercellen die de vorming van IgE kunnen remmen en meer regulerende T-cellen. Dit leidt na een aantal jaren tot een verlaging van de hoeveelheid IgE specifiek voor het allergeen waarmee wordt behandeld. De allergiesymptomen verminderen al eerder. Dit komt waarschijnlijk door het aanmaken van IgG- en IgG4-type-antistoffen die aan het allergeen binden en zo voorkomen dat de allergenen binden aan het IgE op de mastcellen en basofielen en ze niet meer kunnen activeren. Daarbij wordt het cytokine interleukine-10 geproduceerd dat verschillende cellen remt die actief zijn in de allergie en tevens de productie van IgG4 stimuleert.

Er zijn belangrijke nieuwe ontwikkelingen in de immunotherapie van allergie die nog verder onderzocht moeten worden. Zo worden er afweersurende stoffen toegevoegd die versneld leiden tot een afname van IgE bij een toename van IgG4 en IL-10. Ook worden er verschillende methoden ontwikkeld om ook bij voedselallergieën immunotherapie te kunnen toepassen.

Insectenallergie

■ DR. HANNEKE OUDE ELBERINK

ER ZIJN meer dan 6 miljoen soorten insecten, maar slechts enkele soorten zoeken mensen op en kunnen steken en bijten. Insecten die mensen bijten zijn bijvoorbeeld de steekmuggen en dazen. De vrouwtjes hebben bloed nodig voor de aanmaak van hun eitjes. Tijdens hun bloedmaaltijd spuiten ze via hun speeksel stoffen in de huid die de bloedstolling remmen, en dat geeft een ontstekingsreactie zoals roodheid en zwelling.

Stekende bijen, hommels en wespen

Vooraf bekend door hun steken zijn de sociaal levende bijen, hommels en wespen. Hun angel is verbonden met een gifzakje dat bij het steken samentrekt en zo gif in de huid spuit. Dit gif bevat verschillende eiwitten, die pijn, zwelling en jeuk kunnen veroorzaken maar ook forse allergische reacties.

In Nederland worden we van deze drie het meest gestoken door wespen, meestal rond eind augustus wanneer de wespennesten de maximale omvang bereikt hebben. De taak voor de werksters zit erop en ze trekken de wijde wespwereld in. Deze volwassen wespen leven vooral van zoetigheid, laten zich niet gauw hun eten afnemen en prikken snel. De bruinzwart gekleurde honingbij steekt meestal pas als zij gestoord wordt bij het zoeken naar voedsel, of wanneer iemand te dicht bij de kolonie komt. De meer harige en bollere hommel steekt in de vrije natuur vrijwel niet, tenzij iemand erbovenop gaat staan of zitten. Wel worden vaak allergische reacties gezien bij kwekers die gebruik maken van hommels voor het bestuiven van tomaten en paprikabloemen.



Jongen gebruikt zijn epipen direct nadat hij gestoken is.



Opzwellen en pijn

De pijn na een steek is te verlichten door azijn of ammonia op de steek te deppen. Het gif van een bij is zuur en te neutraliseren met het basische ammonia. Het gif van een wesp is daarentegen juist basisch en te neutraliseren met azijnzuur.

Bij veel mensen ontstaat in de loop van de dag een zwelling die soms heel fors kan worden, zo kan een arm helemaal opzwellen na een steek in de hand. Deze reacties worden ook wel *large locals* genoemd, en ontstaan bij 20% van de mensen die gestoken worden. De *large local* is geen echte allergische (IgE-gemedieerde) reactie, maar een soort vertraagde (T-cel-gemedieerde) overgevoeligheidsreactie op het gif. De klachten zijn te verminderen door een ijsblokje op de steekplek te leggen. Ze zijn vaak te voorkomen door direct na de steek ontstekingsremmers (corticosteroiden) op de plek te smeren. Het is overigens een fabel dat juist mensen die eerder een *large local* hebben gehad, de volgende keer een levensbedreigende reactie zullen krijgen.

Echte allergie

Wanneer iemand last krijgt van klachten over het hele lichaam, zoals overal jeuk en galbulten, buikkrampen, braken en diarree, een dichtgeknepen keel of een astma-aanval, dan gaat het om een echte allergische (IgE-gemedieerde) reactie. Mensen kunnen zelfs in shock raken en overlijden, maar die kans is gelukkig bijzonder klein. Dit risico is het grootst bij mensen met een onderliggende aandoening zoals mastocytose, een ziekte met verhoogd aantal mestcellen door een mutatie in de groeifactor-receptor (de zogenaamde c-kit receptor) van mestcellen. Ofschoon dit een zeer zeldzame aandoening is, wordt deze bij meer dan 20% van de mensen met een shockreactie na een insectensteek gevonden. Er zijn dan niet alleen meer mestcellen dan normaal, maar ze zijn bovendien zeer gevoelig voor prikkels en schei-

den snel hun alarmstoffen zoals histamine af (degranuleren).

Patiënten die een IgE-gemedieerde allergische reactie hebben gehad, hebben wel een verhoogde kans op een ernstige reactie bij een volgende steek. Het risico is afhankelijk van de eerdere ernst en varieert van 20% bij iemand die alleen galbulten heeft gehad, tot 70% bij iemand die in shock is geraakt. Bij patiënten met mastocytose is het risico zelfs 100%.

Een echte allergische reactie wordt behandeld met adrenaline, antihistaminica en corticosteroiden. Mensen die al eerder een echte allergische reactie hebben gehad, moeten zelf een adrenalinepen (EpiPen[®], Jext[®], of Emerade[®]) bij zich hebben om direct te kunnen reageren.

Allergische reacties zijn te voorkomen met immunotherapie met het oorzakelijke insectengif (lees meer over immunotherapie in het artikel van prof. dr. Edward Knol op pg. 50). Dit is een zeer effectieve behandeling waarbij men ongevoelig wordt gemaakt door in oplopende dosis het insectengif te injecteren in het lichaam.

Aspirinepapje

Sinds 1980 beveelt het Australische vergiftigingen-informatiecentrum van New South Wales aan om na een insectenbeet een papje gemaakt van aspirine op de huid te smeren. Het is waarschijnlijk iets uit de oude doos. Je komt het ook tegen op Nederlandse websites (omaweetraad.nl, mens-en-gezondheid.infonu.nl, www.ouder-senzo.nl). Het zou de zwelling en pijn na een insectenbeet verminderen. Maar de werkzame component van Aspirine, acetylsalicylzuur, is in oplos-sing erg hydrofiel. Dat wil zeggen dat het goed in water oplost en niet in vet. De stof wordt dus nauwelijks vanuit een papje opgenomen in de huid en kan eigenlijk niet veel doen.

Dat was waarschijnlijk ook de reden voor artsen van het Children's Hospi-tal in Westmead (Australië) om hier een gerandomiseerd onderzoek naar te doen.

Dat onderzoek werd uitgevoerd in 2003 bij twee groepen mensen. De ene groep legde alleen ijsklontjes op de huid na een bijen- of wespensteek. De andere groep bracht naast ijs ook een aspirinepapje aan op de huid. De uitkomst was opvallend. De groep die alleen ijs aanbracht had minder last van de steek dan de groep die ook een papje smeerde.

De vermeende pijnstillende en zwel-lingslinkende werking van een aspiri-nepapje berust dus op een fabel.



AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Positief blijven

DOMINIKA ADAMCZYK (22) studeert International Tourism Management in Breda. Dat heeft zo zijn reden. Op haar twaalfde kreeg ze juveniele reumatoïde artritis oftewel jeugdreuma. Ongeveer 1 op de duizend kinderen overkomt het. “Ik stond voor de spiegel een beetje gek te doen. Gewoon een beetje dollen. Toen merkte ik dat ik mijn linkerarm niet helemaal kon strekken. Zo raar.”

Oude-mensen-ziekte?

Schamper: “Het laat zich raden wat de huisarts zei: ‘Ik weet het ook niet’. Het zou een vol jaar duren voordat men in het Leids Universitair Medisch Centrum de diagnose stelde, nadat ze een stukje weefsel uit mijn arm hadden onderzocht.”

Een dagboek over de aandoening hield ze niet bij “omdat ik daar het liefst niet aan herinnerd wilde worden. Weet je, ik heb nimmer beseft dat je als kind reuma kon krijgen. Ik bedoel:

het is toch een oude-mensen-ziekte? Dat de aandoening best bijzonder is, merkte ik toen ik veel later op mijn werk voor het eerst iemand anders met jeugdreuma ontmoette.” Ze werkt in de horeca als bijbaantje, “en dat betekent dat ik op sommige dagen een vol dienblad met drankjes niet kan tillen. Sommigen begrijpen dat niet, maar als ik het uitleg, kunnen de meesten er begrip voor opbrengen.”

Beide armen

“Reuma gaat verder dan gewoon een ontsteking van je botten, de gevolgen openbaren zich op meer plekken. Ik doe graag fitness, vooral hardlopen of buikspieroefeningen, maar nooit aan krachttraining of aan het roeiapparaat omdat die mijn armen te veel belasten. Op de website van het Reumafonds las ik dat zwemmen goed zou zijn. Dat is, in mijn geval, niet helemaal waar want je moet met je armen toch de massa van het water opzij drukken. De dagen

erna heb ik dan veel last van mijn armen. Dus zwemmen doe ik niet vaak.” Met knipoog: “Ik ben nu ook echt te oud voor het pierenbadje.”

“Mijn moeder deed ooit mee aan een project in een ziekenhuis. Daar kwam ze in aanraking met jonge mensen met zeer ernstig jeugdreuma. Ik heb het nu in beide armen, waarbij de rechterarm minder last geeft dan de linker. Dat het allemaal nog veel ernstiger had kunnen uitpakken, is toch een vorm van troost. Dat helpt heus wel. In ieder geval een beetje. Verder probeer ik er positief tegenover te staan, om niet te verzanden in negativisme. Dat helpt geen moer en dat past ook niet bij mij.”

Hoop en angst

Ze is geboren in cultuurstad Wrocław in het westen van Polen, de historische hoofdstad van Silezië. De band met haar ouders en haar hele familie is zeer innig. “Helaas ben ik enig kind, maar dat had wel het

voordeel dat mijn moeder al haar liefde in mij heeft geïnvesteerd. Natuurlijk schrokken mijn ouders bij het horen van de diagnose. Maar ze helpen mij met alle kleine dingen die soms lastig zijn, zoals het kammen van mijn haar of het aantrekken van een trui. Van mijn Poolse grootmoeder hoorde ik naderhand dat ook zij in haar jeugd jaren aan reuma leed. Bij haar ging het vanzelf over rond haar 20ste. Ik hoop dat mij hetzelfde overkomt.”

“Wat de toekomst daadwerkelijk zal brengen weet ik natuurlijk niet. Ik probeer daar zo weinig mogelijk aan te denken. Af en toe duikt angst op, niet alleen de vrees dat het misschien erger wordt maar vooral als ik denk aan mogelijke kinderen. Moet ik dat wel willen? Want misschien erfde de aandoening dan over.”

Wie ziek wordt, komt terecht in een tredmolen van emoties. “Naast schrik en angst is er ook soms verdriet. Daar moet ik voor oppassen, want verdriet kan een mens lamleggen.”

“Anderhalf jaar lang kreeg ik diclofenac, een pijnstillertje, en methotrexaat, een reumaremmertje. Die pillen werkten echter niet goed bij mij en om die reden ben ik overgestapt op wekelijkse injectie van methotrexaat vlak onder de huid. Dat bevalt uitstekend.”

Stilte van de Sahara

Zij is dol op het lezen van “realistische boeken” en mode. Daarbij is ze niet in één stijl te vangen: “Ik kleed me de ene dag sportief en de andere keer weer heel netjes met bijvoorbeeld hakken en een trenchcoat. In de zomer hou ik juist van een girly stijl, dus veel meisjesachtige jurkjes en rokjes in uiteenlopende kleuren.”

Ze is vooral dol op reizen, vandaar haar studiekeuze. “De mooiste reis was naar Marokko. We vlogen op Fez en gingen van daaruit met de taxi naar de Sahara, een reis van 4 tot 5 uur. Daar was het zo wonderbaarlijk mooi en vooral stil. Nergens

heb ik de diepte van stilte beter ervaren dan daar. Een stilte die blijvend is, en daardoor aan betekenis wint.”

Als je afweer eigen lichaamscellen aanvalt: auto-immuniteit

Het afweersysteem zorgt ervoor dat ziekteverwekkers zoals virussen, bacteriën en schimmels worden opgespoord en vernietigd. Normaal gesproken eindigt een ontsteking zodra de ziekteverwekker is opgeruimd. De afweercellen sterven dan af of verlaten de plaats waar de ziekteverwekker aanwezig was, zodat het beschadigde weefsel weer kan herstellen. Wanneer het afweersysteem zich vergist en zich tegen het eigen lichaam keert, is er sprake van auto-immuniteit. Het afweersysteem herkent een onderdeel van het menselijk lichaam als lichaamsvreemd en valt dit aan. Omdat lichaamseigen weefsel niet opgeruimd kan worden zoals bij ziekteverwekkers, blijft de afweerreactie bestaan en wordt de ontsteking niet beëindigd. Hierdoor ontstaat een chronische ontsteking.

Reuma

■ DR. MARIEKE BAX EN PROF. DR. RENÉ TOES

BIJNA TWEE miljoen mensen in Nederland lijden aan een vorm van reuma. Dit treft niet alleen ouderen. Maar liefst 60% van de mensen met reuma is jonger dan 65 jaar. Reuma is een verzamelnaam voor meer dan honderd verschillende aandoeningen van het houdings- en bewegingsapparaat.

Bij veel vormen van reuma worden de gewrichten aangetast, maar ook de spieren en pezen kunnen worden beschadigd door de ziekte. Ook kan onherstelbare schade aan hart, longen of darmen

ontstaan, wat levensbedreigend kan zijn. Reuma is op te delen in een aantal categorieën:

- slijtagereuma (artrose)
- ontstekingsreuma, bijvoorbeeld reumatoïde artritis en jeugdreuma
- systeem- en bindweefselziekten, bijvoorbeeld sclerodermie
- wekedelenreuma, zoals fibromyalgie
- aandoeningen van de botten, zoals de ziekte van Paget

Ontstekingsreuma

Ontstekingsreuma is een verzamelnaam voor reumatische aandoeningen met langdurige of chronische ontsteking van het gewrichtsslijmvlies

(synovium). Hierdoor zwelt het slijmvlies op en kan het vocht niet goed weg, wat pijn en stijfheid van het gewricht veroorzaakt. Uiteindelijk kan door de ontsteking het kraakbeen en zelfs het bot beschadigd raken.

Van de 420.000 mensen met ontstekingsreuma lijden 210.000 personen aan reumatoïde artritis. Reumatoïde artritis treft vooral de kleine gewrichten van de armen en benen, zoals de gewrichten in de pols, handen en voeten. Karakteristiek voor beginnende reumatoïde artritis is een ontsteking van meerdere gewrichten die zowel links als rechts aanwezig is in dezelfde (symmetrische) gewrichtsgroep. De oorzaak van reumatoïde artritis is grotendeels onbekend. Wel zijn er een aantal factoren bekend die een rol spelen bij het ontstaan, zoals genetische aanleg. Ter vergelijking: de kans op het ontstaan van reumatoïde artritis is bij familiair voorkomen 3 tot 5% en bij niet-familiair voorkomen 0,7 tot 1,5%.

Vernietiging eigen weefsel

Reumatoïde artritis is een veel voorkomende auto-immuunziekte waarbij het afweersysteem een onderdeel van het gewricht ziet als schadelijk.

Het afweersysteem probeert het gewricht ‘uit te schakelen’, wat leidt tot chronische ontsteking van de gewrichten. Welk onderdeel van het gewricht aangevallen wordt, en of dit bij alle mensen met reumatoïde artritis op dezelfde manier gebeurt, is nog niet precies bekend.

De ontdekking van auto-antistoffen specifiek voor reumatoïde artritis heeft wel licht geworpen op het aangrijpingspunt van het verstoorde afweersysteem. De meeste mensen hebben specifieke auto-antistoffen in hun bloed, zoals ACPA (*anti-citrullinated protein antibodies*). Deze auto-antistoffen zijn gericht tegen lichaamseigen eiwitten die een kleine verandering hebben ondergaan waardoor deze eiwitten worden aangevallen door het afweersysteem. De ontdekking van ACPA en de eiwitten waar ze tegen gericht zijn, gaf niet alleen een beter begrip van de ziekte, maar heeft ook geleid tot betere diagnostiek en ziekte-herkenning.

Effectieve therapieën

De vooruitzichten van reumatoïde artritis verbeteren aanzienlijk als men zo vroeg mogelijk wordt behandeld. Hoe eerder men met therapie begint, hoe minder de gewrichten blijvend beschadigen

Ontstekingsreuma treedt vooral op in de gewrichten.

Artrose

Met 1,1 miljoen mensen in Nederland (cijfers 2010) is artrose de meest voorkomende vorm van reuma. Artrose is geen auto-immuunziekte zoals ontstekingsreuma. Artrose komt voornamelijk voor in de gewrichten van de handen, knieën, schouders, nek en heupen. In het gewricht van patiënten gaat de kwaliteit van het kraakbeen, dat nodig is om het

gewricht soepel te laten bewegen, langzaam achteruit en wordt het zachter en dunner. Hierdoor kan het bot onder het kraakbeen vervormen en ontstaan er aan de rand van het gewricht knobbels (osteofyten). Ook de gewrichtsvloeistof, de ‘smeerolie’ in het gewricht, vermindert. Door slijtage van zowel het gewrichtskraakbeen, uitgroei van knobbels en een vermindering van de vloeistof

in de gewrichten kunnen botten over elkaar gaan schuren, wat veel pijn veroorzaakt. Artrose kan gepaard gaan met ontstekingen. Dan vormt zich vocht in het gewricht en wordt het warm, dik en stijf. Artrose is een chronische ziekte die de neiging heeft langzaam steeds erger te worden en die niet uit zichzelf over gaat.



door de ontsteking. De behandeling start vaak met klassieke middelen die de ontsteking remmen: de DMARD's (*disease modifying antirheumatic drugs*), zoals methotrexaat. Als DMARD's onvoldoende werken kan een biologisch medicijn (biological) voorgeschreven worden. Omdat biologicals net als DMARD's het afweersysteem remmen, kunnen bijwerkingen optreden, zoals een grotere gevoeligheid voor een infectie.

Door onderzoek naar nieuwe therapieën om de auto-immuunreactie onder controle te houden, komen er steeds meer behandelmogelijkheden bij. Onlangs hebben de 'Jak-remmers' hun intrede gedaan in de kliniek. Jak-remmers verminderen de signalen die nodig zijn om afweercellen te activeren. Hierdoor wordt het overactieve afweersysteem van mensen met reumatoïde artritis afgeremd en vermindert de ontsteking van gewrichten.

Genezen of voorkomen

Ondanks dat de afgelopen tien jaar enorm veel is bereikt, kan reumatoïde artritis meestal niet worden genezen en moet men vaak levenslang medicatie gebruiken. Wanneer de behandeling wordt gestopt, vlamt de ziekte vaak weer op en gaat de ontsteking en destructie van de gewrichten verder. De volgende uitdaging is daarom om de ziekte te genezen of te voorkomen.

ACPA zijn tot nu toe de meest specifieke en gevoelige auto-antistoffen die gevonden zijn in het bloed bij het merendeel van de mensen met reumatoïde artritis. Nu blijkt dat ACPA jaren voordat er tekenen van de ziekte zijn, al aantoonbaar is in het bloed. Relatief kort voor het ontstaan van ziekte rijpt de auto-antistofreactie uit, waardoor er meer en meer verschillende auto-antistoffen ontstaan. Onderzoekers denken nu dat deze verbreding van de auto-immuunreactie direct bijdraagt aan het ontstaan van ziekte. Waardoor de auto-antistofreactie ontstaat of zich uitbreidt is nog niet bekend. Met verder onderzoek hiernaar hoopt men

een specifieke behandeling te vinden die alleen de ziekmakende afweercellen aanpakt en de gezonde afweercellen met rust laat.

Voorspellen beloop

Doordat steeds beter bekend is wanneer de auto-immuunreactie zich ontwikkelt, nog voordat de gewrichtsklachten optreden, groeien ook de mogelijkheden voor onderzoek naar preventie van reumatoïde artritis. We weten steeds beter welke ‘at risk’-patiënten een grote kans hebben (meer dan 80%) op het ontwikkelen van reumatoïde artritis. Hierdoor komt voor het eerst de mogelijkheid in zicht om de ontwikkeling van de auto-immuunreactie in risicopatiënten preventief bij te sturen en daarmee wellicht het ontstaan van een chronische auto-immuunziekte te voorkomen.

Het blokkeren van ontstekingsbevorderende eiwitten helpt tegen psoriasis

Biologicals voor psoriasis

■ DR. HOK BING THIO

DE TWEE meest voorkomende ontstekingsziekten van de huid zijn psoriasis vulgaris en constitutioneel eczeem. In beide gevallen betreft het een erfelijk bepaalde chronische aandoening, waarbij het afweersysteem de eigen huid aanvalt. Bij psoriasis treden vaak ook nagelafwijkingen op en gewrichtsklachten, constitutioneel eczeem gaat vaak samen met astma en hooikoorts (zie het hoofdstuk over allergie vanaf pagina 47).

Voor psoriasis vulgaris, dat in Nederland bij 2% van de bevolking op alle leeftijden voorkomt, zijn er vele behandelingen voor handen: verschillende zalven en crèmes, lichtbehandelingen (UV-B of Psoraleen-UV-A), verschillende tabletten en meerdere biologicals. De allereerste biological voor psoriasis was infliximab die via een injectie in de ader werd toegediend. Infliximab remt de werking van het ontstekingsbevorderend eiwit tumornecrosefactor-alfa (TNF-*alfa*).

Er zijn meerdere ontstekingsbevorderende eiwitten betrokken bij het ontstaan en het verloop van deze hinderlijke rode schilferende ziekte. Het is dan ook niet verwonderlijk dat na de introductie van infliximab in december 2006 al gauw andere biologicals werden geregistreerd. Niet alleen TNF-*alfa*, maar ook interleukine-12 (IL-12), interleukine-17 (IL-17) en interleukine-23 (IL-23) zijn min of meer ontstekingsbevorderend aangezien zij functioneren als aanvalssignalen voor het afweersysteem. Door het blokkeren van deze eiwitten zal een aanval geremd worden en treedt een verbetering van de psoriasis vulgaris op.

Al deze biologicals, op infliximab na, worden onderhuids aangebracht. De injecties zijn bij sommige biologicals eenmaal per week nodig en bij andere eenmaal per drie maanden. Om te kunnen



Psoriasis is een hinderlijke rode wit-schilferende ziekte die ongeveer 2% van de westerse bevolking treft.

starten met deze medicijnen moet men vrij zijn van hiv, hepatitis B, hepatitis C en (latente) tuberculose. Dit omdat de aangrijpingspunten van de biologicals een belangrijke rol spelen in de afweer tegen deze infectieziekten. Bij het gebruik van deze biologicals vindt eenmaal in de 3 tot 6 maanden controle plaats op bijwerkingen, zoals lokale reactie op de injectieplek of bovenste luchtweginfecties. Verder is er kans op infecties en kanker, aangezien deze geneesmiddelen het afweersysteem remmen en daardoor ook de controle op het ontstaan van ontspoorde, beginnende kankercellen.

Ook voor constitutioneel eczeem is sinds kort een biological beschikbaar. Deze biological gaat de werking van interleukine-4 (IL-4) tegen.

Vervolg aanpak

Naast de biologicals, die voornamelijk bestaande ontstekingsfactoren neutraliseren, zijn er voor psoriasis ook andere nieuwe dure geneesmiddelen op de markt gekomen, zoals apremilast.

Dit geneesmiddel remt selectief het enzym PDE-4 in de overgeactiveerde cellen, waardoor het vertaalproces van de afweerreactie verandert en de ontsteking in de huid wordt geremd. Dit geneesmiddel is interessant omdat het ook goed werkt tegen de jeuk die bij psoriasis kan optreden.

Voor alle biologicals voor psoriasis en eczeem geldt dat zij vergeleken met de andere medicijnen, zeer snel effectief zijn en relatief weinig bijwerkingen hebben. Het is nog de vraag hoe de behandeling voortgezet moet worden wanneer het weer goed gaat met de huid. Moet dan de sterkte of het aantal injecties verminderen, óf kan er geheel worden gestopt en pas weer gestart als de plekken terugkomen?

De biologicals vallen in Nederland onder de dure geneesmiddelen regelgeving. Na verloop van tijd zal het patent op het geneesmiddel verlopen. Er kunnen dan vergelijkbare, maar goedkopere biologicals, de zogenaamde biosimilars, op de markt komen die in principe even goed werken als het oorspronkelijke product.

Ontsteking van de bloedvaten

■ PROF. DR. MARTIN VAN HAGEN

VASCULITIS IS een ontsteking van de bloedvaten waarbij de witte bloedcellen de bloedvatwand aantasten. Deze auto-immuunziekte geeft in het begin algemene klachten zoals koorts, gewichtsverlies, spierpijn, gewrichtspijn en nachtzweeten. De verdere symptomen zijn afhankelijk van de aangedane organen. Meestal is de oorzaak niet bekend zoals in het geval van primaire vasculitis. Vasculitis kan ook veroorzaakt worden door een infectie, medicijnen of als complicatie voorkomen bij een ontstekingsziekte zoals reuma (secundaire vasculitis). Er bestaan meerdere karakteristieke ziektebeelden die zijn gebaseerd op vasculitis. Deze worden meestal ingedeeld op basis van de grootte van de ontstoken bloedvaten namelijk: klein, middelgroot en grote bloedvaten-vasculitis.

Door de ontsteking verliest de bloedvatwand zijn structuur. Dit kan leiden tot een bloedvat-

Indeling van de primaire vasculitis-ziektebeelden

Grote bloedvaten	Middelgrote bloedvaten	Kleine bloedvaten
• Arteritis temporalis • Ziekte van Takayasu	• Polyarteriitis nodosa • Ziekte van Kawasaki	• GPA, Granulomatose met polyangiitis • EGPA, Eosinofiele Granulomatose met polyangiitis • MPA, Microscopische polyangiitis

vernauwing waardoor stroomafwaarts een zuurstoftekort (weefsel-ischemie) ontstaat en mogelijk weefsel afsterft (infarct) in het aangedane orgaan. Ook kan een bloeding optreden door verzwakking van de bloedvatwand. Om te bepalen of er sprake is van vasculitis wordt een stukje weefsel weggenomen (biopsie) en meestal een röntgenonderzoek verricht. Ook kan de aanwezigheid van autoantistoffen in het bloed gericht tegen de eigen witte bloedcellen (de ANCA-test) wijzen op vasculitis.

De behandeling is afhankelijk van het type vasculitis en bestaat voornamelijk uit onderdrukking van de ontsteking met afweeronderdrukkende middelen, zoals corticosteroïden (prednison), chemotherapeutica en de nieuwere biologicals zoals bijvoorbeeld rituximab en tocilizumab die respectievelijk B-cellen onderdrukken of de werking van interleukine-6 blokkeren. Door de ontwikkeling van vele nieuwe biologicals en andere medicijnen met een specifiek aangrijpingspunt in het afweersysteem, zullen er in de toekomst waarschijnlijk nieuwe meer gerichte behandelingen komen.

Auto-inflammatoire en auto-immuunziekten: wat is het verschil?

Afweerziekten kunnen zich uiten als auto-immuunziekten waarbij een deel van het verworven afweersysteem (B-cellen, T-cellen) zich tegen het eigen lichaam keert. Er is een groep ziekten die daarop lijkt, dit zijn de zogenaamde auto-inflammatoire ziekten. Bij deze ziekten wordt niet het verworven deel van de afweer, maar het aangeboren deel van de afweer actief. Het richt zich niet tegen een specifiek deel van het lichaam,

maar zorgt wel voor koorts en andere algemene ontstekingsverschijnselen. Auto-immuunziekten zijn chronisch en gaan dus meestal niet over. Auto-inflammatoire ziekten kunnen langdurig zijn zoals de ziekte van Crohn in de darmen, maar kunnen zich ook openbaren als aanvallen van koorts die in de regel enkele uren tot dagen duren. Dit laatste noemt men het periodieke koortssyndroom.

Periodieke koortsaanvallen

■ PROF. DR. MARTIN VAN HAGEN

BIJ HET ontstaan van auto-immuunziekten zijn de T-cellen en B-cellen van het verworven afweersysteem actief betrokken. Dit is het deel van het afweersysteem dat een leerproces moet ondergaan en een geheugen moet opbouwen, maar daarbij in de fout gaat. Het andere deel van het afweersysteem, het aangeboren afweersysteem, reageert direct op ziekteverwekkers. Maar ook dat kan misgaan.

Inflammasomen

De afweercellen van het aangeboren afweersysteem hebben een herkenningssysteem (gebaseerd op receptoren) om binnendringende bacteriën en virussen te herkennen. Deze receptoren worden *inflammasomen* genoemd. Wanneer zo'n inflammasoom wordt geactiveerd zal de afweercel ontstekingsstoffen (interleukinen) gaan produceren om de gehele lichaamsafweer op een hoger niveau te

zetten. Dit leidt onder andere tot koorts. Wanneer het inflammasoom overreageert, wat meestal komt door een genetische verandering, zal dit bij de persoon in kwestie leiden tot regelmatige koortsaanvallen. Deze zeldzame ziekten worden daarom ook wel periodieke koortssyndromen genoemd. Familiaire mediterrane koorts (FMF) is hiervan een van de meest bekende.

Mensen met een bepaald type koortssyndroom vertonen meestal een kenmerkend koortsbe-
loop en hebben ook vaak huidafwijkingen en gewrichtsontstekingen. Tijdens de koortsaanval is in het bloed een verhoogde ontstekingsactiviteit te meten, zoals stijging van de bloedbezinking en stijging van de ontstekingsstof C-reactief proteïne (CRP). Op basis van de ziekteverschijnselen en ontstekingsactiviteit in bloed wordt de diagnose gesteld, veelal aangevuld met genetisch onderzoek.

Ontstekingsremmers

Er zijn verschillende koortssyndromen, officieel erfelijke systemische auto-inflammatoire ziekten. De behandeling richt zich op de remming van de ontsteking. Van oudsher wordt bijvoorbeeld de ontstekingsremmer colchicine gebruikt bij de behandeling van FMF. Dit doet de aanvallen sterk verminderen.

Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van biologicals die de ontstekingsstof interleukine-1 (IL-1) blokkeren. De vorming van deze stof speelt een centrale rol bij de koortssyndromen en deze middelen blijken zeer effectief. Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat behalve bij ontstekingsziekten ook bij andere ziekten, zoals diabetes type 2 en hartinfarct, auto-inflammatie een rol speelt. Mogelijk wordt in de toekomst, ook hier, remming van de auto-inflammatie in de behandeling betrokken.

Ziekten met een auto-inflammatoire component

Erfelijke auto-inflammatoire ziekten (Periodieke koortssyndromen)	Ontstekingsziekten met een auto-inflammatoire component	'Gewone' ziekten met een auto-inflammatoire component
• FMF: familiale mediterrane koorts • CAPS (cryopyrin-associated periodic syndromes) • MKD/HIDS (mevalonate kinase deficiency / hyperimmunoglobulin D syndrome) • PAPA-syndroom (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) • Majeed syndroom • DIRA (tekort aan IL-1 receptor antagonist)	• Jeugdreuma • Ziekte van Still bij volwassenen • Ziekte van Bechterew/ spondylarthropathie • CRMO, chronische recidiverende multifocale osteomyelitis • Schnitzler's syndroom • Ziekte van Behçet • PFAPA-syndroom (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) • SAPHO (synovitis, acne, pustulose, hyperostose en ostitis)	• Jicht, pseudojicht • Diabetes type 2 • Hartinfarct



AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Niets is vanzelfsprekend

DE VADER van Tessa van de Berg (40) had al een bang vermoeden. Enkele dagen voordat de diagnose helder werd, gaf hij haar een boek met een handgeschreven opdracht: 'Ik hoop dat alles goed komt.' Zijn hoop bleek ijdel.

Veelbelovende carrière

Tessa is een vrouw in wie het meisje nooit is uitgegumd. Blond, goedlachs, sproetenkopje. Ze hoorde twaalf jaar geleden de diagnose Multiple Sclerose (MS). Net als haar vader herkende haar huisarts de voortekenen: doffe plekken op haar huid, moeheid, een wankel pas, tintelingen en een soort elektriciteitsschokken door haar lijf als ze haar kin naar haar borst bewoog. "Een afspraak bij de neuroloog stond al gepland, toen ik voor de laatste keer met mijn collega's van de radiostage wilde gaan lunchen. Ik had net een leuke baan gekregen, mijn journalistieke carrière zou veelbelovend

beginnen. Ik stond bovenaan de trap naar het mediarestaurant en kon die trap niet aflopen. Mijn benen wilden niet meer. Mijn spieren deden het wel, maar het was alsof mijn benen niet meer luisterden naar mijn hersenen. Terwijl ik die ochtend nota bene op mijn racefiets naar mijn stage was gegaan."

Rupsje-nooitgenoeg

Een chronische aandoening beïnvloedt de omgeving: "Voordat ik MS kreeg had ik wat psychische problemen, dus mijn vrienden waren door de wol geverfd. Alleen de échte vrienden bleven daardoor over. Gelukkig, want die heb je nodig, MS heb je niet alleen. Een ziekte kost helaas oude vriendschappen, je verandert immers." Haar denken maakt een scherpe wending. "Maar het levert je ook veel op. Ik was 28 toen ik MS kreeg, en iedereen was druk bezig met de opbouw van een carrière en dergelijke. Als een rupsje-nooitgenoeg ging ook ik alsmat weer

dóór. Ik wilde meer, verder, wilder, gekker. De ziekte confronteerde mij op brute wijze met deze beperkte invulling van het leven. Maakt zo'n gehaast leven een mens gelukkiger? Ik heb zo mijn bedenkingen."

Kleine dingen koesteren

MS heeft mij geleerd wat écht belangrijk is. Niets is meer vanzelfsprekend. Je moet keuzes maken. Uit noodzaak. Dus ook kiezen voor wat je gelukkig maakt, waar je blij van wordt. Daar steek je energie in, niet in bijzaken. Ik hou van een groots uitdagend leven maar ik kan gelukkig ook de kleine dingen koesteren; 'mijn geluk op de vierkante centimeter'. Zoals de plantjes in mijn postzegeltuin, een toevallige ontmoeting. Ik kan die momenten, meer dan voorheen, voelen en beleven. Het leven zijn gangetje laten gaan, vind ik zo zonde."

Als alleenstaande vrouw sudert in haar "het verlangen naar tederheid. Maar wat zoek ik in

een partner? Veiligheid? Zorg? Zekerheid? Nee, ook spanning, lichtheid en uitdaging. Ook als ik me daarmee dingen op de hals haal die ik niet blijk aan te kunnen. Ik mag het toch proberen? Bijstellen kan altijd nog. Maar het is voor een partner moeilijk laveren tussen die uitersten van willen en kunnen.”

Leven van dag tot dag

Tessa is ambassadeur van Stichting MS Research en columnist en blogger over MS. Taal en leven kunnen niet zonder metaforen. Zonder aarzeling formuleert ze haar metafoor voor MS: “Het is een grillige, onvoorspelbare en venijnige vrouw. Een vrouw die je moet koesteren en vertroetelen om haar tevreden te houden.”

“De grootste teleurstellingen in het leven komen voort uit hoge verwachtingen. MS werkt niet volgens patronen of verwachtingen. Ik leer om deze te temperen. Ik leef van dag tot dag en iedere dag is een verrassing: wat kan ik wel, wat kan ik

niet? Te plannen valt er niets, mijn planning is gemaakt van elastiek.”

Toch wist ze een grote jeugd-droom te verwezenlijken:

“Fietsen van thuis naar de top van de Mont Ventoux. Een hallucinerende en bijna spirituele ervaring.”

MS veroordeelt de patiënt tot een “leven op de korte baan”.

“Grijp het leven als het heet is”, aldus Tessa’s motto. Bij MS gaat de countdown gestaag en stapsgewijs. En dat allemaal doordat de energiecentrale ontregeld is. Tessa: “Er hapert iets, er komt een kink in de kabel, enkele stoppen slaan door en er ontstaan kortsluitingen.”

Filosoof in spe

Opvallend is de groei die Tessa met haar ziekte doormaakt, van er niet over willen praten tot lezingen en presentaties geven om begrip rondom MS te creëren: “Je kan niet altijd aan de buitentkant zien wat er aan de hand is.” Na vallen en opstaan en over

grenzen gaan, weet Tessa haar glinsterende levenslust inmiddels te koppelen aan beheersing en een vorm van sereniteit. Een chronische ziekte is meer dan louter droefheid van het lichaam en maakt van ieder mens een filosoof in spé. Haar wijsheid: “Je kunt álles als je je maar aanpast. Mijn geluk is het vermogen mij te kunnen aanpassen.”

De vele gezichten van multiple sclerose

■ DR. JOEP KILLESTEIN

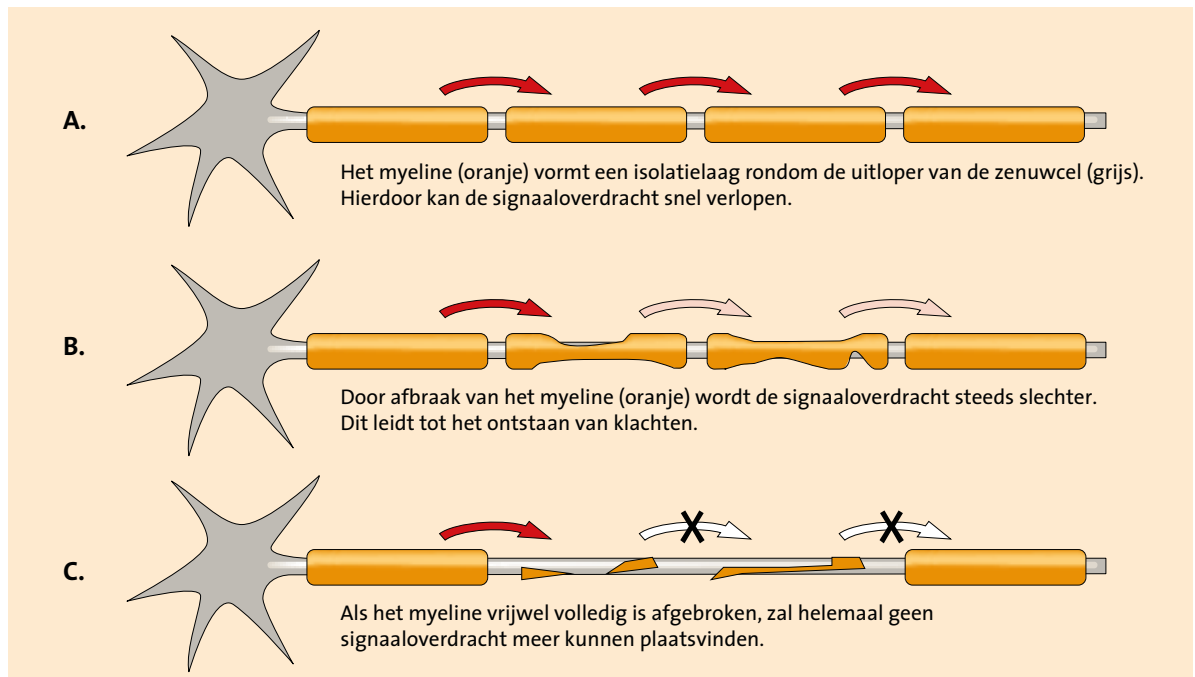
WAT IS multiple sclerose? Het antwoord hangt af van wie je de vraag stelt. Voor de patiënt is het een ziekte die met grote onzekerheid gepaard gaat. Welke uitval gaat mij treffen en wanneer? Kan ik blijven lopen, zien, voelen en werken? Kan ik voor mijn kinderen blijven zorgen? Voor de neuroloog gelden twijfels: wat kan ik vertellen over de prognose? Moet ik een behandeling adviseren? Voorzichtig beginnen of juist vroeg een meer risicovolle harde klap uitdelen? Ook voor de patholoog is er nog veel onduidelijk, al is er geen discussie dat multiple sclerose (MS) zich kenmerkt door schade aan het weefsel van de hersenen en het ruggenmerg. Dit is het gevolg van een complex en

dynamisch samenspel tussen het afweersysteem, zenuwcellen (neuronen), steuncellen (gliacellen), zenuwuitlopers (axonen) en de myelineschede, het omhulsel van de uitlopers.

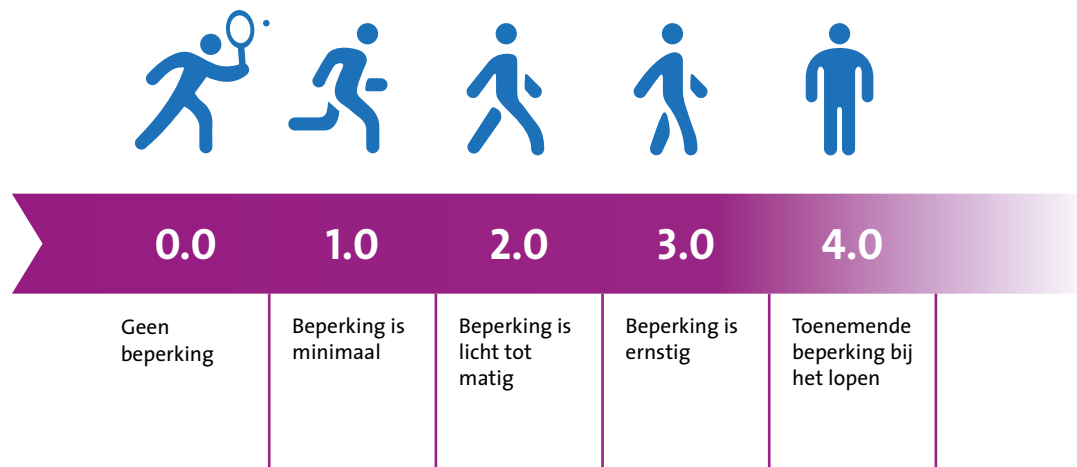
Geen spierziekte

Wellicht omdat mensen met MS vaak moeite hebben met bewegen, denkt het algemene publiek verrassend vaak dat het om een spierziekte gaat in plaats van een aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS), wat de relatieve onbekendheid met de ziekte onderstreept.

De (neuro-)immunoloog kijkt naar de rol van het afweersysteem. MS wordt beschouwd als een auto-immuunziekte. Het myeline wordt 'aangevallen' door myeline-reactieve T-cellen, die het CZS binnendringen en een cascade aan ontstekingsreacties opwekken. Dit resulteert uiteindelijk in verhardingen (plaques) in het aangedane zenuwweefsel. Vandaar de naam multiple sclerose.



Met de EDSS schaal (Expanded Disability Status Scale) worden de beperkingen die ontstaan door multiple sclerose vastgesteld. Hoe hoger de score, hoe ernstiger de lichamelijke achteruitgang.



rose: harde (=sclero) plekken op meerdere plaatsen (multiple).

Effectieve geneesmiddelen die selectief aangrijpen op afweercellen en het binnendringen van witte bloedcellen in het CZS tegengaan, hebben de grote rol van het afweersysteem bij MS ziekteactiviteit bevestigd. Maar er mag dan wel meer inzicht zijn in het ontstaan van de ziekte, dat neemt niet weg dat een deel van patiënten geleidelijk achteruit blijft gaan, ook als de ontsteking meetbaar succesvol wordt onderdrukt. We begrijpen dus nog lang niet alles.

Permanente uitval

Ziekteactiviteit bij MS kenmerkt zich door verlies aan zenuwcellen en -uitlopers, myeline-afbraak en verandering van de ondersteunende gliacellen. Vooral verlies aan zenuwcellen en -uitlopers (neurodegeneratie) is belangrijk omdat het uiteindelijk kan leiden tot permanente neurologische uitval, onder meer van motoriek, gevoel, cognitieve functies, zicht, blaasfunctie of spraak. Van zowel het aangeboren als verworven afweersysteem, zoals microglia, macrofagen, B- en T-cellen, wordt aangenomen dat ze een rol spelen in de ontwikkeling van MS.

Ook is er meer inzicht in de rol van genetische,

omgevings- (vitamine D-tekort) en leefstijlfactoren (roken, obesitas) bij het ontstaan van de ziekte. Waarbij voorlopig voor de omgevingsfactoren een grotere rol lijkt weggelegd dan voor genetische aanleg.

Aanpak van T- en B-cellen

De meeste behandelingen zijn gericht op het veranderen of zelfs uitschakelen van T-celfuncties. Voor de betrokkenheid van B-cellen was vooralsnog veel minder aandacht. Maar de laatste tijd staat ook de rol van B-cel auto-immuniteit bij de ontwikkeling van MS flink in de belangstelling.

B-cellen komen in relatief lage aantallen voor in het CZS, vooral rondom de bloedvaten en in de vroeg actieve ontstekingshaarden. Daarnaast worden samenklontering van B-cellen gezien in de hersenvliezen, met name rondom de hersenschors. Betrokkenheid van B-cellen bij MS volgt ook uit de aanmaak van antistoffen binnen het CZS, zich uitend in een verhoging van IgG-concentratie in de vloeistof die het ruggenmerg en de hersenen omringt.

Er zijn momenteel meer dan 12 geneesmiddelen op de markt die het afweersysteem beïnvloeden en zo het ziekteproces afremmen. Momenteel gaat veel aandacht uit naar middelen (onder meer



ocrelizumab en rituximab) die gericht B-cellen met hoge effectiviteit uit het bloed halen, maar er is nog onduidelijkheid over de veiligheid op de lange termijn. Omdat deze middelen alle B-cellen aanpakken, zonder onderscheid te maken, is vaak een verlaagd antistofgehalte en daarmee een verhoogde gevoeligheid voor infecties met gekapselde micro-organismen een gevolg (zie ook het artikel over afweerstoornissen op pagina 33).

De afgelopen jaren is er enorme vooruitgang geboekt in het bestrijden van ontstekingsreacties. MS is tegenwoordig in de meerderheid der gevallen rustig te houden voor lange tijd, mits een behandeling tijdig is gestart. Dat wil zeggen geen nieuwe oplevingen, geen nieuwe ontstekingshaarden en minder blijvende uitvalsverschijnselen na een niet goed herstelde opleving van MS-klachten.

Effectiviteit en bijwerkingen

Er is een opvallend verband tussen de effectiviteit, de bijwerkingen en de risico's van de verschillende middelen. De hoog-effectieve middelen zoals bijvoorbeeld natalizumab en alemtuzumab geven risico's op specifieke opportunistische infecties. Vooral in het geval van natalizumab komt infectie van de hersenen met het JC-virus (John Cunningham virus) voor waar mensen zonder afweeron-

derdrukking niet vatbaar voor zijn. Natalizumab blokkeert de aanhechting van witte bloedcellen aan de bloed-hersenbarrière en voorkomt dat ontstekingscellen in het CZS doordringen. Alemtuzumab bindt aan het CD52-eiwit op de oppervlakte van veel witte bloedcellen (leukocyten) en veroorzaakt een verlaging van vrijwel alle T- en B-cellen. Naast de vatbaarheid voor infecties zien we bij alemtuzumab vooral ook andere auto-immuunfenomenen, zoals schildklierontsteking in ongeveer de helft der gevallen.

Ondanks de vorderingen binnen het MS-onderzoeksveld, blijven veel fundamentele vragen nog onbeantwoord, bijvoorbeeld over oorzaak en gevoeligheid voor de ziekte. Verder blijft het een grote uitdaging om zenuwafbraak te begrijpen bij patiënten bij wie ontstekingen nauwelijks meespelen of adequaat worden onderdrukt.

Ook bij het op maat behandelen valt nog veel winst te halen. De ziekte kent vele vormen en patiënten reageren uiteenlopend op de verschillende middelen. Het beter voorspellen of vroeger herkennen van reactie op therapie is cruciaal. Daarnaast is er grote behoefte aan het vinden van strategieën die herstel (remyelinisatie) bevorderen.

AFWEER IN DE DARM



De dromenwisselaar

DOKTER WORDEN is al zo lang mijn droom. Vanaf mijn jeugdjaren”, aldus Laurence Walhout (27). Hij is student geneeskunde aan het Erasmus MC in Rotterdam en doet daarnaast een bachelor filosofie. “Die droom kreeg een extra stimulans toen een kinder-MDL-arts op mijn 15^e de ziekte van Crohn vaststelde. Ik had de bekende symptomen: vermoeidheid, sterk afvallen, buikpijn en diarree.” Hij legt uit: “De ziekte van Crohn valt samen met colitis ulcerosa onder de noemer Inflammatory Bowel Disease (IBD), de meest gebruikte benaming voor chronische ontstekingen van het maag-darmkanaal. Crohn komt meestal voor in het laatste gedeelte van de dunne darm of in de dikke darm. De ontsteking kan zich langzaam uitbreiden en veroorzaakt littekenweefsel in de darmwand.”

Weten hoe het voelt

“Ik kom oorspronkelijk uit Kapelle in het Zeeuwse Zuid-Beveland en de huisarts stuurde mij door naar het ziekenhuis in Goes en van daaruit ging ik naar het Sofia Kinderziekenhuis in Rotterdam. De diagnose was vrij snel helder.”

“De behandeling bestond uit acht weken vloeibare dieetvoeding, daarna ontstekingsremmers en vier kleine operaties.” Even nuchter klinkt het vervolg: “Over de pathofysiologie, de symptomen en de behandeling van Crohn kun je alles lezen in medische naslagwerken. Hoe het voelt om die ziekte te hebben, dat kun je alleen maar ervaren als je de aandoening hebt. Of beluisteren uit verhalen van andere mensen met die kwaal.” Zoals via het videoproject uit 2008 van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland met de parelende titel Crohn-juwelen: negen mensen met de ziekte van Crohn vloggen over hun leven met die aandoening.

Onverminderd actueel en te bekijken via YouTube.

Kennis als keurslijf

De aandoening drukte zijn stempel ook op Walhouts leven: “Die impact is best groot. Neem alleen al de vertraging die ik in mijn studie heb opgelopen.” Het grijpt echter dieper, zo blijkt, en raakt aan een existentiële laag: “Mijn droom was altijd dokter-zijn, de ultieme droom daarvan was te werken als kinderarts. Er begint wat twijfel in mij door te sijpelen. Is het artsleven haalbaar?” Waar hij eerst in snelle zinnen sprak, komen de woorden nu schuifelend voorbij: “Denk aan de onregelmatigheid, de stress, de lange werkweken van veel meer dan 40 uur. Ik weet het gewoon niet.”

“Geneeskunde is onverminderd een boeiende studie en zeer leerzaam. Wat ik daarentegen ook merk, is dat de studie bijna geheel berust op kennis. Je eigen mening telt mits je die met rationele argumenten onder-

bouwt. Het is allemaal rechttoe rechtaan. Dat voelt, hoe dan ook, als een keurslijf. Er zit weinig speelruimte in. Gelukkig is er binnen de geneeskunde recentelijk een toenemende aandacht voor voeding – wat mij uiteraard vooral boeit in relatie tot de ziekte van Crohn.”

Vandaar wellicht je keuze voor filosofie als tweede studie?

“Vermoedelijk wel. Ik zie die studie niet als een zoektocht naar een soort ‘wijsheid’, want dat is wel erg hoog gegrepen. Maar ik merk wel dat ik behoefte heb aan verdieping en reflectie, waarvoor de studie geneeskunde te weinig ruimte biedt. Ieder mens zou een antwoord moeten willen zoeken op de aloude Socratische vraag: ‘hoe te leven?’, met daaraan gekoppeld de vervolgvraag: ‘wat voor mens wil ik zijn?’ Ook en vooral in relatie tot anderen. Ik zie filosofie absoluut als een verrijking, van mijn geneeskundestudie en van mijn leven.”

Op zijn privéleven beet de aandoening zich een beetje stuk: “Vanzelfsprekend kreeg ik te maken met allerlei ongemakken. Dat waren bijzaken. Veel belangrijker is dat ik sinds twee jaar een stabiele relatie heb met een collega-studente geneeskunde. Daar heeft Crohn geen invloed op. Zij accepteert het. We delen alles met elkaar, al moest ik daar aanvankelijk aan wennen, en dat voelt comfortabel.”

Toekomst in de zorg

Eén van zijn grote passies is reizen. “Mijn eerste verkenningstreks naar Afrika was heel spannend, vooral omdat ik niet wist hoe dat zou gaan met mijn darmaandoening. Inmiddels hebben we ook landen in Azië, Amerika en Latijns-Amerika bezocht.”

De vraag naar zijn favoriete werelddeel dwingt tot lang nadenken: “Dan toch Afrika, denk ik, mede vanwege alle nood en ellende die je daar tegenkomt.”

Mijmerend keert hij terug bij een mogelijke toekomst als arts: “Misschien wist ik dit al langer, maar heb ik dat niet eerder willen erkennen. Mijn droom als kinderarts is wellicht niet langer waarschijnlijk en moet ik dat wensbeeld laten varen. Er is meer in dit leven: ik denk zeker aan een toekomst in de zorg, mogelijk zelfs als arts maar dan in combinatie met iets anders.”

Aldus lijkt het erop dat zijn darmaandoening toch een beslissende wissel gaat trekken op zijn leven: “Soms moet je de ene droom inwisselen voor een andere”.

6 De darm in protest

‘Darmgezondheid’ is niet alleen van belang voor een goede spijsvertering, maar ook voor de opbouw van het afweersysteem. Tot voor kort dacht men dat de dikke darm slechts een opslagplaats voor onverteerbare voedingsbestanddelen was. Dat blijkt niet zo te zijn. Het zit vol met darmbacteriën en wanneer de samenstelling daarvan wordt verstoord, bijvoorbeeld door het gebruik van antibiotica, heeft dat invloed op het afweersysteem. Er is een intensieve interactie tussen darminhoud en de afweercellen in de darmwand. Dit voorkomt dat iemand allergisch op voedsel reageert maar zorgt er ook voor dat ziekteverwekkers worden bestreden.

Er is een duidelijke relatie tussen gezonde darmen, de samenstelling van de darmbacteriën en het optreden van darmziekten, zoals dikkedarmkanker en ontstekingsziekten in de darm. Ook bij het ontstaan van andere ziekten, zoals overgewicht, neuro-psychiatrische aandoeningen, suikerziekte, leverziekten en allergieën lijkt er een verband te zijn. Echter veel van deze associaties missen nog een causaal verband: is het oorzaak of gevolg? Hier wordt nu volop onderzoek naar gedaan. In dit hoofdstuk komen chronische darmontsteking, coeliakie en de invloed van darmbacteriën en moedermelk op de gezondheid aan bod.

Chronische darmontsteking – ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

■ DR. JANNEKE SAMSOM

DARMBACTERIËN HEBBEN we hard nodig voor de vertering van ons voedsel en voor de bescherming tegen ziekteverwekkers. In de eerste levensjaren leert ons afweersysteem deze onschadelijke darmbacteriën, de commensalen, te herkennen en te tolereren. Die tolerantieontwikkeling verloopt echter niet bij iedereen even goed, waardoor de afweercellen commensalen soms gaan zien als schadelijk.

Dit kan leiden tot ontsteking van de darmen.

Omdat je darmbacteriën niet weg kunt halen – in onze darm leven naar schatting $3,8 \times 10^{13}$ bacteriën – hebben mensen die hun eigen darmbacteriën niet verdragen, een darmontsteking die eigenlijk nooit over gaat. Deze ziekte heet daarom ‘chronische darmontsteking’ maar wordt veelal met de Engelse term *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* aangeduid.

De intolerantiefouten verschillen van patiënt tot patiënt en kunnen zich zowel in het aangeboren als in het verworven afweersysteem bevinden. Als gevolg hiervan verschilt de ziekte ook van patiënt tot patiënt en zit soms overal in de darm of soms alleen op één plek.

Momenteel worden er op basis van de plaats van de ontsteking en de microscopische kenmerken – welke celtypen zitten in de ontsteking en hoe is het weefsel beschadigd – twee klinische vormen van de ziekte onderscheiden: de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Alle patiënten die niet in deze twee groepen passen, hebben ‘niet geclassificeerde IBD’. Om te begrijpen wat er het mis gaat, eerst iets over de normale ontwikkeling van het afweersysteem in de darm.

Normale ontwikkeling tolerantie

Direct na de geboorte wordt de darm voor het eerst gekoloniseerd met bacteriën. In de eerste jaren leren het aangeboren en het verworven darmafweersysteem de onschadelijke bacteriën kennen, herkennen en onderscheiden van de schadelijke soorten.

De slijmvliescellen in de darm, de epitheelcellen, zijn de eerste cellen die contact maken met de bacteriën. Ze behoren tot het aangeboren afweersysteem. De epitheelcellen zijn nauw met elkaar verbonden en vormen zo een eerste fysieke barrière tegen indringers. Daarnaast hebben epitheelcellen verschillende receptoren op hun celoppervlak waarmee ze bacteriën aan hun moleculaire structuren kunnen herkennen, zoals suikerketens of vetten op de bacteriewand. Dit is een biochemisch proces: een bacteriële suikerketen bindt bijvoorbeeld aan een receptor op de epitheelcel.

Na de herkenning van een bacteriële structuur, maakt de epitheelcel een ontstekingsstof. Hiermee roept het witte bloedcellen van het aangeboren afweersysteem op om vanuit de bloedbaan het darmweefsel binnen te komen. Daar aangekomen kunnen de witte bloedcellen heel effectief ziekteverwekkende bacteriën opnemen en afbreken door ze eerst geheel te omsluiten, en vervolgens in de cel op te nemen en te verteren. Dit heet fagocytose (zie ook het hoofdstuk over ons afweersysteem vanaf pagina 9).

Bij elk eerste contact met bacteriën – of ze nu schadelijk zijn of niet – maken de darmepitheelcellen ontstekingsstoffen. Bij afwezigheid van ‘signalen van gevaar’, zoals giftige moleculaire structuren van een ziekteverwekker, past de epitheelcel zich bij elk volgend contact een beetje aan door steeds minder heftig te reageren. De herhaalde herkenning van onschadelijke bacteriën zorgt dat de epitheelcel zijn ‘volumeknop’ zachter zet en minder ontstekingsstoffen maakt. Zo ontstaat tolerantie voor commensalen en hebben we niet continu last van darmontstekingen.

De epitheelcellen blijven wel alert en reageren nog steeds op ‘signalen van gevaar’ wanneer bijvoorbeeld een ziekteverwekkende *Salmonella* in de buurt komt die wel giftige moleculaire structuren heeft. Deze structuren geven via de receptoren op de epitheelcel een veel krachtigere alarmerende combinatie van ontstekingsstoffen waardoor de *Salmonella* snel verwijderd zal worden door de opgeroepen fagocyten.

Elkaar leren kennen

In de eerste levensjaren leert ook het verworven afweersysteem de commensale bacteriën kennen. T-cellen kunnen met hun receptor bacteriële antigenen uiterst precies herkennen. Wanneer een bacterie voor het eerst in het lichaam komt, duurt het dagen tot weken voordat deze antigeenspecifieke T-cellen zijn aangemaakt. Echter, als dit eenmaal gebeurd is, worden er T-geheugencellen gevormd die een antigeenspecifieke receptor bezitten en in het darmweefsel patrouilleren. Wanneer patrouillerende cellen een ziekteverwekker opnieuw ontdekken, is de afweerreactie snel, precies en effectief. Dit zijn de ontstekingsbevorderende T-cellen. Zij kunnen cellen doden waarin schadelijke bacteriën of virussen zijn gaan nestelen, en zetten fagocyten aan tot meer actie.

Naast de ontstekingsbevorderende T-cellen zijn er ook ontstekingsremmende, regulerende



gezonde darm



colitis ulcerosa



ziekte van Crohn

Wereldwijd lijden 5 miljoen mensen aan chronische darmziekten.

T-cellen. Deze regulerende T-cellen vormen het geheugen voor wat onschadelijk is en onderdrukken juist als 'scheidsrechters' ongewenste reacties van andere afweercellen als er onschadelijke commensalen of voedingseiwitten het lichaam binnenkomen. In de eerste levensjaren ontwikkelt het darmafwersysteem ook een leger van regulerende T-cellen, die de commensalen herkennen en ongewenste reacties van andere afweercellen op deze goedaardige bacteriën onderdrukken.

Iedere persoon zijn eigen vijanden

Niet iedereen blijkt gekoloniseerd te zijn met dezelfde bacteriesoorten. Dat hangt onder meer af van de genetische aanleg, de werking van ons afweersysteem en het voedingspatroon. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar de factoren die deze persoonsgebonden 'keuze' in commensalen bepalen en hoe dit de werking van het afweersysteem beïnvloedt. Ook wordt er onderzocht welke fouten het afweersysteem van een IBD-patiënt maakt.

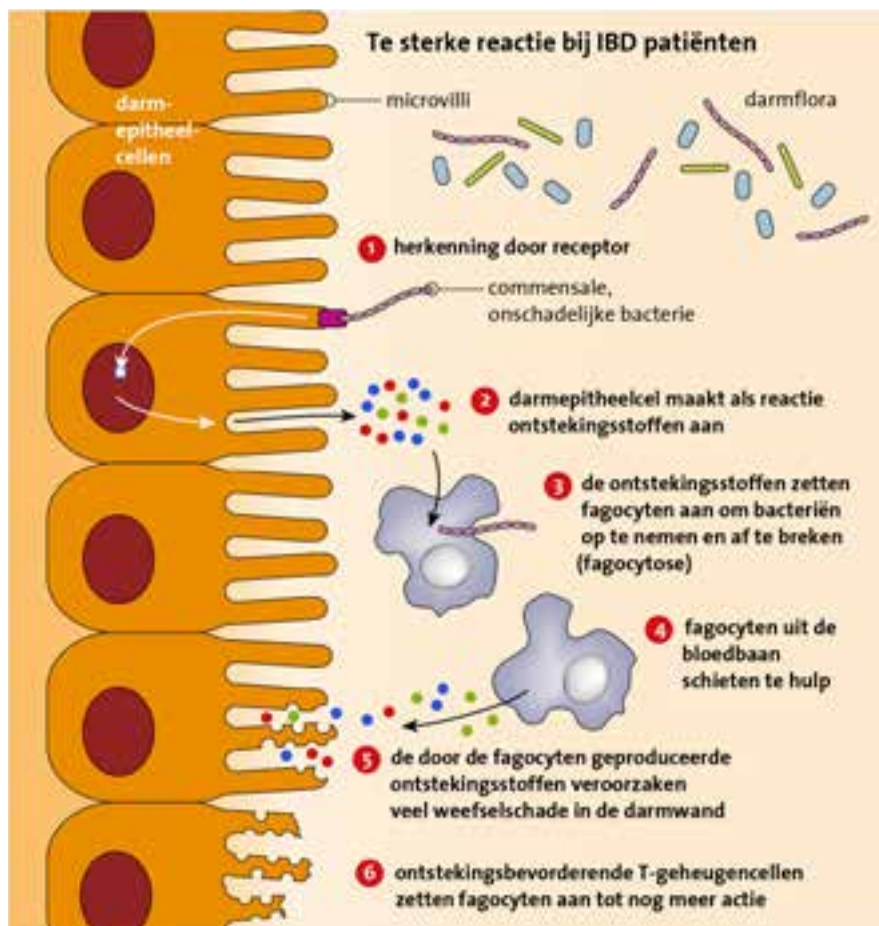
Uit genetische analyses van ongeveer 75.000 patiënten zijn ongeveer 160 gengebieden (waarin zich meerdere genen bevinden) gevonden die een genetische aanleg voor IBD zouden kunnen veroorzaken. Van deze gengebieden is een groot

deel betrokken bij afweerreacties van fagocyten, T-cellen en epitheelcellen. Er zijn aanwijzingen dat sommige van deze gengebieden zelfs in gezonde individuen de persoonsgebonden 'keuze' van commensalen bepalen. Deze genen maken iemand gevoelig, maar er is meer nodig om chronische darmontsteking te ontwikkelen.

Een tweede factor die een rol speelt bij deze darmziekte zijn de commensale bacteriën. Uit heel grote kolonisatiestudies, met soms wel 1000 patiënten, is gebleken dat IBD-patiënten andere darmcommensalen hebben dan gezonde mensen. Bepaalde groepen bacteriën met beschermende eigenschappen zijn afwezig in IBD-patiënten terwijl andere bacteriesoorten die vaker ontsteking veroorzaken juist meer aanwezig zijn.

Hoe de samenstelling van de commensalen uit balans raakt en of dit een oorzaak is van de ziekte of juist een gevolg, is nog niet duidelijk. Het is technisch heel lastig te bewijzen welke bacteriën de ziekte chronisch maken, omdat iedereen zowel persoonsgebonden commensalen heeft als eigen gevoeligheidsgenen en daardoor een andere vorm van de ziekte. Iedereen heeft zeggend zijn eigen vijanden.

Onderzoekers gaan daarom meten hoe het afweersysteem op bacteriën reageert. Gaat bij-



Bij IBD-patiënten reageert het afweersysteem te sterk op commensale onschadelijke darmbacteriën. Receptoren op de darmepitheelcellen herkennen bacteriën aan hun moleculaire structuren. Hierop maken epitheelcellen een cocktail aan ontstekingsstoffen, afhankelijk van hoe schadelijk de bacterie is. De ontstekingsstoffen zetten fagocyten aan om bacteriën op te nemen en af te breken. Bij IBD reageert het afweersysteem te sterk, alsof de commensaal een ziekteverwekker is, en komen fagocyten vanuit de bloedbaan het darmweefsel binnen om te helpen. De ontstekingsstoffen die de fagocyten maken bij het afbreken van bacteriën zijn schadelijk voor het omliggende darmweefsel. In een gezonde darm zou het afweersysteem in reactie op een commensaal regulerende T-cellen aanmaken, die zich herinneren dat deze bacterie onschadelijk is en de fagocyten remmen. Bij IBD vormt het afweersysteem juist ontstekingsbevorderende T-geheugencellen. Deze cellen kunnen fagocyten aanzetten tot nog meer actie waardoor er nog meer weefschade ontstaat.

voorbeeld de volumeknop op de epitheelcel niet op zacht, zijn de fagocyten veel te actief, is er een receptor kapot, of maakt de darm niet genoeg regulerende T-cellen aan? Deze afweerreacties zijn onafhankelijk van de precieze bacteriestam. Metingen van deze afweerreacties kunnen in de toekomst misschien helpen om IBD niet meer alleen onder te verdelen in de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa maar in 'afweerrfouten' waarop een therapie is af te stemmen.

Behandeling

Alle mensen met IBD worden nu behandeld met medicijnen die de ontsteking in de darm remmen. Deze medicijnen remmen de T-cellen en soms ook de fagocyten. De meesten hebben hier baat bij, maar sommigen niet. Bij hen blijven de afweercellen de darm beschadigen. Crohn-patiënten kunnen tijdelijk een behandeling met sondevoeding of drinkvoeding krijgen. Deze kunnen heel effectief zijn, maar ook erg belastend.

Wanneer al deze medicijnen niet werken, is het mogelijk om mensen te behandelen met antistoffen tegen de ontstekingsstof TNF-alfa (tumornecrose-factor-alfa) die zowel door fagocyten als T-cellen gemaakt wordt. Maar ook hierop reageert niet elke IBD-patiënt even goed. Veel farmaceutische bedrijven werken daarom momenteel aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen darmontsteking.

Wanneer de ontsteking niet goed geremd wordt, veroorzaakt dit steeds meer schade en moet men uiteindelijk geopereerd worden om het beschadigde stuk darm te verwijderen. Eén van de belangrijkste doelen van onderzoek is daarom het begrijpen welk afweerproces de ziekte veroorzaakt in het individuele geval. Inzicht in het achterliggende mechanisme is nodig om te voorspellen welke patiënt op welke medicijnen goed gaat reageren en bij wie de ziekte snel erger wordt.

Coeliakie, een leven lang een glutenvrij dieet

■ PROF. DR. FRITS KONING

COELIAKIE IS een ziekte van de dunne darm die veroorzaakt wordt door intolerantie voor gluten. Gluten zijn eiwitten in granen zoals tarwe, gerst en rogge en zijn dus een normaal bestanddeel van ons dagelijks voedsel. Coeliakie treft ongeveer 1% van de bevolking maar de klachten kunnen sterk variëren waardoor de ziekte vaak niet wordt herkend en geen juiste behandeling krijgt. De enige beschikbare behandeling is een levenslang strikt glutenvrij dieet. Geen makkelijke opgave omdat gluten ook in heel veel voedselproducten verwerkt worden, zoals brood, pizza en pasta maar ook in koekjes, paneermeel en bier.

Genetisch bepaald

Alle mensen met coeliakie hebben wat met elkaar gemeen: ze zijn HLA-DQ2/8 positief en dit is genetisch bepaald. HLA-DQ2 en HLA-DQ8 zijn moleculen op de buitenkant van lichaamscellen en hebben een belangrijke functie in onze afweer tegen ziekteverwekkers zoals bacteriën en virussen. Zij kunnen stukjes eiwit afkomstig van ziekteverwekkers binden en zo het afweersysteem laten weten dat er

een ziekteverwekker het lichaam is binnengedrongen die moet worden vernietigd. Het afweersysteem reageert hierop met een ontstekingsreactie die ervoor zorgt dat de indringer wordt gedood. Door die ontsteking ontstaat ook weefselschade maar dat herstelt zich weer. In ieder geval is zo een mogelijk levensbedreigende infectie de kop in gedrukt. Het mooie aan ons afweersysteem is dat als het eenmaal zo'n indringer heeft gezien, het de tweede keer veel doeltreffender te werk kan gaan. Op dit geheugen is ook vaccinatie gebaseerd.

Afweersysteem

Helaas maakt het afweersysteem een foutje bij coeliakie: fragmenten van de gluteneiwitten kunnen ook aan HLA-DQ2/8 binden waardoor het afweersysteem ze 'herkent' als ziekteverwekker en in actie komt. Vervolgens ontstaat weefselschade in de dunne darm, de plek waar de gluteneiwitten in het lichaam afgebroken worden. En net als bij de ziekteverwekkers geldt dat als het afweersysteem eenmaal gluten heeft gezien, het de volgende keer dat die persoon gluten eet sneller en doeltreffender reageert. Uiteindelijk krijgen mensen met coeliakie ernstige ontsteking in de darm waardoor voedingsstoffen minder goed worden opgenomen. Dit gaat gepaard met buikklachten, zoals onder andere buikpijn, diarree, een opgezwollen buik, overgeven of verminderde eetlust.

Het enige dat helpt, is gluten vermijden. Het afweersysteem kan er dan niet meer op reageren en het weefsel herstelt zich weer. Vandaar een levenslang glutenvrij dieet.

Gluten zitten in granen zoals tarwe, gerst en rogge en zijn dus een normaal bestanddeel van ons dagelijkse voedsel, zoals brood, pizza en pasta.



Bacteriën schieten te hulp

■ PROF. DR. ED KUIJPER EN DR. CLARA BELZER

NEN op ons lichaam bevinden zich tal van micro-organismen, zoals bacteriën, parasieten, schimmels en virussen. Al deze micro-organismen samen noemen we ons ‘microbioom’. Vooral voor de bacteriën in onze darmen, is een belangrijke rol weggelegd. Bacteriën helpen ons met het verteren van voedsel, maken onder andere essentiële vitamines en verhogen onze weerstand tegen ziekmakende micro-organismen die voortdurend in en om ons heen leven.

Communicatie darm-bacteriën

Darmbacteriën opereren niet afzonderlijk. Ze zijn gegroepeerd in complexe gemeenschappen die met elkaar samenwerken. Bovendien communiceert het darmmicrobioom voortdurend met darm-

cellen en cellen op andere plaatsen in ons lichaam. Dit gebeurt met specifieke moleculen die signalen afgeven aan bijvoorbeeld hormoonproducerende cellen en cellen van het afweersysteem. Wanneer er een verstoring optreedt in deze darm-microbe-communicatie kan dit gevolgen hebben voor onze gezondheid. Zodoende speelt het functioneren van onze darmbacteriën een belangrijke rol bij zowel ziekte als gezondheid.

Samenstelling darmmicrobioom

Er is grote vooruitgang geboekt in de karakterisering van het darmmicrobioom dankzij moleculaire technieken om bacterieel DNA te analyseren en de aanwezigheid van microbiële genen te bepalen (*metagenomics*). Dit geldt ook voor het onderzoek naar de activiteit van deze genen (*metatranscriptomics*) en het meten van de eiwitten (*metaproteomics*) en stoffen (*metabolomics*) die verschillende bacteriële gemeenschappen produceren.

Darmaandoeningen waarvoor fecestransplantaties als behandeling wordt onderzocht:

Ziektebeeld of aandoening	Randomised controlled trials (RCT) met fecestransplantatie	Kwaliteit van bewijs van de werkzaamheid van fecestransplantatie	Toekomstperspectief
Terugkerende <i>Clostridium difficile</i> infecties	Meerdere trials	Sterk	Eventueel vervanging met bacteriële producten
Colitis ulcerosa (chronische darmontsteking)	Meerdere trials	Nog niet voldoende	Waarschijnlijk speelt de samenstelling van het donormicrobioom een grote rol
Prikkelbaar darmsyndroom	Slechts een kleine trial	Matig	Nieuwe RCTs met goed gedefinieerde uitkomstmaten
Transplantaat-tegen-ontvanger-ziekte (graft-versus-host disease)	Geen RCT, wel een open-label proefstudie	Nog geen bewijs	Grotere trials in ontwikkeling

Open-label studie: studie waarbij zowel de onderzoekers als deelnemers weten welke behandeling wordt gegeven. RCT: studie met controlegroep (placebo of ander middel) waarbij deelnemers willekeurig worden ingedeeld bij een bepaalde groep (nieuwe medicijn/behandeling of controlegroep).



Fecetransplantatie: een diepgevroren ontlastingsmonster en het testresultaat op een petrischaal met bacteriekolonies. Deze test maakt deel uit van het fecale microbiomtransplantatie (FMT) proces. Ontlastingsmonsters worden verdund, gefilterd en de bacteriën worden opgeslagen bij lage temperatuur.

De samenstelling van het darmmicrobioom lijkt een grote rol te spelen bij het ontstaan van uiteenlopende ziekten, zoals overgewicht, neuropsychiatrische aandoeningen, suikerziekte (diabetes mellitus), leverziekten, (darm)kanker, darmontstekingen en allergieën. Daarmee vormt het darmmicrobioom ook een aantrekkelijk aangrijpingspunt om deze ziekten te kunnen behandelen of misschien wel voorkomen. Vooralsnog betreft het vooral associaties tussen de samenstelling van de darminhoud en ziektebeelden. Omdat het individueel gekozen dieet het darmmicrobioom in belangrijke mate bepaalt, ligt er nog wel een vraag van “kip of ei”.

Fecetransplantatie

De meest drastische behandeling is wellicht de fecetransplantatie. Hierbij wordt de feces van gezonde donoren verwerkt tot een suspensie en aan een patiënt toegediend via een buisje door de neus naar de dunne darm of via de endeldarm naar de dikke darm. Deze behandeling wordt al sinds 2006 in Nederland toegepast voor mensen met

een ernstig verstoord darmmicrobioom en steeds terugkerende diarree door de bacterie *Clostridium difficile*. In 2015 is hiervoor een Nationale Donor Fecesbank opgericht (www.ndfb.nl) en er zijn meer dan 100 patiënten behandeld met een succespercentage van 85%. Op dit moment wordt ook voor enkele andere aandoeningen gekeken of fecetransplantaties uitkomst biedt.

Invloed op transplantatie

De ontwikkeling van het afweersysteem na de geboorte gaat hand in hand met de ontwikkeling en het functioneren van de darmbacteriën. Die interactie kan zich (later) op verschillende manieren uiten. Zo worden de effecten van sommige vaccins die we via de mond (bijvoorbeeld rotavirus) innemen waarschijnlijk bepaald door interacties van het microbioom met het afweersysteem. Zo speelt het microbioom ook een grote rol bij afweerreacties bij beenmergtransplantaties.

Bij sommige bloedziekten wordt een stamceltransplantatie verricht om het aangedane beenmerg te vervangen door gezond donorbeenmerg. Na de transplantatie kan dit uitgegroeide nieuwe beenmerg ernstige afweerreacties veroorzaken van de huid, lever, longen en darmen die ook wel bekend staan als *graft-versus-host-diseases* ofwel transplantaat-versus-ontvanger-ziekten. Er zijn sterke aanwijzingen dat deze afweerreacties worden beïnvloed door de samenstelling van de darmbacteriën. Mogelijk kunnen fecetransplantaties dit voorkomen. Het door ziekte en medicijngebruik verstoord darmmicrobioom kan dan worden hersteld met het gezonde darmmicrobioom van de donor.

Invloed op medicijnwerking

Recent is vastgesteld dat de samenstelling en functie van het darmmicrobioom sterk wordt beïnvloed door de omgeving, dieet en medicijngebruik, en in mindere mate door de individuele

genetische achtergrond. Nog meer dan antibiotica, beïnvloeden medicijnen zoals maagzuurremmers, cholesterolverlagers (statinen) en antidepressiva de samenstelling.

Andersom bepaalt de samenstelling van het microbioom de omzetting van medicijnen in actieve en minder actieve bestanddelen en daarmee de werking. Dit kan vooral een grote rol gaan spelen bij de behandeling van kanker met zogenaamde PD-1/PD-L1-blokkers waarbij de reactie op therapie afhankelijk is van de samenstelling van het microbioom. PD-1 (*programmed cell death protein 1*) en PD-L1 (*programmed cell death protein 1 ligand 1*) zijn eiwitten aan het oppervlak van de kankercellen (PD-L1) en de afweercellen (PD-1). De interactie tussen PD-1 en PD-L1 voorkomt dat het afweersysteem de kankercellen doodt. Remming van deze interactie met monoklonale antistoffen – de blokkers – stimuleert de afweerreactie weer. Deze PD-1-blokkers en PD-L1-blokkers zijn nieuwe geneesmiddelen (checkpointblokkers) voor de behandeling van kanker. Op dit moment wordt deze immunotherapie vooral voorgeschreven bij melanoom (een agressieve huidkanker), niet-kleincellige longkanker, nierkanker, blaaskanker en lymfklierkanker (Hodgkin-lymfoom).

Op deze manier dragen de ontwikkelingen in het microbioomonderzoek bij aan nieuwe specifieke behandelingen die op het individu zijn afgestemd (*personalized medicine*) en waarbij het effect van het microbioom op de omzetting en de effecten van geneesmiddelen (*farmacomicrobiomics*) centraal staat.

Moedermelk
bescherm
tegen
infecties en
stimuleert de
ontwikkeling
van het
afweer-
systeem

(Op)voeding via moedermelk

■ PROF. DR. MARCA WAUBEN

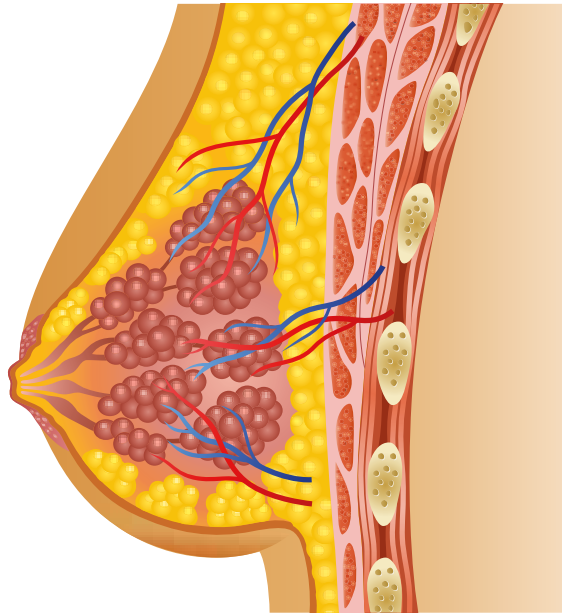
MOEDERMELK IS de eerste functionele voeding die zoogdieren na de geboorte krijgen. Melk bevat vele hoogwaardige voedingsbestanddelen zoals eiwitten, vetten en suikers. De samenstelling van de melk wordt door de moeder voortdurend aangepast zodat de zuigeling een op maat gemaakt dieet krijgt.

Echter moedermelk is meer dan hapklare voeding. Het bevat componenten, zoals antistoffen en lactoferrine, die de pasgeborene beschermen tegen infecties. Bovendien draagt moedermelk bij aan de verdere ontwikkeling van het maag-darmkanaal dat de eerste verdedigingsbarrière vormt tegen ziekteverwekkende micro-organismen.

Componenten in moedermelk stimuleren de kolonisatie van het maag-darmkanaal met gezondheidsbevorderende micro-organismen zodat deze de strijd kunnen aangaan met ziekteverwekkers. Tevens moet het afweersysteem in de zuigeling geïnstrueerd worden om een goede balans te vinden tussen het elimineren van ziekteverwekkers, het in standhouden van de gezondheidbevorderende micro-organismen en het tolereren van voedings- en omgevingscomponenten. Moedermelk speelt ook een belangrijke rol in deze complexe processen. Hoe? Dat is niet helemaal bekend.

Bij de bestudering van moedermelk is duidelijk geworden dat het een ingenieuze lichaamsvloeistof is waarin naast cellen, micro-organismen en losse biologische bestanddelen ook allerlei samengestelde deeltjes met geselecteerde biologische stoffen voorkomen. Zo zijn vetten bijvoorbeeld voornamelijk aanwezig in vetbolletjes die de melkkliercellen uitscheiden. Al deze verschillende componenten spelen hoogstwaarschijnlijk een

Anatomie van de borst.
De melkklieren (roodbruine
trosjes) en vetweefsel (geel)
zijn duidelijk zichtbaar.



opbouw van het afweersysteem en de ontwikke-
ling van de nakomeling.

Het zal duidelijk zijn dat door de complexe
samenstelling van moedermelk de 'magische'
biologische werking nog niet volledig begrepen is.
Meer inzicht in de werking van de verschillende
biologische componenten en de effecten van voe-
ding, leefomgeving, gedrag en gezondheid van de
moeder op de samenstelling van die componenten,
zal uiteindelijk tot een beter inzicht leiden in de
(op)voeding via moedermelk.

bepaalde rol in de gebalanceerde ontwikkeling van
de zuigeling.

Communicatieblaasjes

Recent is ontdekt dat in melk minuscule door cel-
len uitgescheiden membraanblaasjes (kleiner dan
200 nanometer) aanwezig zijn die gespecialiseerd
zijn in communicatie tussen cellen. Deze blaasjes
zijn niet alleen afkomstig van melkkliercellen
maar ook van afweercellen en misschien wel van
bacteriën. Via deze dragers van biologische signaal-
stoffen kan de moeder 'communiceren' met cellen
van het maag-darmkanaal en het afweersysteem in
de zuigeling, en de gewenste instructie doorgeven.
Door de samenstelling van de membraanblaasjes
te variëren kan de moeder de instructies bijstellen
en complexe biologische boodschappen over-
brengen. De stoffen in de membraanblaasjes zijn
bijvoorbeeld in staat om de fysieke maag-darmbar-
rière te bevorderen en (te) sterke reacties van het
afweersysteem te dempen. Op deze wijze kun-
nen ze een bijdrage leveren aan de gebalanceerde

AFWEER TEGEN KANKER



Houvast in een achtbaan

EEN ACHTBAAAN is niet altijd een attractie. Rick Verschure (39) werkt bij een productiebedrijf van bouwmaterialen, en regelt daar de grondstoffen en een deel van de planning van het productieproces. Op zijn tamelijk bleke huid zitten allang veel moedervlekken die hij goed in de gaten houdt om mogelijke veranderingen snel op te sporen. Eerder liet hij tweemaal moedervlekken verwijderen.

Bultjes en plekje

“Met vage klachten meldde ik mij in februari 2017 bij de huisarts: moeheid, spierklachten, kortademigheid. De huisarts schreef antibiotica voor en, nu ik er toch eenmaal was, wees ik op twee bultjes onder de huid op mijn borst. Oogt onschuldig, luidde het oordeel.

Toen ik twee weken later weer bij haar zat, had ik wel 20 tot 25 bultjes. Ik moest naar het Diaconessenhuis in Utrecht voor het maken van een longfoto,

vanwege de kortademigheid, en een echo. Op de echo waren plekjes zichtbaar op mijn lever. De internist erbij begon met het uitsluiten van mogelijke diagnoses via vragen als: ‘bent u recent in de tropen geweest?’ Ook werd ik omringd door wel drie dermatologen die een bultje verwijderden en lieten onderzoeken.”

Wereld op zijn kop

“De diagnose vertelde de internist mij op een dinsdagmiddag om 15 uur: een uitgezaaid melanoom, de meest ernstige vorm van huidkanker. Eerlijk gezegd had ik nog nooit van het woord ‘melanoom’ gehoord. Op dat moment stapte ik in een achtbaan. Alles ging razendsnel: om 18 uur zat ik tegenover de oncoloog, een dag later was alle familie op bezoek, weer een dag later een MRI- en CT-scan en een bespreking van de behandelopties met de oncoloog. Zij toonde zich even daadkrachtig als realistisch: ‘de kans dat de therapie aanslaat, is 10 tot 20%.’ Een dag

later begon de eerste behandeling met immuuntherapie, via een infuus. In nauwelijks vier dagen tijd stond mijn wereld volledig op zijn kop.”

Op de been blijven

De behandeling sloeg aan. “De bultjes verdwenen beetje bij beetje. Helaas kreeg ik na drie maanden een longontsteking, een auto-immuunreactie op de behandeling. De tumoren groeiden echter niet meer. Weer drie maanden later kreeg ik te horen dat er nieuwe uitzaaiingen in mijn hersenen zaten. Hiervoor werd ik lokaal bestraald.”

Geen ziekteverhaal is rechtlijnig, de plot is grillig en soms voorzien van haarspeldbochten. Zo ook het relaas van Verschure. “Er kwamen complicaties bij zoals epileptische aanvallen, waarvan ik nog steeds last heb, al zijn die aanvallen kortdurend.”

Wat hem op de been houdt, zijn vooral twee dingen. “Vasthouden aan datgene wat ik al jaren doe, zoals het jaarlijkse

bezoek aan Pinkpop en op vrijdagavond recreatief voetballen met de jongens – mannen inmiddels – met wie ik al bijna twintig jaar speel.”

Dé hoofdreden om elke kans op genezing aan te grijpen, hoe klein ook, is zijn gezin: vrouw Maartje en hun twee zoons van 2 en 4 jaar. “Mijn gezin heeft de hoogste prioriteit, zo simpel is het. Zij geven mij houvast om door te gaan. We kozen er bewust voor om erfelijkheids-onderzoek te doen. Puur om uit te sluiten dat één van de jongens dit gedrocht meekreeg in zijn DNA. Gelukkig stelden de onderzoekers ons gerust. Er lijkt geen sprake van overerving. Echte geruststelling volgt pas over pakweg tien jaar, vermoed ik, als de technieken opnieuw sterk zullen zijn verfijnd. We kunnen de jongens dan opnieuw laten testen.”

Immuuntherapie

Vorig jaar kreeg hij een combinatie-therapie met hoge doses

ipilimumab en nivolumab, middelen die het eigen afweersysteem stimuleren. In mei van dit jaar volgde de eerste behandeling met pembrolizumab, via een infuus. Dat zijn allemaal zogenoemde checkpointblokkers, een vorm van immuuntherapie die ervoor zorgt dat de natuurlijke rem van de afweercellen (de T-cellen) blokkeert, zodat die hun werk kunnen doen en de kankercellen opruimen. “Nadat de meest recente scan liet zien dat er, na een kuur met pillen (zogenaamde BRAF-remmers), geen nieuwe plekken zijn ontstaan en dat de bekende uitzaaiingen kleiner waren of verdwenen, konden we switchen naar de pembrolizumab. Maar de enige zekerheid is onzekerheid. Want slaat deze behandeling aan? Blijft dat zo? Niemand die het weet. Of duikt dat explosieve melanoom weer op over drie maanden? Een jaar? Tien jaar?”

De zorg is geen pretpark maar Verschure prijst zich gelukkig met immuuntherapie dat “een

echte doorbraak is en waarvoor mensen keihard hebben gewerkt om die behandeling te realiseren. De ontwikkelingen gaan razendsnel. De behandeling die ik nu krijg, bestond vorig jaar nog niet. Jaarlijks komen er nieuwe varianten van checkpointblokkers bij.” Dat voedt zijn hoop op een goede afloop. De naaste handlanger van hoop is vertrouwen: “We hebben veel vertrouwen, maar het spul moet nog wel gaan doen wat het moet doen.”

7 De hoeder bedot: kanker

Een goed werkend afweersysteem speelt een belangrijke rol bij het tegengaan van kanker. Mensen met een verzwakt afweersysteem ontwikkelen vaker kanker, maar ook bij mensen met een goed functionerend afweersysteem kunnen kwaadaardige cellen aan de controle ontsnappen. Het afweersysteem gaat namelijk pas in de aanval als het wordt geactiveerd. Dat gebeurt wanneer het lichaamsvreemde eiwitten, ofwel antigenen, opmerkt. Wanneer een goedaardige cel verandert in een kwaadaardige cel, kunnen door mutaties in het DNA van de cel nieuwe antigenen op het celoppervlak verschijnen. Het afweersysteem kan deze tumorantigenen als lichaamsvreemd beschouwen en de kwaadaardige cellen aanvallen. Behalve op de interactie tussen kankercellen en het afweersysteem wordt in dit hoofdstuk ingegaan op een aantal nieuwe behandelingen die het afweersysteem aanzetten de kankercellen aan te vallen en op te ruimen.

Kanker en de dubbelrol van het afweersysteem

■ PROF. DR. MARJOLEIN VAN EGMOND

KANKER ONTSTAAT wanneer fouten, ofwel mutaties, in het DNA leiden tot ongecontroleerde celgroei. Vroeger dacht men dat mutaties voldoende waren om kanker te krijgen, maar inmiddels weten we dat normale cellen in de omgeving van kankercellen kankerontwikkeling kunnen beïnvloeden door onder andere

groei- en bloedvatstimulerende factoren uit te scheiden. Ook afweercellen spelen een grote rol in kankergroei. Door mutaties krijgen kankercellen andere eigenschappen en komen andere eiwitten op de celmembranen die door het afweersysteem als lichaamsvreemd kunnen worden herkend.

De interactie tussen kankercellen en afweercellen is zeer complex. Globaal zijn er drie fasen te onderscheiden. In de eerste fase, de eliminatiefase, herkennen en doden afweercellen afwijkende kankercellen. Maar sommige kankercellen lijken teveel op normale cellen en worden niet opgeruimd

Tumortypen

‘hot’	‘warm’	‘cold’
Tumorcellen hebben veel mutaties. De tumor bevat veel afweercellen en vooral ontstekingsbevorderende T-cellen.	Een tussenvorm waarbij de tumorcellen meerdere mutaties hebben en er aan de rand afweercellen te vinden zijn.	Tumorcellen hebben weinig mutaties, en lijken dus meer op normale cellen. Hierdoor is er geen afweerreactie en zijn er weinig T-cellen.
komt vaker voor bij huid-, long-, lever-, blaas- of hoofdhalskanker	voorbeelden zijn borst-, eierstok-, hersen- en nierkanker	komt vaker voor bij sommige typen borstkanker en bij prostaatkanker

door het afweersysteem. In de tweede fase, de evenwichtsfase, ontstaat er als het ware een strijd tussen het afweersysteem en de kankercellen, waarbij het afweersysteem de tumor onder controle probeert te houden, terwijl de kanker probeert uit te groeien. In de laatste fase, de ontsnappingsfase, zijn de kankercellen erin geslaagd om mechanismen te ontwikkelen om het afweersysteem te ontwijken en te onderdrukken. Hierdoor kan de tumor groeien en in een later stadium uitzaaien.

‘Hot’ en ‘Cold’ tumoren

Niet elke tumor kan het afweersysteem even goed ontwijken, en niet elk type afweercel heeft dezelfde invloed. Er zijn afweercellen die kankergroei proberen tegen te gaan, maar er zijn ook afweercellen die de kankercellen helpen overleven.

T-cellen spelen een grote rol in het bestrijden van tumoren. Wanneer ontstekingsbevorderende T-cellen de antigenen (eiwitten) op de kankercel herkennen, kunnen ze de kankercel doden. Uit onderzoek blijkt dat patiënten die veel ontstekingsbevorderende T-cellen in hun kankergezwel hebben, een zogenaamde ‘hot’ tumor, een betere overleving hebben dan patiënten bij wie dat niet zo is. Zij hebben een zogenoemde ‘cold’ tumor. Ook het hebben van juist veel ontstekingsremmende afweercellen zoals regulerende T-cellen geeft een slechtere prognose.

Tweeslachtige macrofagen

Macrofagen hebben een dubbelrol in kankerontwikkeling. De ontstekingsmacrofagen kunnen kankercellen fagocyteren en afbreken. Maar er bestaan ook wondgenezingsmacrofagen. Deze kunnen weefsel herstellen doordat ze groeifactoren uitscheiden. Ook zorgen ze voor herstel van de bloedvoorziening door het bevorderen van nieuwe bloedvaten en kunnen ze bindweefsel opnieuw rangschikken door onder andere collageen af te breken en weer te produceren op een andere plek. Normaal gesproken leidt dit tot herstel van de wond en een litteken. Helaas kunnen kankercellen deze processen kapen; de groeifactoren en de nieuwe bloedvaten helpen de kankercellen te groeien en door de herrangschikking van het bindweefsel kunnen kankercellen makkelijker uitzaaien.

Kortom, afweercellen gaan kankergroei niet alleen tegen, maar kunnen die ook juist bevorderen. Het is belangrijk om te weten welke rol het afweersysteem speelt bij iedere kankerpatiënt, zodat de verschillende vormen van immunotherapie kunnen worden afgestemd op de juiste persoon.

Kanker en dendritische celvaccinatie

■ DR. GERTY SCHREIBELT, DR. KALIJN BOL,
PROF. DR. CARL FIGDOR EN PROF. DR. JOLANDA DE VRIES

CELLEN VAN het afweersysteem scannen het lichaam continu op de aanwezigheid van afwijkende antigenen van ziekteverwekkers, zoals virussen, bacteriën of kwaadaardige cellen. Dendritische cellen zijn in ons lichaam actief om antigenen op te sporen en aan andere afweercellen te presenteren. Zij zijn daarom essentieel voor een goed functioneren van ons afweersysteem. Zij zitten op plaatsen waar het lichaam van buiten wordt aangevallen, zoals de huid (ook wel Langerhanscellen genoemd) en de slijmvliezen.

Dendritische cellen kunnen ziekteverwekkers en kwaadaardige cellen op efficiënte wijze opnemen en afbreken tot peptidenfragmenten, om vervolgens via de lymfevaten te migreren en de peptiden-

fragmenten in de lymfeklieren te presenteren aan andere cellen van het afweersysteem, rijpe nog niet geactiveerde (naïeve) B- en T-cellen. Vervolgens gaan met name de geactiveerde T-cellen in het lichaam op zoek naar cellen die de afwijkende antigenen tot expressie brengen en zullen deze cellen doden.

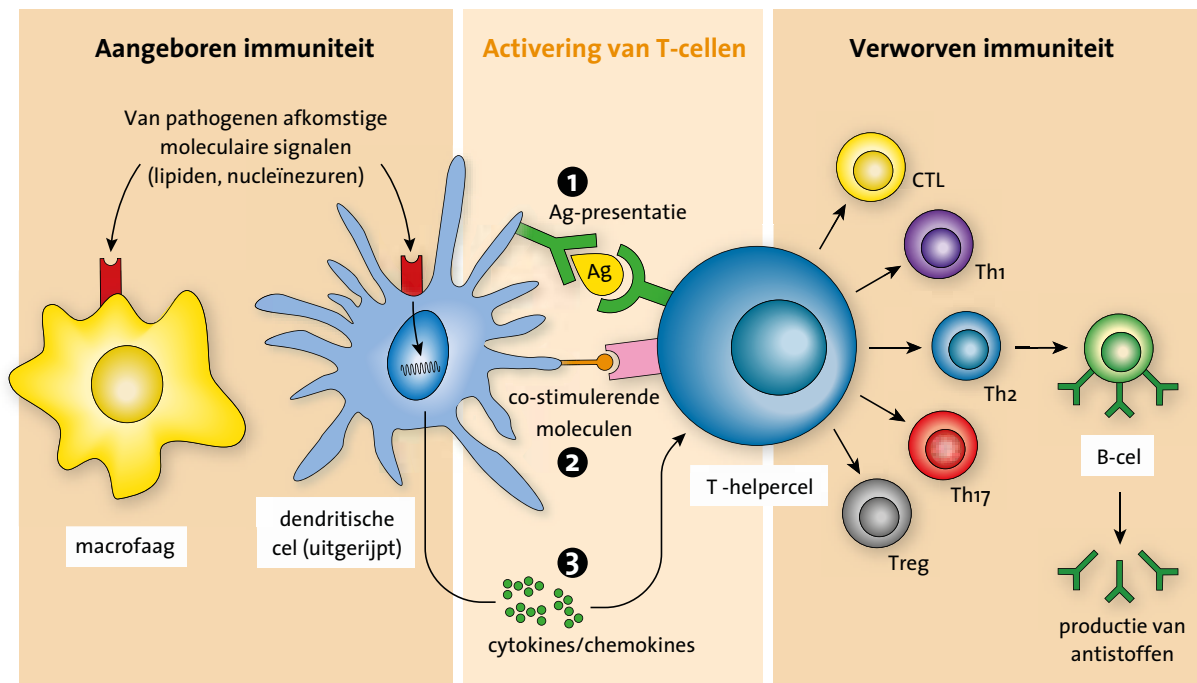
Voor activering van T-cellen door dendritische cellen zijn drie verschillende signalen nodig. T-cellen moeten (1) het antigeen herkennen dat gepresenteerd wordt op het oppervlak van de dendritische cellen. Daarnaast vindt (2) stimulatie plaats door co-stimulatoire moleculen aan het oppervlak van de dendritische cellen en (3) scheiden dendritische cellen activerende signaalmoleculen (cytokinen) uit. Alleen goed uitgerijpte dendritische cellen kunnen deze drie signalen overbrengen aan T-cellen.

Herkennen van kankercellen

Dendritische cellen zijn helaas niet altijd in staat om kankercellen als lichaamsvreemd te herkennen. Ook ontbreken soms de zogenaamde 'gevaar-

Activering van T-cel door dendritische cel. Hiervoor zijn drie verschillende signalen nodig:

- 1 antigeenherkenning
 - 2 co-stimulatie en
 - 3 cytokine-uitscheiding.
- Alleen rijpe dendritische cellen kunnen deze signalen overbrengen.



signalen', de moleculen die aangeven dat een afweerreactie op gang moet komen. Het doel van immuuntherapie is daarom het eigen afweersysteem te activeren of de afweerreactie te versterken zodat de kankercellen wel worden opgeruimd.

Dendritische celvaccinaties stimuleren een specifieke afweerreactie tegen bepaalde tumorantigenen. Het voordeel hiervan is dat het specifiek kankercellen kan aanpakken, minder bijwerkingen geeft en dat het een 'geheugen' tegen kankercellen kan ontwikkelen, zoals bij vaccinaties tegen kinderziekten.

Dendritische cellen isoleren

Voor immuuntherapie met dendritische cellen worden lichaamseigen dendritische cellen van een patiënt buiten het lichaam getraind om kankercellen te herkennen. Ons bloed bestaat slechts voor een klein percentage uit dendritische cellen. Om een grote hoeveelheid te verkrijgen, ondergaan patiënten een leukaferese, een soort bloedafname waarbij specifieke cellen kunnen worden afgenomen. Uit het afereseproduct worden voorlopercellen van dendritische cellen, de monocytën, geïsoleerd. In het laboratorium worden deze voorlopers omgevormd tot dendritische cellen.

Sinds een aantal jaren is het ook mogelijk om dendritische cellen direct uit het afereseproduct te isoleren met magnetische bolletjes. Dit heeft als voordeel dat de productie van het dendritische celvaccin minder lang duurt en beter te standaardiseren is door eenvoudiger isolatie- en kweekmethoden. Daarnaast lijken dendritische cellen uit het bloed minstens even goed of zelfs beter te werken dan dendritische cellen die uit monocytën zijn *gekweekt*.

Dendritische cellen trainen

De dendritische cellen worden gestimuleerd met cytokinen of moleculen afkomstig van ziekteverwekkers en rijpen uit. Hierdoor wordt de expres-

sie van antigeen-presenterende moleculen en de co-stimulatoire moleculen sterk verhoogd, zodat de dendritische cellen straks optimaal in staat zijn T-cellen te activeren.

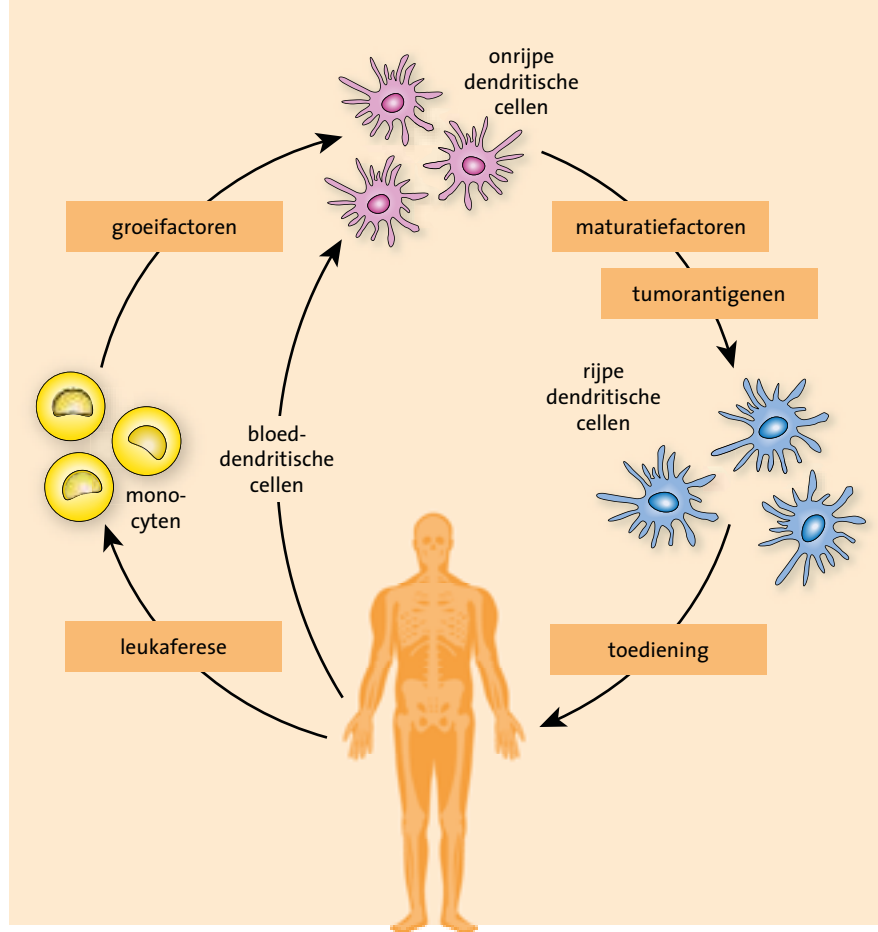
In het laboratorium worden de gekweekte rijpe dendritische cellen ook in contact gebracht met tumorantigenen zodat deze verschijnen aan het oppervlakte van de dendritische cel. Als de dendritische cellen aan alle kwaliteitseisen voldoen, worden ze aan de patiënt teruggegeven via een injectie in de huid of via een infuus. Vanuit de injectieplaats moeten de dendritische cellen vervolgens naar de lymfeklieren reizen. De cellen kunnen ook direct in de lymfeklier worden gebracht, zodat ze niet hoeven te migreren, maar de lymfeklier is moeilijk te vinden in het weefsel, en dan is het lastig prikken.

In de lymfeklier komen de dendritische cellen in contact met T- en B-cellen en kunnen ze een afweerreactie opwekken. De geactiveerde T-cellen verlaten daarna de lymfeklier en gaan in het lichaam op zoek naar cellen die de tumorspecifieke antigenen tot expressie brengen om ze vervolgens te doden.

Toepassing in de kliniek

Dendritische celvaccinatie wordt momenteel in Nederland in studieverband toegepast bij verschillende vormen van kanker, waaronder melanoom (meest agressieve vorm van huidkanker), prostaatkanker en leukemie. De eerste klinische studies met dendritische celvaccinaties bij mensen met kanker vonden eind jaren negentig plaats en toonden de uitvoerbaarheid, veiligheid en potentiële werkzaamheid van de therapie aan. Omdat de therapie heel selectief gericht is tegen de tumorantigenen, zijn bijwerkingen van dendritische celvaccinatie mild en beperkt tot kortdurende griepachtige verschijnselen, moeheid en lokale zwelling op de plaats van injectie.

De therapie is daardoor nauwelijks belastend. Inmiddels zijn in het Radboudumc in Nijmegen



Bereiding van dendritische celvaccins. Patiënten ondergaan een leukaferese. Uit het aferesemateriaal worden monocytten of dendritische cellen geïsoleerd, die vervolgens uitrijpen en beladen worden met tumorantigenen. De patiënt krijgt de rijpe dendritische cellen vol tumorantigenen weer toegediend.

meer dan 400 patiënten, voornamelijk melanoompatiënten, behandeld met dendritische celvaccinatie. Bij een deel van hen kan na vaccinatie de aanwezigheid van tumorspecifieke T-cellen aangetoond worden in het bloed of in huidbipten na een huidtest. Bij deze huidtest wordt een kleine hoeveelheid van het dendritische celvaccin in de huid toegediend. Na 48 uur worden bipten genomen van de injectieplaatsen en onderzocht op de aanwezigheid van tumorspecifieke T-cellen.

Bij ongeveer 25% van patiënten met stadium IV melanoom (uitzaaiingen naar lymfeklieren en andere organen in het lichaam) en 75% van de patiënten met stadium III melanoom (waarbij uitzaaiingen zijn gevonden in de lymfeklieren, maar niet in andere organen van het lichaam) worden na

dendritische celvaccinatie tumorspecifieke T-cellen gevonden. De aanwezigheid van functionele T-cellen geeft in patiënten met stadium IV melanoom een betere overleving. In deze groep zijn enkele langdurige verbeteringen gezien, waarvan de langste nu ruim 15 jaar aanhoudt, wat voor deze vorm van kanker heel bijzonder is.

Al in de basisverzekering?

Een studie waarbij chemotherapie werd vergeleken met dendritische celvaccinatie, liet echter geen verschil in overleving zien tussen beide behandelingsmethoden. Omdat deze studie in een vroege fase van de ontwikkeling van dendritische celvaccinatie is uitgevoerd, werden in de studie dendritische cellen gebruikt die niet optimaal gerijpt waren. De huidige vaccins zijn veel beter in staat tumorspecifieke T-cellen te induceren.

Een nieuwe gerandomiseerde fase III-studie, die momenteel wordt uitgevoerd in patiënten met stadium III melanoom, zal moeten uitwijzen of deze verbeterde vaccins betere resultaten boeken. Wanneer de uitkomst van de studie positief is, zal de behandeling van stadium III melanoom met dendritische celvaccinatie in Nederland opgenomen worden in de basisverzekering en daardoor toegankelijk worden voor een grotere groep patiënten.

Helaas werkt de dendritische celtherapie nog niet in alle gevallen. Het afweersysteem van patiënten met grote tumoren is te verzwakt en de tumor is in staat om de afweerreacties te verminderen. Echter, dat met dendritische celvaccins enkele blijvende verbeteringen zijn waargenomen bij mensen voor wie geen standaardtherapie (meer) beschikbaar was, vormt samen met de geringe belasting van deze behandelingen voor de patiënt een flinke stimulans om deze methode verder te ontwikkelen, bijvoorbeeld in combinatie met andere therapieën, zoals checkpointblokkers.

Antistoftherapieën

■ DR. THEO RISPENS EN DR. STEVEN DE TAEYE

NU BEKEND is hoe het afweersysteem werkt en onderscheid maakt tussen lichaamsvreemde en lichaamseigen eiwitten en cellen, is het mogelijk om meer gerichte therapieën te ontwikkelen om het afweersysteem te helpen en bij te sturen. Bijvoorbeeld met antistoffen.

Markeerders

De witte bloedcellen en eiwitten van ons afweersysteem hebben allemaal een eigen rol in de afweer tegen ziekteverwekkers. Zo maken de B-cellen antistoffen die lichaamsvreemde virusen en bacteriën specifiek kunnen herkennen en eraan binden. Hierdoor kunnen andere witte bloedcellen de ziekteverwekkers opeten (fagocyteren) of kunnen andere eiwitten van het afweersysteem de ziekteverwekker afbreken. De antistoffen markeren als het ware de ziekteverwekker zodat het afweersysteem deze vervolgens onschadelijk kan maken.

Antistoftherapie

Het gebruik van antistoffen als therapie was een grote doorbraak in de behandeling van verschillende ziekten. Omdat antistoffen heel specifiek een enkel eiwit kunnen herkennen, zijn ze ideaal om te gebruiken voor de ontwikkeling van therapieën voor de behandeling van kanker.

Bij sommige vormen van borstkanker hebben de kankercellen een abnormaal hoge hoeveelheid van een groeihormoonreceptor (HER2) op de buitenkant van de cel. Sinds eind jaren negentig zijn er antistoffen ontwikkeld, die specifiek aan deze receptor binden en er zo voor zorgen dat de kankercellen door het afweersysteem van de patiënt worden opgeruimd. De antistoftherapie zorgt

ervoor dat het afweersysteem de kankercellen als lichaamsvreemd gaat zien.

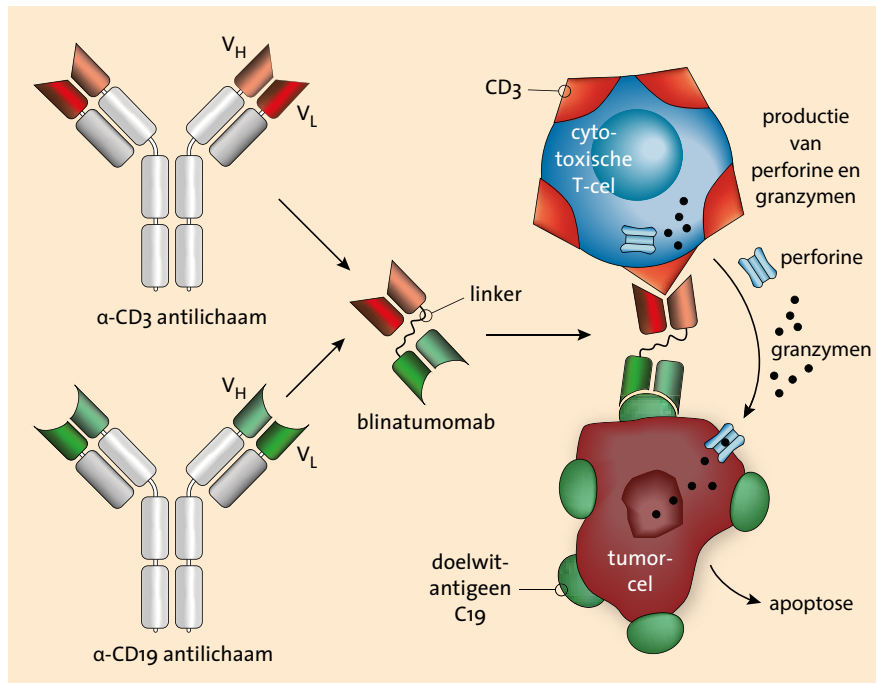
Kankercellen kunnen ook aan het afweersysteem ontsnappen door eiwitten aan te maken, zoals PD-L1, die de activiteit van de witte bloedcellen remt. Specifieke antistoffen die deze eiwitten herkennen worden nu gebruikt als antistoftherapie om deze blokkade weer op te heffen (checkpointblokkers, zie ook pagina 72) en zo de afbraak van de kankercellen door de witte bloedcellen te versterken. Deze antistoftherapie wordt al toegepast bij verschillende types kanker, zoals huidkanker en longkanker. In de meerderheid der gevallen zorgt de antistoftherapie voor een verkleining van de tumor. Er treedt echter ook resistentie op, waardoor de tumor na een bepaalde tijd niet meer gevoelig is voor de antistoftherapie.

Ontstekingen uitdoven

Voor auto-immuunziekten zijn ook antistoftherapieën ontwikkeld die het afweersysteem modificeren. Auto-immuunziekten worden veroorzaakt doordat het afweersysteem lichaamseigen cellen gaat herkennen als lichaamsvreemd. Dit zorgt voor aanmaak van ontstekingsstoffen zoals bijvoorbeeld tumornecrosefactor TNF en leidt tot chronische ontstekingen, zoals in de gewrichten van mensen met reumatoïde artritis. Om de schadelijke effecten van deze ontstekingsstoffen te verminderen, zijn er antistoftherapieën ontwikkeld die specifiek deze stoffen herkennen en zo de schadelijke activiteit blokkeren. Deze ontstekingsremmers worden bij verschillende auto-immuunziekten succesvol ingezet, zoals bij reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn.

Veelzijdige antistoffen

Aangezien antistoftherapieën veel potentie hebben bij de behandeling van verschillende ziekten, wordt er op verschillende manieren geprobeerd betere en specifiekere therapieën te maken.



De bispecifieke antistof blinatumomab bindt zowel aan het antigeen CD3 op de T-cel als aan antigeen C19 op de kankercel. Blinatumomab helpt zo om een verbinding te vormen tussen de T-cel en de tumorcel, waarna enzymen vrijkomen die de tumorcel doden.

Zo kunnen antistoffen bijvoorbeeld aangepast worden, zodat ze twee eiwitten tegelijk kunnen herkennen en binden. Met deze bi-specifieke antistoffen kunnen twee ontstekingsstoffen tegelijk worden geblokkeerd of kunnen twee eiwitten op een kankercel tegelijk worden gebonden.

Een andere interessante strategie om antistoftherapieën te verbeteren, is het koppelen van toxische stoffen aan kankercel-specifieke antistoffen. Op deze manier kunnen toxische eiwitten specifiek afgeleverd worden bij de kankercellen en hun werking doen, zonder dat deze eiwitten schade toebrengen aan de andere cellen in het lichaam.

Het venijn zit in de staart

Een antistof heeft de vorm van de letter Y, waarbij de bovenste twee armen belangrijk zijn voor de herkenning en binding aan een lichaamsvreemde structuur. De staart van een antistof bepaalt welk deel van het afweersysteem geactiveerd wordt als

de antistof gebonden is, bijvoorbeeld voor complementactivatie of celbinding.

Het veranderen van de eigenschappen van deze staart kan dus een groot effect hebben op de activiteit van het afweersysteem. Onderzoekers sleutelen daarom aan de staart om antistoftherapieën te optimaliseren. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de verschillende antistofstaarten die ons afweersysteem heeft, maar ook van kunstmatig ontworpen staarten die nog sterker het afweersysteem activeren of juist helemaal niet. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk om een suikergroep aan de staart te plakken zodat het activerende signaal veel sterker wordt. Zo'n type antistof is inmiddels ook al op de markt voor leukemie (obinutuzumab).

Checkpointblokkers: doorbraak in kankertherapie

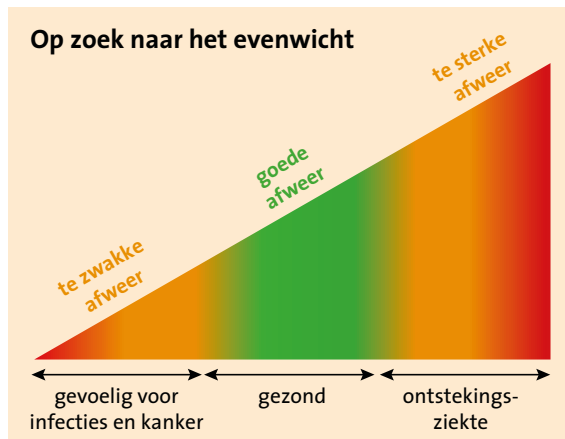
■ PROF. DR. LINDE MEYAARD EN DR. KARIJN SUIJKERBUIJK

DE AFGELOPEN tien jaar hebben checkpointblokkers de vooruitzichten voor kankerpatiënten wezenlijk veranderd. Maar wat zijn checkpoints eigenlijk? En waarom werkt het blokkeren van deze 'checkpoints' zo goed bij kanker?

Checkpoints bewaken de balans

Er zijn veel ziekten geassocieerd met een ontsporing van het afweersysteem, bijvoorbeeld chronische darmontsteking, reuma en eczeem. Dit illustreert hoe nauw het precies afstellen van het afweersysteem luistert. Dat afstemmen gebeurt onder andere door checkpoints. Deze checkpoints zijn receptoren, een soort voelspriet op de buitenkant van afweercellen, die de afweerreactie kunnen remmen. Als deze receptoren 'aan' staan, voorkomt dit activatie van de afweercel. Hierdoor reageert de cel niet of niet te snel op onschuldige signalen. Ook wordt een afweerreactie op deze manier op tijd afgeremd als een ziekteverwekker weer

Een gezond afweersysteem is perfect afgestemd. Als de afweer te laag is, wordt het lichaam gevoelig voor infecties en de uitgroei van kankercellen. Bij het aanvallen en verwijderen van ziekteverwekkers beschadigt ook gezond weefsel. Wanneer de afweerreactie te sterk is, of zonder aanleiding actief is, ontstaat onnodig veel schade, wat resulteert in ontstekingsziekten.



opgeruimd is, zodat onnodige schade aan weefsel voorkomen wordt.

Checkpoints bij kanker

Het afweersysteem speelt naast afweer tegen infecties een rol bij afweer tegen kankercellen. In de praktijk blijkt bijvoorbeeld dat mensen die behandeld worden met afweeronderdrukkende middelen een hoger risico op kanker hebben.

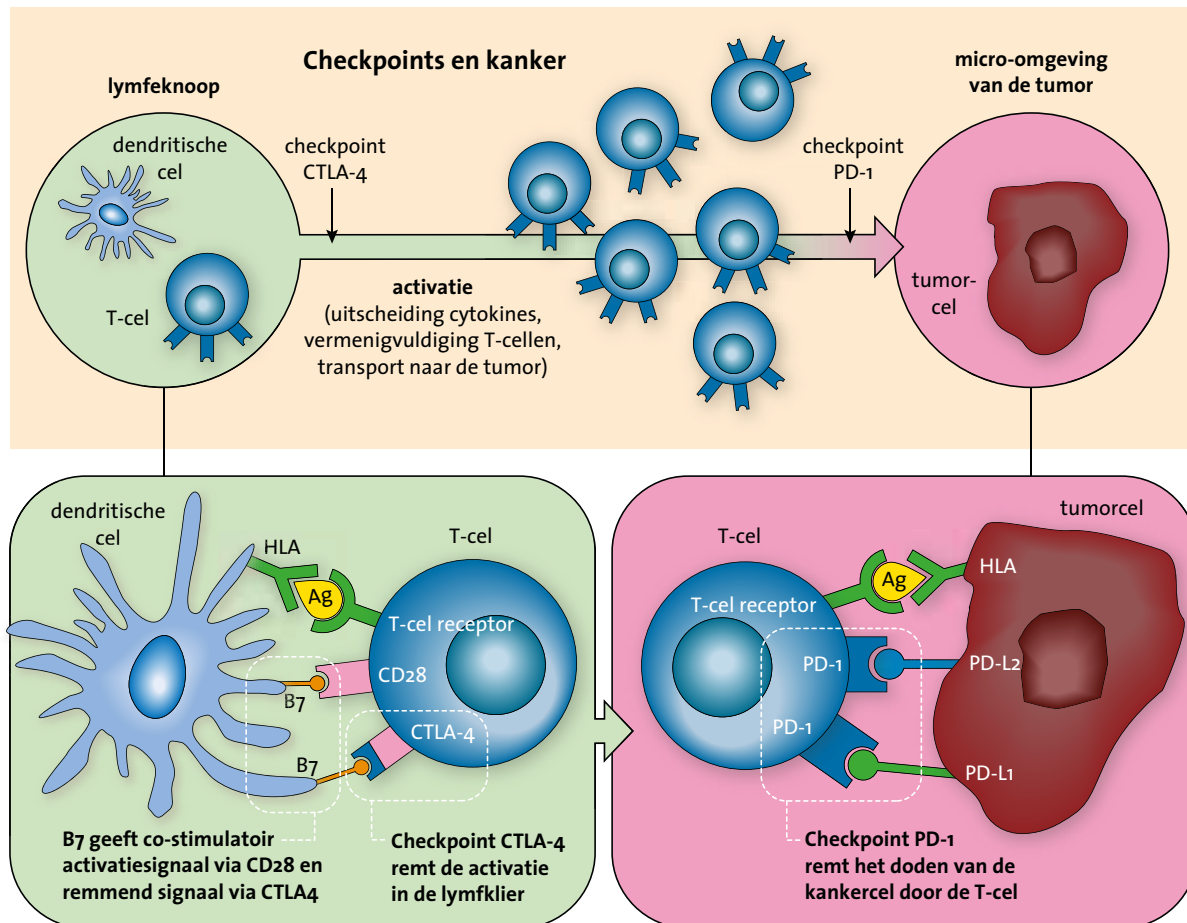
Een belangrijk celtype in de afweer tegen kanker is de T-cel. T-cellen die een kankercel kunnen herkennen gaan zich na activatie in een lymfeklier eerst vermenigvuldigen. Daarna reizen ze naar de tumor toe om de kankercellen te doden. Beide processen worden gecontroleerd door checkpoints: het checkpoint CTLA-4 remt de vermenigvuldiging van T-cellen en het checkpoint PD-1 remt het doden van de kankercel door de T-cel. Door met medicijnen de werking van checkpoints te blokkeren, kan de T-cel zich beter vermenigvuldigen en de kankercellen veel effectiever opruimen. Checkpointblokkers zetten dus de rem op afweercellen uit, zodat ze harder werken en de tumor opruimen.

Overleving van maanden naar jaren

Ipilimumab, een blokker van CTLA-4, was in 2010 het eerste middel dat de overleving verbeterde voor patiënten met uitgezaaid melanoom, een agressieve vorm van huidkanker. Een paar jaar later bleek dat de PD1-blokkers, pembrolizumab en nivolumab, voor een groter deel van de melanoompatiënten effectief waren. De combinatie van de twee verschillende checkpoint-blokkers is nog effectiever, omdat dan tegelijk de vermenigvuldiging en de dodende werking van T-cellen worden ontremd.

Naast melanoom blijken deze PD1-blokkers voor veel meer vormen van kanker zoals uitgezaaide nierkanker, blaaskanker, Hodgkin lymfoom en longkanker te werken. Het bijzondere van deze checkpointblokkers in vergelijking met bijvoor-

De werking van checkpoints. Activatie van T-cellen door dendritische cellen in de lymfeklier leidt tot T-cel vermenigvuldiging. Daarna gaan de T-cellen naar de tumor, waar ze na activatie de kankercellen doden. Het checkpoint CTLA-4 remt de activatie in de lymfeklier, het checkpoint PD-1 remt de activatie in de tumor. Ag= antigeen, HLA presenteert het antigeen aan de T-cel. De specifieke T-cel receptor herkent dit antigeen.



beeld chemotherapie is de duur van het effect. De melanoompatiënten die twee jaar na start van de behandeling met ipilimumab – die totaal 3 maanden duurt – nog in leven waren, waren dit na 10 jaar nog, vaak zonder enige andere vorm van behandeling.

Hoewel het moeilijk te zeggen is of iemand definitief van een uitgezaaide vorm van kanker kan genezen, staat buiten kijf dat deze behandelingen het vooruitzicht in levensverwachting van soms maar een paar maanden heeft veranderd in vele jaren. Naast effect op uitgezaaide vormen van kanker, blijken deze middelen voor zowel

longkanker- als melanoompatiënten die geopereerd zijn, effectief in de preventie van uitzaaiingen.

De schaduwkant: bijwerkingen

Checkpoints op de afweercellen zijn bedoeld om onnodige afweerreacties te voorkomen. De bijwerkingen van checkpoint-blokkers zijn dan ook uitingen van een 'doorgeslagen' afweersysteem en lijken vaak op klassieke ontstekingsziekten. Naast ontsteking van huid, darm en lever worden ook ontstekingen van hormoonproducerende organen zoals de schildklier en hypofyse regelmatig gezien.

De variatie is zeer breed, elk orgaan kan getroffen worden.

De bijwerkingen verlopen soms mild – gemiddeld genomen wordt de behandeling beter verdragen dan chemotherapie – maar kunnen ook zeer ernstig of zelf fataal verlopen. Net als het gunstige effect op de kanker, verdwijnen ook de bijwerkingen niet vanzelf na het stoppen van de behandeling en is actief ingrijpen met afweerremmende middelen noodzakelijk. Het merendeel van de bijwerkingen is volledig omkeerbaar na tijdelijke behandeling met een hoge dosis prednison.

De toekomst van checkpointtherapie

Checkpointblokkers vormen een revolutionaire stap, maar op het gebied van werkzaamheid valt nog te winnen. Ze werken bijvoorbeeld nog niet voor veruit de meeste borst- en darmkankers. De vormen van kanker die wel goed reageren hebben iets gemeen: de kankercellen zijn goed te onderscheiden van gewone lichaamscellen en dus herkenbaar voor het afweersysteem. Bij bijvoorbeeld melanoom, long- en blaaskanker heeft dit te maken met de grote hoeveelheid DNA-schade (mutaties) die in de tumor is ontstaan, door onder meer UV-straling en roken.

Onderzoek richt zich nu op combinatiestrategieën om tumoren die van nature minder herkenbaar zijn voor het afweersysteem toch effectief met checkpointblokkers te kunnen behandelen. Verder is het belangrijk het onderzoek uit te breiden naar nieuwe checkpoints. De huidige blokkers zijn zuiver gericht op de T-cellen, maar het ontremmen van andere afweercellen zou ook efficiënt kunnen zijn. Per kankersoort is waarschijnlijk een andere aanpak nodig, zodat met een beetje hulp van buitenaf ons eigen afweersysteem de tumor te lijf kan gaan.

Ook
afweercellen
kunnen in
kankercellen
veranderen

Therapie bij lymfklierkanker

■ DR. MARIJN KRAMER EN PROF. DR. MARIE JOSÉ KERSTEN

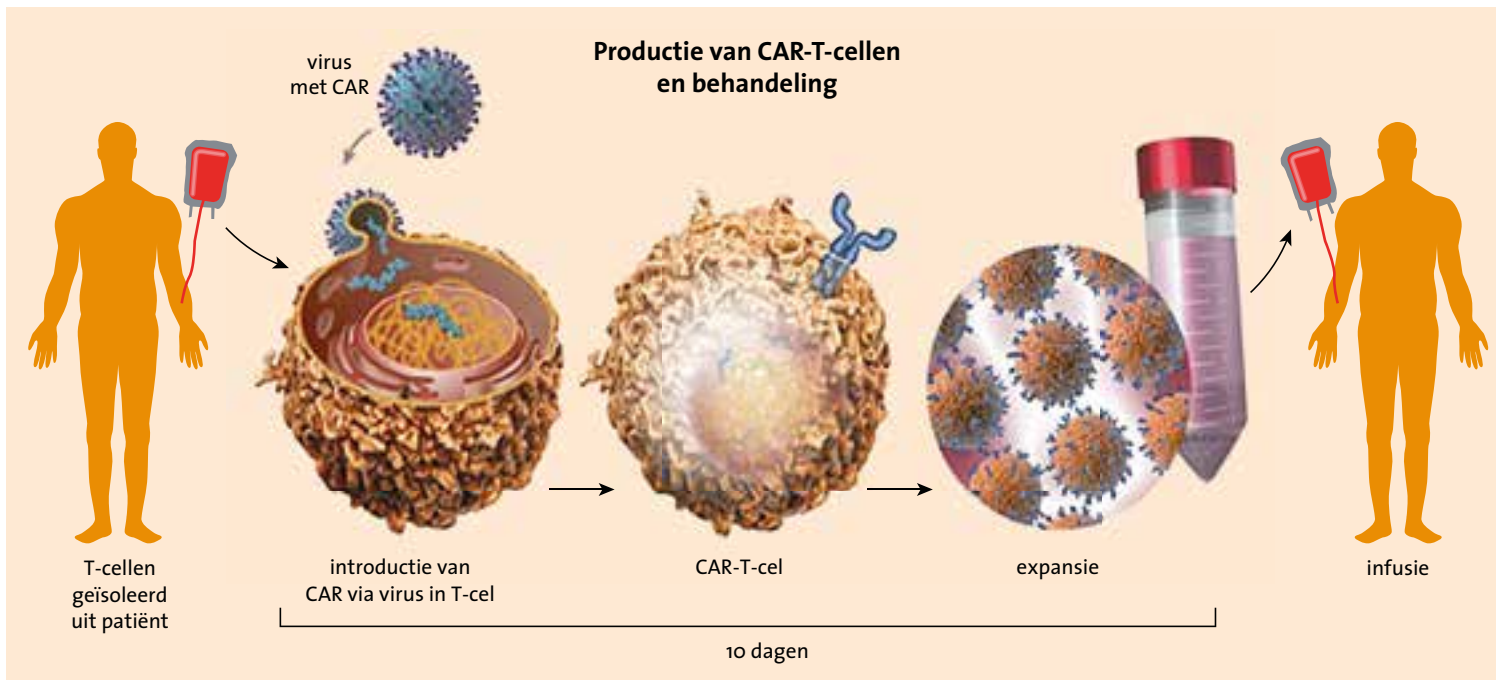
LYMFKLIERKANKER (NON-HODGKIN lymfoom) is een vorm van kanker die ontstaat uit de ongecontroleerde groei van lymfocyten: de B- en T-cellen. B-cellen maken antistoffen (immuunglobulines) die kunnen binden aan bacteriën en virussen waardoor deze worden gemarkeerd en herkend door andere cellen van het afweersysteem. T-cellen maken toxische stoffen en kunnen daardoor direct geïnfecteerde of anderszins afwijkende cellen doden.

Lymfomen kunnen ontstaan door veranderingen in het DNA van zowel B- als T-cellen, maar in 85% van de gevallen gaat het om B-cel-lymfomen. Deze zijn over het algemeen goed te behandelen met een combinatie van chemotherapie en immuuntherapie, waarmee ongeveer 60% van de patiënten geneest. Als de ziekte terugkomt, is deze echter moeilijk te behandelen.

Er is grote vooruitgang geboekt op het gebied van immuuntherapie bij lymfomen. Standaard worden deze patiënten alweer vele jaren behandeld met specifieke antistoffen gericht tegen eiwitten op de B-lymfoomcellen, wat heeft geleid tot een betere overleving.

T-cellen herprogrammeren

Sinds een jaar of vijf is er veel belangstelling voor het activeren van het afweersysteem van de patiënt zelf tegen de tumor. In 2017 zijn in Noord-Amerika de eerste T-cel-therapieën goedgekeurd als behandeling van B-cel-lymfoom en een vorm van B-cel acute lymfatische leukemie (ALL). Het doel van deze nieuwe vorm van behandeling is iemands eigen T-cellen te herprogrammeren, zodat zij specifiek worden voor een eiwit dat voorkomt op de B-lymfoomcellen.



Immuunceltherapie. De T-cellen worden uit het bloed van de patiënt gefilterd en vervolgens in het laboratorium (in vitro) geactiveerd en genetisch gemanipuleerd. Met een virus wordt DNA dat codeert voor een nieuwe receptor, Chimeric Antigen Receptor (CAR) genaamd, in de celkern ingebracht. De T-cellen worden in het laboratorium vermeerderd (expansie) en via een infuus teruggegeven aan de patiënt.

De nieuwe receptor of antenne van de aangepaste T-cel herkent specifiek een eiwit, CD19, dat op de celwand van de B-lymfocyt zit. Na binding activeert deze receptor de T-cel en zet zijn toxische eigenschappen aan en versterkt ze. De wetenschappelijke naam voor deze receptor is *Chimeric Antigen Receptor*, ook wel CAR, en de genetisch gemanipuleerde cellen heten CAR T-cellen. Als de cellen worden teruggegeven aan de patiënt, zijn het 'levende geneesmiddelen' geworden: ze kunnen zich dan vermenigvuldigen, de lymfocyt opruimen, en vervolgens jarenlang in het lichaam aanwezig blijven.

In klinisch onderzoek bij patiënten die geen goede behandelopties meer hadden, werd tot wel bij 80% een reactie gezien. Bij 30-40% van de lymfocytapatiënten en ongeveer 50% van de ALL-patiënten blijft de ziekte langdurig weg. Wel kan deze behandeling tot ernstige bijwerkingen leiden: doordat het afweersysteem zo sterk wordt geacti-

veerd, kunnen de patiënten hoge koorts krijgen en andere verschijnselen zoals lage bloeddruk en neurologische klachten.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar het vinden van tumoreiwitten waaraan de CAR T-cellen kunnen binden. Deze moeten zoveel mogelijk specifiek zijn voor de tumor, om schade aan gezond weefsel te voorkomen en het eiwit moet bij alle patiënten aanwezig zijn. Ook wordt gekeken hoe de bijwerkingen het beste zijn te verminderen, bijvoorbeeld door de CAR T-cellen te voorzien van een 'aan/uit'-knop. Mogelijk kan deze veelbelovende nieuwe behandeling straks ook voor andere kankersoorten worden ingezet.



TRANSPLANTATIES

Ongewild abonnement

ELENDE BEGINT vaak met een onbeduidend detail: “Rond de jaarwisseling 2010-2011 had ik moeite met het vasthouden van een kopje koffie. Mijn handen waren verkrampd. Ik ben niet het type dat snel naar de dokter gaat maar op aandringen van mijn vrouw deed ik dat alsnog. Bij de afdeling reumatologie in het Groene Hart ziekenhuis in Woerden kon ik snel terecht. Alras werd duidelijk dat ik geen reuma had, maar wat dan wel, dat wist de reumatoloog ook niet meteen.”

Levenslang specialistische zorg
Veertig jaar werkte Frits Hagenaar (63) in de scheepvaart waar hij begon bij een keuringsinstantie voor mammoettankers. De laatste jaren was hij manager offshore productcertificatie. Tot die jaarwisseling kende Hagenaar gemiddeld hooguit één ziekte dag per jaar. Hij zou de jaren daarna echter een ‘ongewild abonnement’ krijgen op specialistische zorg: ‘een

soort levenslang.’ De speurtocht naar de aandoening ging door: “Steeds weer bloedprikken om mogelijke diagnoses uit te sluiten. Op een zaterdagochtend belde de arts mij op en hij wilde dat ik meteen naar het ziekenhuis zou komen. Een week later stopten mijn nieren met functioneren en werden ze verwijderd.”

Aan de nierdialyse

“Uiteindelijk kwam als oorzaak de ziekte van Wegener uit de bus rollen, een auto-immuunziekte waarbij ontstekingen optreden in de wanden van de kleine bloedvaten. Die ontstekingen zitten vooral in neus, luchtpijp, longen en nieren. Die man Wegener schijnt nogal fout te zijn geweest in de Tweede Wereldoorlog en daarom kreeg de ziekte nadien een andere naam: granulomatose met polyangiitis.”

In het ziekenhuis in Dordrecht begon Hagenaar met de nierdialyse. “Met allerlei com-

plicaties aan longen, en problemen met katheters en shunts. Maar het allerergste vond ik de vochtbeperking. Ik mocht maximaal een halve liter per dag drinken, en dat was inclusief het water waarmee ik de medicijnen moest innemen.”

De transplantatie

Na achttien maanden was hij sterk genoeg voor een niertransplantatie. “Mijn vrouw wilde haar nier afstaan, waar ik aanvankelijk niet blij mee was, omdat ik haar niet in mijn ziekteproces wilde betrekken. Uiteindelijk gaf ik toe, ook omdat de weefseltypering uitwees dat het een uitstekende match was.”

“In september volgde de transplantatie. Dat was een fluitje van een cent gelet op het vreselijke voortraject tijdens de nierdialyse. Dat vond ik op sommige momenten echt mensonterend. Het was een rare gewaarwording om weer gewoon te kunnen plassen. De nefroloog waarschuwde mij: ‘Na de transplan-

tatie begint het pas!’ Hij kreeg helaas gelijk. De medicatie tegen afstoting van de nieuwe nier had nogal wat bijwerkingen. Zo moest ik maar liefst 12 tot 13 keer per dag naar het toilet. Mijn darmflora was verwoest, waardoor ik ongewild met veel medische disciplines te maken kreeg. Door prednison kreeg ik een hartaanval en ik kreeg er gratis diabetes bij. Kortom, de nier werkte uitstekend maar de bijwerkingen van de medicatie waren ingrijpend.” Veelzeggend detail: “Bij het invullen van de belastingaangifte kon ik maar liefst een excel-sheet van vier pagina’s toevoegen, met alle ziektekosten inclusief parkeergelden e.d.”

Ineens een buitenstaander

“Ik ben een doener en ik wil mij graag nuttig maken. Zo heb ik het mentorschap van een dementerende vrouw op mij genomen en ben ik bestuurslid van de Nierpatiëntenvereniging Rijnmond. Ook simpele dingen

zoals wat in de tuin klussen, mag ik graag doen. Maar dat ging nauwelijks omdat ik heel snel moe was.”

Op de vraag of zijn relatie met zijn vrouw veranderd is nu zij haar nier aan hem gaf, antwoordt hij met een lichte aarzeling: “Ja, ik denk het wel. Het heeft de band verdiept en versterkt. We genieten nu vooral van de kleine dingen in het leven. Vergis je niet, van het ene op het andere moment valt alles weg, zoals mijn werk. Je staat in principe overal buiten. Onvoorbereid.”

Voor zijn oude leven geeft hij het cijfer 8 tot 9, voor de dialyse-tijd een 3, en zijn huidige leven een 6,5.

Valt er te leven met een zesje?

“Vermoedelijk wel, al ben ik nog niet zover dat ik het stadium van acceptatie heb bereikt. Je krijgt een soort onverschilligheid voor wat er met je gebeurt, alsof je verstand op nul staat. Ik leef nu van dag tot dag met slechts één zekerheid: de ziekte zal ooit weer opvlammen.”

Hij prijst zich gelukkig dat er financieel geen problemen zijn, dankzij een goede verzekering die zijn werkgever ooit afsloot. Voorzichtig vooruitkijken, durft hij ook: “We gaan ons huis laten afbreken en een nieuw huis bouwen. Volgend jaar stopt mijn vrouw met werken en gaan we leuke dingen doen. Ik heb er zin in. Want dat is precies wat een mens nodig heeft: perspectief!”

Orgaantransplantatie is de ultieme vorm van regeneratieve geneeskunde waarbij het eigen, niet meer functionerende orgaan wordt ingenomen door het getransplanteerde orgaan. Aangezien dit orgaan in bijna alle gevallen van een donor komt en daarmee lichaamsvreemd is, zal het afweersysteem van de ontvanger zich daartegen richten. Deze ongewenste afweerreacties veroorzaken vervolgens de afstoting van het orgaan. Ook bij bloedtransfusies vol met lichaamsvreemde cellen spelen afweerreacties een cruciale rol.

Orgaantransplantatie, van afstoting tot acceptatie

■ PROF. DR. CEES VAN KOOTEN

OP DIT moment kunnen verschillende organen worden getransplanteerd: de nier, lever, hart, long, alvleesklier of de eilandjes van Langerhans. Dit gebeurt in Nederland in gespecialiseerde academische ziekenhuizen met een specifiek transplantatieteam. Afhankelijk van de ziekte en klachten, kunnen soms zelfs meerdere transplantaties bij één persoon plaatsvinden. Zo kunnen mensen die als gevolg van hun type-1 diabetes nierfalen hebben ontwikkeld, getransplanteerd worden met een gecombineerde nier en alvleesklier. Hierdoor worden tegelijkertijd de diabetes en de nierziekte

behandeld. Incidenteel worden ook andere organen getransplanteerd, waaronder de dunne darm, baarmoeder en zelfs ledematen en delen van het gezicht. Dit levert de nodige ethische discussies op.

Overleven de organen?

De afgelopen decennia zijn door ontwikkelingen in chirurgische technieken, matching van weefselantigenen, sterkere afweeronderdrukkende medicijnen en verbeterde medische zorg, de resultaten steeds beter geworden. Op korte termijn is de overleving van de getransplanteerde organen bijzonder goed; voor alle organen geldt dat na 1 jaar meer dan 90% nog functioneert. Op langere termijn (5-10 jaar) vindt er echter nog altijd afstoting plaats. Daarnaast hebben de sterke afweeronderdrukkende medicijnen ernstige bijwerkingen, waaronder nierversgiftiging, schade aan hart en

bloedvaten en een algehele onderdrukking van het afweersysteem. Door dit laatste hebben patiënten problemen met een verminderde afweer, zoals het optreden van infecties, met name door virussen, en de ontwikkeling van kanker.

Transplantatie en afweer

Vanuit het afweersysteem wordt het getransplanteerde orgaan gezien als een grote lichaamsvreemde binnendringer. Net als bloedgroepen zijn er ook weefselgroepen die per persoon verschillend zijn. Deze weefselgroepen worden 'humane leukocyten antigenen' (HLA) genoemd en komen voor op het oppervlak van alle cellen van ons lichaam. Ze spelen een centrale rol in onze afweer, omdat ze in staat zijn kleine stukjes eiwit (peptiden), bijvoorbeeld afkomstig van een ziekteverwekker, te tonen aan de T-cellen van het afweersysteem. Wanneer iemand bij een weefseltransplantatie (of bloedtransfusie) lichaamsvreemde cellen in zijn lichaam krijgt, komen met name de T-cellen in actie.

Bij de bloedgroepen is de situatie nog redelijk overzichtelijk met A, B, AB of 0, maar bij HLA is de situatie meer complex. HLA komt voor in verschillende typen (klasse-1 en klasse-2) en vertoont een veel grotere diversiteit, met vele duizenden variaties. Die variatie draagt bij aan de verschillen per persoon in gevoeligheid voor infecties of auto-immuunziekten, maar is daarnaast ook direct een barrière voor transplantatie. Het is zeer moeilijk om een donor met gelijke HLA-typering te vinden. Een uitzondering hierop is een genetisch identieke donor (eeneiige tweeling), wat ook het geval was bij de eerste geslaagde niertransplantatie in 1954 in Boston.

De afweerreactie tegen een getransplanteerd orgaan wordt niet alleen veroorzaakt door HLA en T-cellen, maar staat ook onder invloed van andere onderdelen van onze afweer. Een daarvan is de betrokkenheid van B-cellen, waar pas de laatste 10-15 jaar aandacht voor is.

Ontvanger en orgaandonor

Omdat transplantatie altijd een ingrijpende operatie is, waarna de ontvanger levenslang afweeronderdrukkende medicatie moet gebruiken, wordt deze alleen toegepast bij ernstige, vaak levensbedreigende ziekten. Hier zit ook een lastig punt, want de conditie van de ontvanger moet wel toereikend zijn voor een dergelijk ingrijpende operatie. De medische zorg is in de loop van de jaren zodanig verbeterd dat steeds oudere mensen en mensen met steeds complexere ziekten toch in aanmerking komen voor transplantatie.

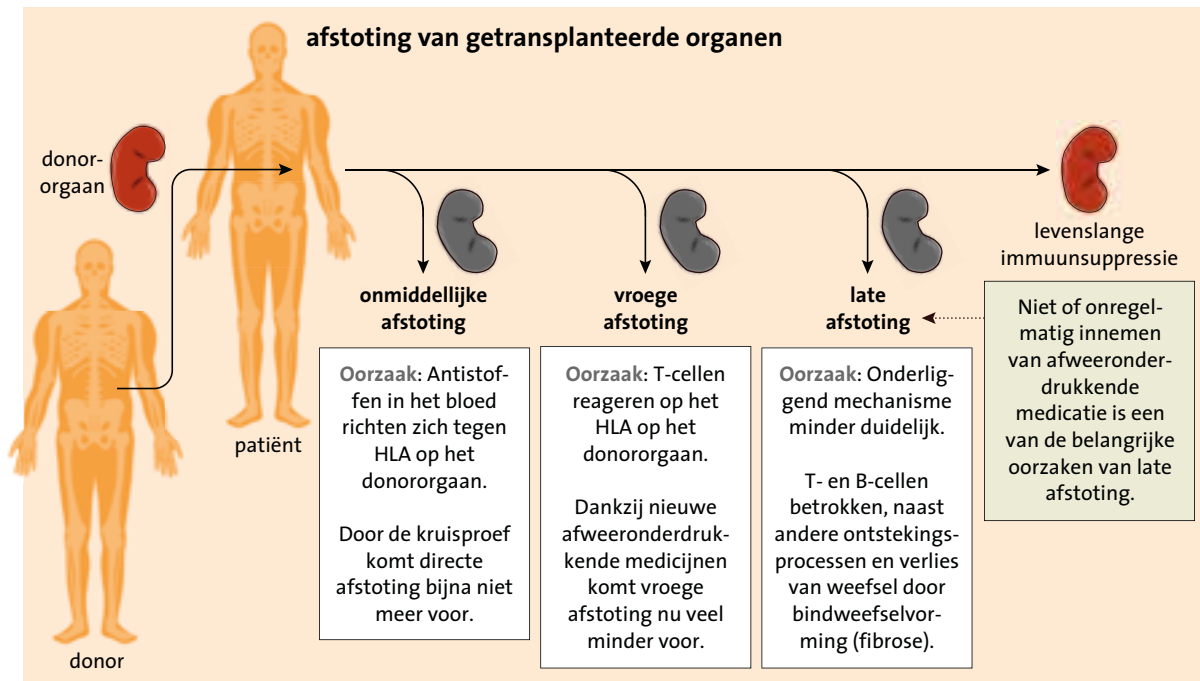
Ook wat betreft de donoren zijn de criteria voor transplantatie steeds verder verruimd. Dit is een direct gevolg van het veel besproken donortekort. Zo worden organen van steeds oudere donoren gebruikt, evenals van donoren die overlijden door hartstilstand. Beide factoren hebben tot gevolg dat er al meer schade aanwezig is in het te transplanteren orgaan. Deze lagere kwaliteit van het orgaan resulteert in meer complicaties en slechtere overleving op lange termijn.

Levende donor

Voor niertransplantatie is hier nog een ander alternatief aan toegevoegd, de levende donatie. Doordat wij twee nieren hebben, kan een gezond persoon zonder grote problemen één van deze nieren afstaan voor donatie. Doordat deze donoren medisch uitgebreid gekeurd worden en gezond zijn, en de transplantatieprocedure volledig gepland kan worden, resulteert dit in het algemeen in zeer goede resultaten.

Toch zijn er ook hier uitdagingen. Zo kan er een verhoogde afweerreactie zijn, bijvoorbeeld wanneer de transplantatie tussen familieleden plaatsvindt. Verder speelt een belangrijke discussie over de ethische grenzen van het werven van potentiële orgaandonoren, bijvoorbeeld via de sociale media, en het voorkomen van orgaanhandel.

De verschillende fasen voor en na de transplantatie van een donororgaan.



De transplantatieprocedure

Tijdens transplantatie is het onontkoombaar dat het orgaan tijdelijk geen zuurstof krijgt (ischemie). Zodra na de transplantatie de bloedtoevoer wordt hersteld (reperfusie) zal dit resulteren in zogenaamde ischemie-reperfusie-schade. Dit probleem is groter geworden door de toename van oudere donororganen of donatie na hartstilstand. Momenteel wordt onderzocht of het mogelijk is om de kwaliteit van het orgaan te verhogen, door het in de periode tussen de uitname en transplantatie aan te sluiten op een apparaat dat het orgaan via de eigen bloedvaten continu van een bewaervloeistof voorziet. Dit biedt bovendien de mogelijkheid om essentiële factoren toe te dienen, en om te meten of het orgaan geschikt is voor transplantatie.

Alarmmoleculen

Activering van het afweersysteem is afhankelijk van 'alarm'-moleculen. Ook bij ischemische schade,

komen dergelijke alarmmoleculen vrij. Dit zijn de zogeheten DAMPs, damage-geassocieerde moleculaire patronen. Deze moleculen zijn vergelijkbaar met de moleculen die afkomstig zijn van ziekteverwekkers: de PAMPs (pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen). Zowel de PAMPs als de DAMPs activeren het afweersysteem via de Toll-like-receptoren (TLR). Alarmmoleculen zijn onderdeel van ons aangeboren afweersysteem en van groot belang om het verworven afweersysteem, zoals T-cellen, aan te zwengelen. Dit kan verklaren waarom vroege complicaties tijdens de transplantatie en de periode erna, aanleiding kunnen geven tot een veel krachtigere afstotingsreactie door T-cellen.

Directe afstoting

De eerste horde is de mogelijke aanwezigheid van antistoffen in het bloed van de patiënt gericht tegen het HLA op het donororgaan. Wanneer deze

antistoffen aanwezig zijn en zich aan het oppervlak van de donororgaancellen hechten, resulteert dit in een onmiddellijke vernietiging. Dergelijke antistoffen kan men al hebben door eerder contact met vreemd HLA, bijvoorbeeld door bloedtransfusies, door zwangerschap (het HLA van het kind) of door een eerdere transplantatie. Sinds eind jaren zestig van de vorige eeuw vindt daarom een kruisproef plaats, waarbij het bloed van de ontvanger wordt getest op cellen van de orgaandonor. Bij een positieve reactie gaat de transplantatieprocedure niet door. Doordat er steeds meer mensen zijn die antistoffen hebben tegen verschillende HLA-moleculen, is het voor deze groep lastig om succesvol getransplanteerd te worden. Daarbij is Nederland voorloper in het programma van 'cross-over'-niertransplantaties. Hierbij is door gelijktijdige uitwisseling van donoren bij koppels waarbij directe donatie niet mogelijk is, het aantal transplantatiemogelijkheden sterk uitgebreid. Verder is er ook de mogelijkheid om met medicijnen de aanwezige antistoffen te verwijderen, maar dit gaat nog met complicaties gepaard.

De vroege en late afstoting

Van oudsher is er veel aandacht voor de afstotingsreactie veroorzaakt door T-cellen na de interactie met het lichaamsvreemde HLA. De ontwikkelde medicijnen kunnen zeer efficiënt de werking van T-cellen onderdrukken waardoor vroege afstoting veel minder voorkomt, minder dan 15%. Deze vroege afstotingsreactie – in de eerste weken tot maanden na transplantatie – is vaak goed te behandelen, en gaat dus niet per se gepaard met orgaanverlies.

Op de langere termijn gaat het verlies van getransplanteerde organen gewoon door. Het onderliggende mechanisme is minder duidelijk en lijkt een samenspel te zijn van verschillende factoren. Niet alleen T-cellen en B-cellen zijn hierbij betrokken, maar ook andere ontstekingsproces-

sen en het verlies van functionerend weefsel door bindweefselvorming (fibrose). Een niet te onderschatten factor zijn de psychische aspecten om levenslang afweeronderdrukkende medicatie te moeten nemen. Het niet of onregelmatig innemen van de medicatie op langere termijn is een van de belangrijke oorzaken van de late afstoting. Door het verlies van getransplanteerde organen, komen deze mensen opnieuw op de wachtlijst en draagt dit verder bij aan het orgaantekort.

De afweeronderdrukkende medicijnen kunnen ernstige bijwerkingen hebben. Bij transplantatie van essentiële organen waarvoor geen alternatieve oplossing bestaat, zoals hart of long, is dit probleem nog groter. In dat geval worden zelfs hogere medicijnconcentraties nagestreefd. Nierfalen en noodzaak tot dialyse of niertransplantatie is bij deze vormen van transplantatie een regelmatig voorkomende bijwerking als gevolg van de niervergiftiging.

Nieuwe ontwikkelingen

De afweerreactie bij transplantatie is om twee redenen uniek vergeleken met andere ziekten waar het afweersysteem een rol speelt. Ten eerste is het vreemde antigeen waar de afweerreactie tegen optreedt grotendeels bekend: het HLA-type van de donor. Daarnaast is precies bekend wanneer deze afweerreactie van start gaat, namelijk het moment van transplanteren. Dit moment is daarmee uitermate geschikt om met nieuwe therapieën in te grijpen. Bijvoorbeeld om naast T-cellen, ook andere afweercellen of -processen te onderdrukken met celtherapie. Daarnaast is het interessant om te leren van natuurlijke processen, zoals zwangerschap, waarbij gedurende 9 maanden een kind met gedeeltelijk een vreemd HLA-type van de vader, zonder afstoting verdragen wordt.

Het combineren van een orgaantransplantatie met een beenmergtransplantatie waardoor de ontvanger het afweersysteem van de donor krijgt

en er geen afstotingsreactie plaatsvindt, werkt in proefdieren. Maar de benodigde voorbehandeling en bijwerkingen zijn echter zo groot, dat dit op dit moment in de kliniek geen reële mogelijkheid is.

Het ultieme doel is dat het lichaam het vreemde orgaan accepteert met minimaal gebruik van medicatie en behoud van de afweerreactie tegen infecties en tumoren. Om afweeronderdrukkende middelen veilig af te bouwen, moeten we kenmerken (biomarkers) in bloed, urine of weefsel, opsporen die dit kunnen voorspellen. Daarnaast zal de toekomst leren in hoeverre verschillende vormen van stamceltransplantaties kunnen bijdragen aan het vervangen of repareren van niet functionerende organen.

Er bestaan meer dan 400 verschillende bloedgroepen

Bloedtransfusie en afweer

■ DRS. MERLIJN VAN HASSELT

PER JAAR ontvangen 300.000 Nederlanders donorbloed. Vaak zijn dit mensen die voor kanker of bloedziekten worden behandeld, maar ook bij grote operaties of bij slachtoffers van ongevallen hebben mensen donorbloed nodig. De menselijke afweer kan daarbij een complicerende factor spelen.

Bloed is een bijzonder complex onderdeel van het menselijk lichaam. Het bestaat voor ongeveer de helft uit plasma, een vloeistof met eiwitten, en voor de andere helft uit rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. De rode bloedcellen zorgen voor vervoer van zuurstof door het hele lichaam. Witte bloedcellen zijn onderdeel van het afweersysteem en de bloedplaatjes zorgen voor bloedstolling.

Bloedgroepen

Er zijn zo'n 400 verschillende bloedgroepen bekend, waaronder de bekende A, B, AB, 0 (nul) en de rhesusfactor. Andere bloedgroepen zijn bijvoorbeeld de Kell-, Duffy-, en Lutheranbloedgroep. Bloedgroepen worden bepaald door verschillen in suiker- of eiwitstructuren op de celmembraan van rode bloedcellen. Deze structuren aan de buitenkant van rode bloedcellen kunnen bij een bloedtransfusie door de ontvanger als lichaamsvreemd worden herkend.

Iedere structuur vervult een functie voor de cel. De eiwitten van de Lutheranbloedgroep zorgen er bijvoorbeeld voor dat de rode bloedcel aan andere cellen kan hechten. Soms kan het een voordeel zijn om een bloedgroep niet te hebben. Zo gebruikt een malariaparasiet het eiwit van de Duffy-bloedgroep om zich in een rode bloedcel te nestelen. Europeanen hebben vrijwel allemaal een vorm van Duffy. In Afrika heeft 40 tot 60% van de mensen deze bloedgroep helemaal niet. Zij lopen veel minder kans om malaria te krijgen.

Afweerreactie

Bij een transfusie wordt de bloedontvanger standaard op ABO en de rhesusfactor getest. Bij deze bloedgroepen komen namelijk de meest heftige, soms dodelijke afweerreacties voor. Dat komt door in het lichaam aanwezige antistoffen die het donorbloed met een afwijkende bloedgroep afbreken meteen nadat het via een transfusie in het lichaam is gekomen. Daardoor krijgt men én te weinig bloed én moet het lichaam de afbraakproducten verwerken.

Behalve ABO en rhesusfactor zijn er nog tientallen andere bloedgroepen bekend die een transfusiereactie kunnen opwekken. De bloedbank Sanquin zoekt daarom eerst uit tegen welke bloedgroepen iemand antistoffen heeft gevormd, om het meest geschikte donorbloed vast te stellen. Uniek voor Nederland is dat voor bijna 280.000 donoren is uitgezocht tot welke tweeëntwintig bloedgroepen die bij een bloedtransfusie het afweersysteem kunnen activeren, zij behoren. Mensen met het hoogste risico op antistofvorming krijgen zo het veiligste bloed.

bloedcellen			functie
rode bloedcellen (erythrocyten)			vervoer zuurstof (O ₂) afvoer koolstofdioxide (CO ₂)
witte bloedcellen, ofwel afweercellen (leukocyten)	macrofagen		aangeboren afweer: ruimen ziekteverwekkers op via fagocytose (blijven leven)
	granulocyten	neutrofielen	aangeboren afweer: ruimen ziekteverwekkers op via fagocytose (gaan daarna dood)
	lymfocyten	natural killer cellen	aangeboren afweer: doden geïnfecteerde lichaamscellen
		B-cellen	verworven afweer (humoraal)
		T-cellen	verworven afweer (cellulair)
bloedplaatjes (trombocyten)			bloedstolling

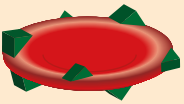
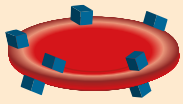
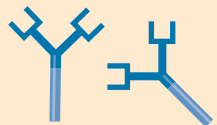
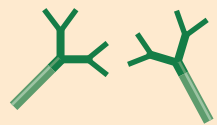
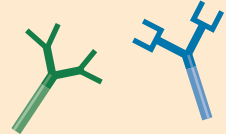
Afweer bij zwangerschap

Bij zwangerschap kan de rhesusfactor tot complicaties leiden. Als een rhesus D-negatieve vrouw zwanger is van een rhesus D-positief kind, kan de moeder antistoffen aanmaken tegen de bloedgroep van het kind. Dat gebeurt in de meeste gevallen pas tijdens de geboorte wanneer het bloed van het kind in aanraking komt met de bloedbaan van de moeder. De antistoffen blijven in het bloed van de moeder aanwezig. Als het volgende kind ook rhesus D-positief is, breken de reeds aanwezige antistoffen van de moeder die de placenta kunnen passeren, de rode bloedcellen van het kind af. Het (ongeboren) kind kan hierdoor ziek worden, soms zelfs zo ernstig dat een bloedtransfusie in de baarmoeder nodig is. Ongeveer 15% van de Nederlandse inwoners zijn RhD-negatief. Dit komt neer op zo'n 27.000 zwangeren per jaar.

Sanquin kan met DNA geïsoleerd uit het bloedplasma van de zwangere vrouw de bloedgroep van het ongeboren kind vaststellen. Ook worden de antistoffen geïdentificeerd die de moeder maakt. Door vervolgens te bepalen hoe krachtig die antistoffen zijn en hoe groot de kans is dat de antistoffen van de moeder het bloed van de foetus afbreken, kan worden gekozen voor een meer of minder intensief zorgtraject van de aanstaande moeder. Dankzij deze techniek hoeven jaarlijks ruim 11.000 zwangere vrouwen geen anti-D-prik meer te krijgen. Sinds 2011 worden zwangeren in Nederland gescreend voor deze 'foetale RhD-typering'.

Bloedplaatjes en afweer

Kankerpatiënten zijn vaak langere tijd afhankelijk van donorbloed. Met name bloedplaatjes-transfusies zijn nodig om bloedingen te voorkomen. Sommige mensen maken antistoffen aan tegen HLA-kenmerken van de donorbloedplaatjes. Hierdoor kunnen donorbloedplaatjes snel worden afgebroken. In dat geval moet men dan bloedplaatjes krijgen van een donor met eenzelfde HLA-typering.

bloedgroep	A	B	AB	0 ('nul')
genotypen	AA en A0	BB en B0	AB	00
antigenen op rode bloedcel	 A antigenen	 B antigenen	 A en B antigenen	 geen A, geen B
antistoffen in het bloed	 Anti-B	 Anti-A	geen anti-A geen anti-B	 anti-A en anti-B
kan bloed krijgen van donoren met	A en 0	B en 0	A, B, AB en 0 ('universele ontvangers')	0
kan bloed doneren aan mensen met	A en AB	B en AB	AB	A, B, AB en 0 ('universele donoren')

Helaas is het zeer moeilijk om voor iedereen de juiste bloedplaatjes te vinden. Er zijn vele duizenden verschillende HLA-typeringen. Uit recent onderzoek blijkt nu dat bloedplaatjes van bepaalde donoren zó weinig HLA-eiwitten bevatten, dat ze niet door de antistoffen worden afgebroken. Hierdoor wordt het aantal mogelijke bloedplaatjes-donoren voor deze mensen ineens een stuk groter. Wanneer deze resultaten door verder onderzoek zijn bevestigd, kan dit snel in de praktijk toegepast worden. Deze ontdekking is wereldwijd van belang. In veel andere landen werkt men met meerdere, ongekoppelde donorbestanden, waardoor het nóg lastiger is om een geschikte HLA-donor te vinden.

Verskil in afweerreactie

Acht procent van mensen die meerdere bloedtransfusies nodig hebben, maakt antistoffen aan tegen de meest voorkomende bloedgroepen. Dit

overkomt vooral kankerpatiënten of mensen met afwijkingen aan de rode bloedcellen, zoals sikkelcelanemie. Als zij daarnaast een infectie met bacteriën of virussen hebben, lopen zij extra risico. Daarbij hangt het sterk af om welk soort bacterie het gaat.

Mensen die afweeronderdrukkende medicijnen gebruiken of een verzwakte afweer hebben, blijken juist minder risico te hebben op het aanmaken van antistoffen tegen donorbloed. Dat geldt bijvoorbeeld voor patiënten met leukemie van wie het afweersysteem is verzwakt door chemotherapie. Mensen bij wie de milt is verwijderd, het orgaan dat het bloed filtert op zoek naar afwijkende cellen zoals bacteriën, lopen ook minder risico. Al deze kennis helpt om beter in te schatten welk bloed iemand nodig heeft.

Tolerantie-opwekkende celtherapieën

■ DR. ANJA TEN BRINKE

HET AFWEERSYSTEEM beschermt ons tegen ziekteverwekkers. Maar in sommige situaties, zoals bij auto-immuunziekten en allergieën, is er sprake van ongewenste en schadelijke afweerreacties gericht tegen lichaamseigen weefsel of onschadelijke omgevingsfactoren. In geval van transplantatie veroorzaken ongewenste afweerreacties afstoting van het orgaan.

De dendritische dirigent

De dendritische cellen zorgen ervoor dat er afweer komt tegen ziekteverwekkers, maar spelen ook een rol bij het in balans houden van de afweerreacties door deze te onderdrukken. Zij zijn de dirigent van ons afweersysteem. Dendritische cellen die afweerreacties onderdrukken worden tolerogene dendritische cellen genoemd. Zij onderdrukken cytotoxische T-cellen en zorgen voor de aanmaak van regulerende T-cellen die de onderdrukking van de afweer regelen. Dit gebeurt heel specifiek, zodat alleen reacties tegen een bepaald eiwit – het antigeen – worden onderdrukt en niet het hele afweersysteem wordt geremd.

Ongewenste afweerreacties aanpakken

Momenteel lopen er verschillende studies om te verkennen of tolerantie-opwekkende celtherapieën met tolerogene dendritische cellen of regulerende T-cellen kunnen worden ingezet bij de behandeling van ziekten waarbij een overactief afweersysteem een probleem is, zoals auto-immuunziekten, of waar afweerreacties ongewenst zijn, zoals afstotingsreacties bij transplantatie.

Het voordeel van de behandeling met tolerantie-opwekkende celtherapie is dat deze antigeen-spe-

cifiek werken en zo de ongewenste afweerreacties die aan de ziekten ten grondslag liggen, onderdrukken en gewenste afweerreacties tegen ziekteverwekkers ongemoeid laten.

De huidige medicijnen onderdrukken het afweersysteem en leggen dit in zijn geheel plat, waardoor men nare, soms zelfs levensbedreigende, infecties of kanker kan krijgen als bijwerking. Daarnaast zijn deze medicijnen erop gericht om symptomen te bestrijden, maar ze kunnen het ziekteproces niet beëindigen en moeten daarom levenslang worden ingenomen. Behandeling met tolerantie-opwekkende cellen is eropgericht om de ontspoorde afweerreactie specifiek en blijvend aan te pakken door een nieuwe balans in te stellen voor dat specifieke antigeen.

Cellen opkweken en opleiden

Voor de behandeling met tolerantie-opwekkende therapieën moeten de tolerogene dendritische cellen of regulerende T-cellen worden opgekweekt uit het bloed van de patiënt zelf, een soort geneeskunde op maat.

In het geval van tolerogene dendritische cellen worden de voorlopers van de dendritische cellen uit het bloed geïsoleerd en in het laboratorium in een kweekzak met specifieke tolerantie-opwekkende factoren uitgerijpt tot tolerogene dendritische cellen. Dit kan met stoffen zoals vitamine D₃, anti-ontstekingsstoffen zoals cytokinen IL-10 en TGF- β of met afweeronderdrukkende medicijnen zoals dexamethason en rapamycine.

Een extra activatie is nodig om de tolerogene dendritische cellen naar de lymfeklieren te laten migreren, waar de T-cellen zich bevinden. Verder is de extra activatie ook nodig om de tolerogene dendritische cellen stabiel te houden zodat ze niet veranderen in afweer-activerende dendritische cellen zodra ze bij iemand worden ingespoten en daardoor juist de ziekte zouden kunnen verergeren. Daarnaast worden de tolerogene dendritische



In dit laboratorium worden T-celvaccinaties ontwikkeld voor de behandeling van longkanker. Deze vaccinaties stimuleren het afweersysteem om specifiek kankercellen te herkennen, zodat het deze kan aanvallen zonder de normale cellen te beschadigen. Dendritische cellen geladen met antigenen, activeren vervolgens de T-cellen zodat ze reageren op het antigeen en de kankercellen doden.

cellen beladen met het juiste antigeen (ziekte-specifiek), zodat alleen afweercellen die dit antigeen herkennen geherprogrammeerd zullen worden.

Regulerende T-cellen zijn in het bloed aanwezig in heel kleine hoeveelheden. Om voldoende cellen voor de behandeling te hebben, worden de regulerende T-cellen na isolatie zo geactiveerd dat ze zich heel vaak gaan vermenigvuldigen en ook hun regulerende kenmerken behouden. Vooralsnog worden alle geïsoleerde regulerende T-cellen vermeerderd, maar tegenwoordig gaat men er toe over om alleen de antigeen-specifieke regulerende T-cellen op te kweken.

De getrainde tolerogene dendritische cellen of de opgekweekte regulerende T-cellen kunnen na toediening het afweersysteem van de patiënt als het ware opnieuw 'opleiden' door rechtstreeks in te grijpen in de onderliggende afweerprocessen van de ziekte.

Nog veel onderzoeksvragen

In verschillende diermodellen is de aanpak met tolerantie-opwekkende therapieën effectief gebleken. Ook zijn de uitkomsten van de eerste veiligheids- en haalbaarheidsstudies bij mensen veelbelovend. Maar er zijn ook nog veel vragen die beantwoord moeten worden, zoals: Wat is de juiste hoeveelheid cellen? Hoe en hoe vaak moeten de cellen worden toegediend? Zijn de veranderingen die door de celtherapie worden geïnduceerd blijvend? Om deze vragen te beantwoorden lopen momenteel verschillende medische onderzoeken.

Daarnaast zal het afweersysteem van de behandelde patiënten goed gekarakteriseerd moeten worden. Dit om te zien of de afweerreactie tegen het specifieke antigeen waartegen de therapie is gericht inderdaad is verminderd en andere afweerreacties tegen bijvoorbeeld ziekteverwekkers niet beïnvloed zijn.

Om tolerantie-opwekkende celtherapieën zo breed mogelijk te kunnen inzetten, is ook onderzoek nodig naar de eiwitten (antigenen) waar tegen de afweerreactie in verschillende ziekten is gericht. De komende jaren zal duidelijk worden of tolerantie-opwekkende celtherapieën hun belofte waar kunnen maken en toekomst hebben voor de behandeling van auto-immuunziekten en allergieën en bij het voorkomen van afstotingsreacties bij transplantatie.



GEZOND OUDER WORDEN

Oud? Ik? Welnee!

HO EENS even, zo oud ben ik helemaal niet”, relateert

Eugene Sigaloff, een man met een duidelijke voorkeur voor *tongue in cheek* humor. “Ik ben 81 jaar en dat is ongeveer de gemiddelde levensverwachting van een Nederlandse man.” Een geboren Nederlander is hij niet. “Mijn wieg stond in New York en ik had van mijn 6^e tot mijn 18^e levensjaar last van astma. Mijn ouders verhuisden om die reden naar California vanwege het drogere klimaat. In Los Angeles ben ik opgegroeid.”

Muziek en sporten

Muziek vormt één van zijn levensthema's: “Ik was decennialang docent algemene muziektheorie aan het conservatorium in Amsterdam. Een voorkeur voor een bepaalde muziekvorm heb ik niet echt: ik hou van liederen, strijkkwartetten, kamermuziek en ga zo maar door. Zolang het maar klassieke

muziek is.” Een favoriete componist wil hij aanvankelijk niet noemen.

Om deze leeftijd te bereiken heeft hij “in ieder geval geen magische pil genomen. Wat ik wel doe, is dagelijks aan de piano en aan mijn bureau zitten. Of dat de gezondheid bevordert, weet ik niet. Voor de zekerheid ga ik elke dag een uurtje naar een sportschool. Van sporten houd ik al sinds mijn jeugd jaren, al zal ik geen topatleet meer worden.”

Roken en drinken

“Toegegeven, daarnaast heb ik gerookt. Te beginnen met de klassieke stiekeme sigaret in de garage, samen met mijn maatjes. Nadien volgden pijp en sigaren. Nu rook ik al vele jaren niet meer.”

“Verder nam ik dagelijks een glaasje wijn, eentje, twee of drie. Ik ben niet zo heel gedisciplineerd hoor, al vind ik van mijzelf dat ik, ondanks die sportschool, een paar kilo

te zwaar ben. Die constatering leidt echter tot hoongelach van mijn kinderen die het daarmee beslist oneens zijn.”

Dochter en internist Kim vult aan: “Hij kan er niet tegen als iets in zijn lichaam het minder goed doet. Een aantal jaar geleden viel hij van de trap en scheurde hij een pees in zijn been. Hij was zo ‘upset’ dat hij kort na opname in het ziekenhuis voorstelde dat ze hem in slaap moesten brengen en hem pas wakker moesten maken als alles gerepareerd was en hij weer naar de sportschool kon. En hij liet ook meteen weten: ‘niet animeren, niet animeren!’ Waarmee hij bedoelde ‘niet reanimeren’.”

Geen ernstige ziekten

“Behalve de al eerder genoemde astma, ben ik nooit geconfronteerd met een ernstige ziekte. Al heb ik aan astma wel een zekere kortademigheid overgehouden. Dat maakt dat ik geen geboren marathonloper ben.”

“Mijn vader overleed te jong op zijn 73de en mijn moeder haalde de 98. Van ernstige ziekten in de familie is mij niets bekend.” Wie hem beluistert, ontkomt niet aan het idee dat Eugene Sigaloff een gelukkig mens is. Hij erkent dat ook meteen. Dochter Kim: “Hij is fanatiek in alles wat hij doet: muziek, het schrijven van gedichten of zelfs een brief. Hij stelt hoge eisen aan zichzelf.”

Over de ingrediënten van zijn levensgeluk: “Voor alles gezondheid, al staat een mens die gezond is daar nauwelijks bij stil. Daarnaast houd ik van het spirituele gevoel dat ik iets kan maken, dingen kan creëren, zoals muziek. Belangrijk was het vinden van een heel leuke baan in Amsterdam. Na een jaar kreeg ik zelfs een vaste aanstelling, zonder dreiging van ontslag. Dat gaf rust.”

Spiritueel vluchteling

Terugblikkend: “Ik wilde al langer naar Europa want ik

voelde mij toen – in 1965 – een soort spiritueel vluchteling uit een achterlijk land dat ik almaar verder zag afglijden.” Hij maakt zich grote zorgen over de onrechtvaardigheid, de hypocrisie en het geweld in deze wereld: “Regelmatig schreeuw ik naar het televisiescherm.”

Wat Europa tevens aantrekkelijk maakte, “was de muziekcultuur en in het bijzonder het werk van de Deense componist Carl Nielsen, één van mijn grote favorieten. Ik stuurde enkele composities naar conservatoria in diverse Europese steden. Op weg naar Genève kwam ik in Amsterdam terecht, vroeg naar de Bachstraat, vond een goedkoop adres en zo ben ik blijven hangen. Nooit spijt van gehad.”

Liefde op het eerste gezicht

Een grote bijdrage aan zijn levensgeluk vormen zijn vrouw met wie hij “al vijftig jaar samen is”, hun twee kinderen met wie hij “een uitstekende relatie” heeft, en de kleinkinderen. Een

causaal verband tussen zijn levens- en familiegeschiedenis enerzijds en zijn leefstijl anderzijds is niet aantoonbaar. Het toeval was zijn belangrijkste richtingwijzer en “dat toeval is mij blijkbaar altijd welgezind geweest.”

Zijn mooiste toeval: “Lang geleden was ik bij een vervelend feest en ik wilde net naar huis gaan toen rond middernacht mijn latere vrouw binnenkwam. Het was liefde op het eerste gezicht tot en met liefde op het laatste gezicht.”

9 Kras en kwiek oud

Gevoeligheid voor infectieziekten, kanker en auto-immuniteit neemt toe met het ouder worden en draagt stevig bij aan onze laatste ongezonde jaren. Leeftijd is daarmee de grootste risicofactor voor ziek worden en sterfte. Een van de verklaringen die hiervoor gegeven wordt, is dat in kwetsbare ouderen het afweersysteem niet meer goed functioneert. Oude mensen reageren daardoor minder goed op vaccins en hebben vaker last van chronische ontstekingsziekten, waaronder auto-immuunziekten.

Alice in Wonderland: co-evolutie mens, dier en microbe

■ PROF. DR. JON LAMAN

WANNEER VERANDERINGEN in de ene biologische soort genetische veranderingen beïnvloeden in een andere soort en omgekeerd, spreken we van co-evolutie. Een bekend voorbeeld is malaria, een levensgevaarlijke koortsende ziekte, veroorzaakt door een parasiet die door muggen op de mens wordt overgebracht. Sommige mensen met bepaalde gen-varianten zijn beter beschermd tegen malaria dan andere groepen mensen. De mens en de parasiet stimuleren over en weer genetische variaties die overleving van nageslacht bevorderen van zowel de gastheer als de ziekteverwekker. Het

krijgen van net iets meer nageslacht dan soortgenoten is in de evolutie cruciaal. Het gaat dan om afstammelingen die zelf ook vruchtbaar zijn en de daaropvolgende generaties maken. Dit wordt 'reproductief succes' genoemd, ofwel 'fitness'.

Co-evolutie en veroudering

Ons huidige genenpakket en dus ons lichaam zijn nog aangepast aan de prehistorische natuurlijke omgeving van de jager-verzamelaar in Afrika. Deze evolutionaire erfenis heeft ons lichaam vele beperkingen meegegeven, omdat biologische eigenschappen vaak een uitruil zijn: de onhandige blinde vlek in ons oog is een bijproduct van een evolutionair ontwikkelingspad en onze lust tot vet- en suikergebruik was in de prehistorische omgeving niet ziekmakend maar eerder voordelig om perioden van tekorten te doorstaan.



De rode koningin hypothese: een soort moet voortdurend evolueren om zijn ecologische niche te behouden. Of zoals de Rode Koningin tegen Alice in Wonderland zegt: *Je moet zo hard lopen als je kunt om op dezelfde plek te blijven.*

Maar hoe zit het dan met veroudering? Biedt dat evolutionaire voordelen? Medici en onderzoekers beschouwen veroudering over het algemeen als een bijproduct van de eigenschappen die dieren en mensen nodig hebben om te overleven tijdens hun voorplantingsperiode. Bij veroudering gaat het niet enkel om de laatste periode van het leven, maar het moet juist gezien worden als onderdeel van de complete levensloop. Al in de baarmoeder bepalen positieve en negatieve invloeden mede de kans op een gezond en lang leven. Studies naar kinderen geboren in de Nederlandse hongerwinter van 1944 zijn daarom internationaal befaamd.

Co-evolutie met microben

Dodelijke infecties vormen een heel sterke selectieve kracht. In Wonderland zegt de Rode Koningin tegen Alice: 'Je moet zo hard lopen als je kunt om op dezelfde plek te blijven'. Deze beeldspraak wordt veel gebruikt voor de wapenwedloop tussen ziekmakende microben en de mens of een andere biologische soort. Zo verloren in Europa in de mid-

deleeuwen zo'n 75-200 miljoen mensen (30-60% van de bevolking) het leven door de pestbacterie. Wij stammen dus af van de mensen die deze epidemie doorstonden.

Voordat vaccinatie en sterke verbeteringen in de hygiëne werden doorgevoerd, haalde slechts de helft van de kinderen de leeftijd van 5 jaar. Dat is in de huidige tijd nauwelijks meer voor te stellen. Hopelijk zal er geen toename in de kindersterfte nodig zijn, om het publieke vertrouwen in vaccinatieprogramma's in stand te houden.

Co-evolutie van mens en microbe wordt niet enkel gedreven door levensbedreigende infecties. Het mazelenvirus kan bijvoorbeeld, zonder dat het leven van de gastheer in gevaar komt, onvruchtbaarheid veroorzaken. Daarnaast zijn er veel mildere interacties, zoals die tussen onszelf en de circa 1000 bacteriesoorten van het microbiom in de darm. Sommigen noemen het microbiom zelfs een nieuw orgaan van ons lichaam, omdat het zoveel invloed heeft op de normale lichaamsprocessen. Op een vergelijkbare manier is onze gezondheid gebaat bij de bacteriën die leven op onze huid, in de longen en vele andere locaties. Co-evolutie treedt niet enkel op tussen twee soorten, maar ook tussen meerdere soorten tegelijk, zoals in het darmmicrobiom.

Wint de snelste?

Ziekteverwekkers zoals virussen, bacteriën, schimmels en wormen, kunnen veel sneller evolueren dan de mens. Hun generatietijd is soms niet meer dan een paar uur of een paar dagen. Daar zal de mens met een generatietijd van 15-25 jaar het uiteindelijk toch tegen moeten afleggen. Toch zijn er nu met 7 miljard meer mensen dan ooit tevoren. Dit ondanks een voortdurend bombardement met ziekteverwekkers, waaronder nieuwe virussen (hiv, zika, sars) en oude vijanden die grote aantallen slachtoffers blijven maken (tuberculose, influenza, malaria).

Sommige parasieten lijken onze afweer juist beter te maken

Klaarblijkelijk is ons afweersysteem uitstekend in staat om ziekteverwekkers af te weren, tegenwoordig met hulp van vaccinaties, verbeterde hygiëne en als het nodig is door antibiotica. Hoewel de individuele mens ten prooi kan vallen aan microben, kan de totale menselijke populatie infecties en een epidemie met succes doorstaan, en er veranderd of versterkt uitkomen.

De komst van nieuwe ziekteverwekkers blijft echter zeer gevaarlijk voor het individu. Moderne ontwikkelingen zoals massaal vliegverkeer bespoedigen razendsnelle verspreiding van ziekteverwekkers over de wereld. Anderszins ondersteunt digitale communicatie de zeer effectieve surveillance en preventie door onder meer de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) samen met nationale instanties zoals het RIVM en de universiteiten, waardoor uitbraken weer snel onder controle kunnen zijn.

Hoewel een infectie met een ziekteverwekker meestal slecht nieuws is, is dat voor sommige microben minder eenduidig. De bacterie *Helicobacter pylori*, veroorzaakt bijvoorbeeld in sommige mensen een maagzweer, maar de helft van de mensheid draagt deze bacterie zonder problemen met zich mee. Het is zelfs mogelijk dat de tienduizenden jaren van co-evolutie tussen mens en *H. pylori* het risico op allergie hebben verlaagd. En vergelijkbaar lijken parasitaire darmwormen, tot voor kort in Nederland zeer gebruikelijk, Afrikaanse kinderen te beschermen tegen allergie. Dit zijn mooie voorbeelden uit de populaire hygiënehypothese, die stelt dat het afweersysteem door toegenomen hygiëne te weinig blootgesteld worden aan ziekteverwekkers. Hierdoor slaat het 'op hol', wat mogelijk de toename aan allergie en astma zou verklaren.

Antibiotica: evolutionary medicine

Hoewel antibiotica sinds hun eerste toepassing in de Tweede Wereldoorlog een positieve gezond-

heidsrevolutie bewerkstelligen, is er ook een belangrijke keerzijde. Door overmatig en verkeerd gebruik, bij patiënten maar ook in bijvoorbeeld de dierhouderij, zien we evolutie onder onze ogen gebeuren: ziekteverwekkers worden resistent tegen meerdere antibiotica. Dat dit levensgevaarlijk is voor mensen met een infectieziekte die niet meer gevoelig is voor antibiotica, blijkt uit het opduiken van bijvoorbeeld de multiresistente bacterie *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Nederlandse ziekenhuizen.

De ontwikkeling van antibioticaresistentie is een duidelijk voorbeeld van het belang van evolutie voor artsen en onderzoekers. Om die reden is er een nieuw internationaal veld van onderwijs en onderzoek dat *evolutionary medicine* wordt genoemd. Ook op Nederlandse universiteiten is dit veld in actieve ontwikkeling. Als we kunnen doorgronden hoe evolutie en co-evolutie onze kwetsbaarheid voor ziekten over miljoenen jaren vorm heeft gegeven, stimuleert dat innovatie van preventietherapie. Zo kan de ontwikkeling van kankercellen en resistentie tegen cytostatica (chemotherapie) worden begrepen op basis van evolutionaire principes. En lijkt antibioticaresistentie in ziekenhuizen effectiever bestreden te worden door verschillende antibiotica aan verschillende mensen te geven, dan door aan één persoon de antibiotica over maanden te variëren. Daarmee levert het vakgebied van de *evolutionary medicine* dus een positieve bijdrage aan overleving, en aan meer gezonde jaren in het leven.

Mythe en (mis)verstand

'Survival of the fittest'

- Misverstand: Met de uitspraak en soundbite '*Survival of the fittest*' vatte evolutiebioloog Charles Darwin zijn theorie kernachtig samen. Het was echter niet Darwin maar Herbert Spencer die deze term voor het eerst bezigde. Spencer stond een harde vorm van sociaal Darwinisme voor, waarbij hij biologische begrippen uit de evolutie gebruikte ten nadele van armen en laagopgeleiden.
- De term *fitness* roept associaties op met begrippen als: sterk, krachtig, goed passend, gespierd, aantrekkelijk en misschien ook met zweterige sportscholen om zulke doelen na te streven. Maar in de evolutieleer betekent fitness letterlijk en enkel: reproductief succes, het verkrijgen van vruchtbare nakomelingen. Daar zijn vele strategieën voor, die lang niet alle met kracht, schoonheid, agressie of 'passendheid' te maken hebben.

Evolutie heeft een schitterend doel voor ogen

- Mythe: 'Evolutie heeft een doel voor ogen, en als evolutie zich ongeremd kan voltrekken zullen wij als mensen intelligent, aantrekkelijk, ziektevrij, en gezond zeer oud worden'. Helaas, '*Evolution has no eye to the future*'. Natuurlijke selectie werkt op de organismen en de genen in hun DNA zoals die zich aandienen. Bovendien verandert natuurlijke selectie mee met de veranderende omgeving. Zo kan klimaatverandering de verspreiding van ziekteverwekkers stimuleren.



- Mythe: 'Evolutie van de mens is een fenomeen uit de historie, maar nu ligt onze blauwdruk en handleiding vast'. Nee, de mensheid ondergaat nog wel degelijk natuurlijke selectie. En de huidige natuurlijke selectie kunnen we zelfs onder onze ogen zien gebeuren. In landen zoals bijvoorbeeld Brazilië ligt het percentage van geboortes met een keizersnede boven de 30%. Men speculeert nu dat de selectiedruk op de grootte van het moederbekken en het babyhoofdje sterk vermindert: zal dit leiden tot smallere bekkens en grotere hoofdjes? En zeer recent onderzoek laat zien dat het nomadische volk de Bajau dat op zee leeft in Azië, een grotere milt heeft die ze in staat stelt langer en dieper onder water te blijven.
- Mythe: 'Na de reproductieve leeftijd treedt er geen selectie meer op, want dan is het aantal nakomelingen (reproductieve succes=fitness) al bepaald'.

Grootmoeder-hypothese. Terwijl mannen tot op hoge leeftijd kinderen kunnen verwekken, worden vrouwen rond hun vijftigste onvruchtbaar. Is dat gewoon een kwestie van veroudering, of is er een andere evolutionaire rol voor oma weggelegd die haar hoge leeftijd verklaart? Een oudere vrouw die al kinderen heeft, verspreidt haar genen misschien beter als ze aandacht aan haar kleinkinderen besteedt door extra voedsel te geven of het kroost in de gaten houden.

Inderdaad zal de selectiedruk sterk afnemen. Maar voorgaande generaties kunnen het reproductieve succes van hun kinderen en kleinkinderen vergroten door de zorg te ondersteunen. Dit wordt wel de grootmoeder-hypothese genoemd, een vorm van verwantenselectie.

Recept voor gezond ouder worden

■ PROF. DR. MIEKE BOOTS

DE GEMIDDELDE levensverwachting in de westerse wereld blijft toenemen. Mannen worden nu gemiddeld 80 en vrouwen 83 jaar oud. Langer oud zijn is op zich niet zo aantrekkelijk dus daarom wordt de totale levensverwachting tegenwoordig opgedeeld in gezonde en ongezonde jaren. Het goede nieuws is dat we niet alleen ouder worden maar ook langer gezond blijven; 5 jaar langer gezond dan leeftijdsgenoten in 1950. Dit wordt verklaard door betere medische zorg en aanpassingen in leefstijl: niet roken en meer bewegen. Mogelijk zit er nog meer rek in. De kans om 100 te worden neemt toe, maar alles wijst erop dat daarmee de natuurlijke (maximale) grens van het leven wel wordt bereikt.

Afweersysteem in balans

Een gezond afweersysteem is een evenwichtig systeem. Het valt virussen en bacteriën aan, zorgt dat wondjes helen en beschermt zo het lichaam, maar het zorgt er ook voor dat zo'n aanval op het goede moment weer stopt. Dit wordt *damping* (immuunregulatie) genoemd. Het voorkomt dat de 'aanvallers' doorschieten en daarmee weefsel-schade veroorzaken. Aanval en *damping* dienen in evenwicht te zijn. Bij te veel *damping* kan het lichaam ziekmakende virussen en bacteriën onvoldoende aanpakken. Maar bij te weinig *damping* kan er weefsel-schade ontstaan met mogelijk een auto-immuunziekte tot gevolg.

Het blijkt dat vooral mensen ouder dan zestig kans maken op onbalans in de afweer. Deze ouderen zijn dan vatbaarder voor bacteriële en virale infecties en voor het ontstaan van kanker en auto-immuunziekten.

Veroudering en afweer

Veroudering heeft effect op alle cellen in ons lichaam dus ook op cellen betrokken bij de afweer. Tevens worden de huid en de slijmvliezen – onze natuurlijke barrières tegen indringers – dunner met de leeftijd waardoor ziekteverwekkers gemakkelijker kunnen binnendringen.

Bloedonderzoek laat duidelijke verschillen zien in bloedwaarden en afweercellen van jonge en oudere mensen. Ouderen hebben bijvoorbeeld vaak verhoogde concentraties van ontstekingsbevorderende stoffen in het bloed die wijzen op een continue maar lichte ontsteking, waar ze niet direct last van hebben. Deze chronische ontsteking wordt ook wel *inflammaging* genoemd; een samenvoeging van de Engelse woorden *inflammation* and *aging*, ofwel ontsteking en veroudering.

Oorzaken van *inflammaging* zijn waarschijnlijk een veranderde interactie met de micro-organismen op onze slijmvliezen in mond en darmen, en veranderingen als gevolg van cellulaire verouderingsstress. Kenmerken van *inflammaging* worden met name waargenomen in kwetsbare ouderen. De *damping* lijkt hier minder goed te werken. Bloedwaarden van gezonde ouderen daarentegen laten echter ook een toename van ontstekingsonderdrukkende cellen en factoren zien. Deze ouderen zijn dus in staat een goede balans te bewaren tussen ontsteking en anti-ontsteking (*damping*).

Vermindert inflammaging afweer?

Veroudering leidt tot DNA-schade in verouderde lichaamscellen, omdat de reparatiemechanismen van de cel afnemen. De beschadigde oude cellen gaan niet direct dood en kunnen nog ontstekingsbevorderende stoffen produceren. Interleukine-6, een belangrijk ontstekingsbevorderend cytokine, wordt daarom ook wel het verouderingscytokine genoemd. Dit cytokine zet productie van het c-reactief proteïne (CRP) aan in de lever. CRP is daarmee een goede biomarker voor ontsteking en



Tijdens de veroudering neemt *inflammaging* steeds meer toe en raakt het afweersysteem uit balans.

kan ingezet worden om chronische ontsteking in kwetsbare ouderen op te sporen.

Het is goed mogelijk dat *inflammaging* aan de basis ligt van een verminderde reactie tegen infecties en kanker. Recent werd aangetoond dat bloedcellen van donoren met langdurig verhoogde CRP minder goed reageren op afweerstimulerende prikkels. Met andere woorden: de continue ontstekingsprikkels voorkomen mogelijk herkenning en uitschakeling van de ziekteverwekker.

Leefstijl of anti-verouderingspil?

Ouder worden is voor de meeste mensen een aantrekkelijk scenario. Gezond oud(er) worden is echter afhankelijk van vele factoren zoals genen, omgeving en leefstijl. Door gezonder te leven – niet roken, gezonde voeding en regelmatig bewegen – kunnen we grote invloed uitoefenen op het aantal gezonde levensjaren. Zo is bijvoorbeeld bekend dat de ontstekingsbevorderende stof interleukine-6, die ook nog een rol speelt bij ouderdomsdiabetes, onderdrukt wordt bij bewegen. Daarmee zou beweging kunnen helpen om *inflammaging* te onderdrukken en het afweersysteem in balans te houden.

Sommige wetenschappers stellen dat veroudering een ziekte is en streven er naar om de verouderde cellen selectief op te ruimen met een nog uit te vinden anti-verouderingspil. Of zo'n pil ook het aantal gezonde jaren zal doen toenemen is nog onbekend. Daarom is dit vooralsnog niet meer dan vrolijke toekomstmuziek. Dus, geen pillen op het recept maar wel het advies om het gewicht op peil te houden door gezond (vooral minder) te eten en dagelijks te bewegen.

Verouderen afweerreacties?

■ PROF. DR. DEBBIE VAN BAARLE

OUDEREN HEBBEN een verhoogde vatbaarheid voor infectieziekten zoals ernstige longontstekingen veroorzaakt door griepvirussen en pneumokokken. Ook vaccinaties die daartegen immuniteit geven werken minder effectief. Het afweersysteem dat ons normaal zo goed verdedigt tegen virussen en bacteriën laat het steeds meer afweten. Dit komt doordat verouderingsprocessen ook het afweersysteem aantasten waardoor verschillende onderdelen langzaam minder goed gaan werken en het lichaam langzaam het vermogen verliest zich optimaal te beschermen tegen ongewenste indringers.

Afname afweergeheugen

De witte bloedcellen die specifieke bescherming bieden, de T- en B-cellen, zijn op hogere leeftijd minder goed in staat immunologisch geheugen op te bouwen. Met name de T-cellen veranderen met veroudering. Deze cellen kunnen heel specifiek stukjes van het virus of de bacterie herkennen op de geïnfecteerde lichaamscel en deze vervolgens opruimen. Na een infectie zal een deel van de T-cellen aanwezig blijven als geheugencellen die, zodra de infectie zich weer aandient, snel in actie kunnen komen om het virus op te ruimen. Dit zijn tevens de geheugencellen die een vaccinatie opwekt om bescherming in de toekomst te bieden.

Beperkte voorraad T-cellen

Een van de eerste signalen van immunologische veroudering is het inkrimpen van de thymus, het orgaan waar de T-cellen worden geproduceerd en waar ze zich ontwikkelen. Dit gebeurt al vanaf het 20ste levensjaar. De thymus produceert dan al veel minder nieuwe en unieke T-cellen, en we moeten het dan doen met de hoeveelheid en diver-

siteit aan T-cellen die dan in het lichaam aanwezig is. Dit betekent dat er veel minder nieuwe T-cellen worden geproduceerd.

Omdat we regelmatig uitgedaagd worden door nieuwe indringers, zullen er wel steeds T-cellen geactiveerd worden en leiden tot geheugencellen. De voorraad aan T-cellen wordt kleiner en het geheugencompartiment groter. De consequentie is dat er dan steeds minder unieke T-cellen zijn die bij een nieuwe uitdaging in actie kunnen komen waardoor mensen minder goed kunnen reageren op nieuwe indringers. Ook de geheugencapaciteit neemt daardoor af.

Wanneer er minder activatie is van de T-cellen wordt het geheugencompartiment maar matig tot slecht aangevuld met goede en nieuwe geheugencellen. Omdat de geheugencellen die er zijn, vaker in actie moeten komen, gaan ze minder goed functioneren. Om het lichaam te beschermen tegen overstimulatie en mogelijke immuunschade produceren ze namelijk ook moleculen die een remmende werking hebben op hun eigen afweerfunctie. Zo nemen de afweerreacties steeds verder af met veroudering en dat heeft gevolgen voor bescherming tegen infectieziekten en de effectiviteit van vaccinaties.

Onze thymus
veroudert
snel en
produceert
steeds minder
afweercellen

Calorische beperking als panacee tegen veroudering?

■ PROF. DR. IR. HUUB SAVELKOUL

VEROUDERING IS gekoppeld aan verminderde functie en activiteit van het afweersysteem. Dit is te zien aan een verminderde T-celfunctie (afweerveroudering) en een toegenomen gevoeligheid voor chronische ontstekingsreacties (*inflammaging*). Daardoor zijn ouderen gevoeliger voor infectieziekten en het ontwikkelen van kanker. Voedingsinterventies zijn een veelbelovende strategie om deze verminderde afweerfunctie en weerstand tegen infecties bij ouderen tegen te gaan.

Vijf dagen vasten

Bij het beperken van de voedselinname, ofwel calorische restrictie (CR), gaat het om een vermindering van 30% in calorische inname maar wel met een volwaardige voeding. Voor vrouwen zou dit een hoeveelheid van 1400 kcal/dag zijn in plaats van de gemiddelde 2000 kcal/dag. Dat CR afweerveroudering kan uitstellen en daarbij verlengde overleving geeft, is aangetoond in diverse diersoorten en zelfs primaten. Bij mensen zou dan de start van de CR plaats moeten vinden tussen de leeftijd van 21 en 50 jaar. Om CR gedurende vele jaren vol te houden is geen sinecure. Gelukkig is aangetoond dat zo'n vijf dagen vasten per maand een vergelijkbaar effect heeft als voortdurende CR.

Aflesen van genen

Tijdens veroudering treden er veranderingen op in het DNA-methyleringspatroon waardoor de mate van aflezing van specifieke genen wordt beïnvloed. Dit leidt tot een veranderde productie van bepaalde eiwitten die belangrijk zijn bij groei, metabolisme en functioneren van het afweersysteem. CR kan het verlies van methylering tegengaan en daarmee

stabiliteit en structuur van het genoom verbeteren en langer handhaven. Daarmee blijven ook de beschermende mechanismen tegen verouderingsprocessen zoals het voorkomen van DNA-schade en oxidatieve stress, langer behouden.

Bij calorische restrictie worden ook sirtuïnes geactiveerd. Dit is een groep enzymen die bijdragen aan de verlengde overleving door ons zo optimaal mogelijk te laten reageren op veranderingen in voedingsstoffen, groeifactoren en stress. Sirtuïne-activatie remt ook de productie van cytokinen die ontsteking bevorderen door de aanmaak van regulerende T-cellen die typerend zijn voor veroudering, te stimuleren. Op die manier is er directe informatie-uitwisseling tussen de stofwisseling en de afweerstatus.

Herleving van T-cellen

CR leidt tot meer bloedstamcellen, T-geheugencellen en rijpe, nog niet geactiveerde T-cellen (naïeve), en tot een betere vermeerdering van deze T-cellen en de productie van IL-2. Het leidt ook tot meer cytotoxische T-cellen en cytokinenproductie van het aangeboren afweersysteem.

Daarnaast kan CR de productie van afweeronderdrukkende factoren door T-cellen remmen. Dit verloopt via signaalroutes die onder andere ook door consumptie van omega-3 vetzuren worden aangezet en resulteren in een afname van productie van ontstekingsmediatoren. Verder treedt er stimulatie op van andere routes die bijvoorbeeld het opruimen van overbodige en slecht functionerende lichaamscellen (fagocytose) aansturen.

Detectie van voedingsstoffen en stofwisseling vindt vooral plaats in T-cellen via verschillende signaalroutes. Het gaat hierbij vooral om glucose, aminozuren en hun transporters, en de hoeveelheid vetzuren en cholesterol in de voeding, die de activiteit van T-cellen veranderen. Hierbij worden de epigenetische patronen (zie ook de infographic op pagina 42) in het DNA van de cel veranderd.



Caloriebeperking op oudere leeftijd zou het verouderingsproces van het afweersysteem weleens kunnen vertragen.

Op deze manier kunnen invloeden uit de omgeving, zoals voeding, en de stofwisseling van een persoon, de ontstekingsgevoeligheid en functie van het afweersysteem tijdens veroudering beïnvloeden.

Steeds toleranter

Het is bekend dat tijdens veroudering de activiteit van het enzym indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) toeneemt. Dit enzym zet het aminozuur tryptofaan om in kynurenine, een stof die afweerreacties tegen darmbacteriën onderdrukt. Tryptofaan speelt een belangrijke rol bij het op gang brengen van tolerantie van het afweersysteem. Bij ouderen is het effect van verhoogde IDO-activiteit gevonden in de vorm van verlaagde spiegels tryptofaan en verhoogde spiegels kynurenine. Daarmee is tryptofaan een belangrijke voedingsstof om de invloed van CR op afweerveroudering te onderzoeken. Tryptofaan is het minst voorkomende aminozuur

in onze voeding en zit in eiwitrijke voeding zoals vlees, melk, kaas, brood en zaden en noten.

Verder zijn er genen en andere biomarkers gevonden die wijzen op het belang van een goed functionerende vetomzetting en de gunstige effecten van CR voor gezonde veroudering bij zowel dieren als mensen. Er is nog praktijkgericht onderzoek bij mensen nodig om alle positieve effecten van CR op vetzucht, lipidenprofiel, insulinegevoeligheid en verhoging van het hormoon adiponectine vast te stellen. Adiponectine, gemaakt door vetcellen, komt bij mensen met overgewicht in lage concentraties voor. De gedachte is nu dat van alle leefstijlinvloeden, voeding het meest effectief is om de activiteit en expressie van specifieke genen te beïnvloeden die onderdeel zijn van het afweersysteem en die betrokken zijn bij verschillende ouderdoms-geassocieerde ziekten.

Momenteel wordt CR daarom beschouwd als een van de meest effectieve strategieën voor een langer en gezonder leven, zeker in combinatie met intermitterend vasten en aanvullende gezonde voeding. Het kan de ontwikkeling vertragen van typische ouderdomsziekten als diabetes, kanker en zenuwaandoeningen. Daarmee kan CR een bijdrage leveren aan de identificatie van aangrijpingspunten voor toekomstige behandelingen van zieke ouderen.

Epiloog: Van Ehrlich en Metchnikoff tot Steinman, 100 jaar kennis van afweer

■ PROF. DR. IR. GER RIJKERS

ALS ALLES al gezegd is, dan volgt de epiloog. Van Dale heeft een korte uitleg van epiloog: slotwoord. Volgens Wikipedia mag de epiloog ook gebruikt worden om te vertellen hoe het met de hoofdpersonen verder verging: 'ze leefden nog lang en gelukkig'. Een epiloog is dus eigenlijk zowel een terugblik als het voorwoord voor de volgende editie van het cahier over ons afweersysteem in 2118.

De eerste Nobelprijs

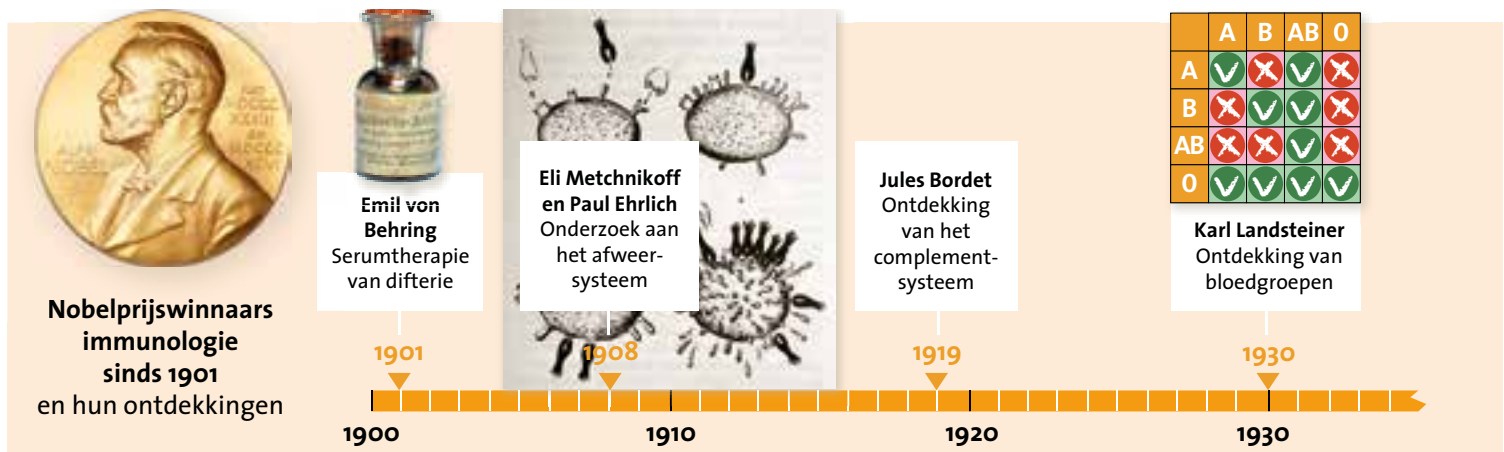
Hoe de kennis van de afweer zoals we die nu bezitten is verkregen, laat zich illustreren aan de hand van de Nobelprijzen die aan immunologen zijn toegekend. De allereerste Nobelprijs voor fysiologie of geneeskunde ging in 1901 naar de Duitse medicus Emil von Behring voor serumtherapie van difterie. Er was destijds nog geen vaccin voor deze dodelijke infectieziekte dus difterie werd behandeld met antiserum, opgewekt in paarden. Aan de

Universiteit Groningen is de eerste oefenvraag voor het tentamen immunologie: op welke immunologische principes berust deze serumtherapie. Als u alle voorgaande hoofdstukken aandachtig gelezen hebt, dan kunt u die vraag beantwoorden met neutralisatie door antistoffen.

De tweede Nobelprijs voor immunologie viel al 7 jaar later in 1908 en werd toegekend aan Ilya Metchnikov. Metchnikov was een Russische microbioloog, die naar Parijs vertrok om met Louis Pasteur te gaan werken. Hij kreeg de prijs voor zijn werk aan macrofagen, de cellen van het afweersysteem die bacteriën fagocyteren: eerst opeten en daarna doodmaken. Later in zijn carrière legde hij zich toe op de relatie tussen darmbacteriën en gezondheid.

De monoclonals

Er volgde in de jaren daarna nog vele Nobelprijzen voor immunologen maar zonder iemand tekort te willen doen, springen we nu naar de Nobelprijs



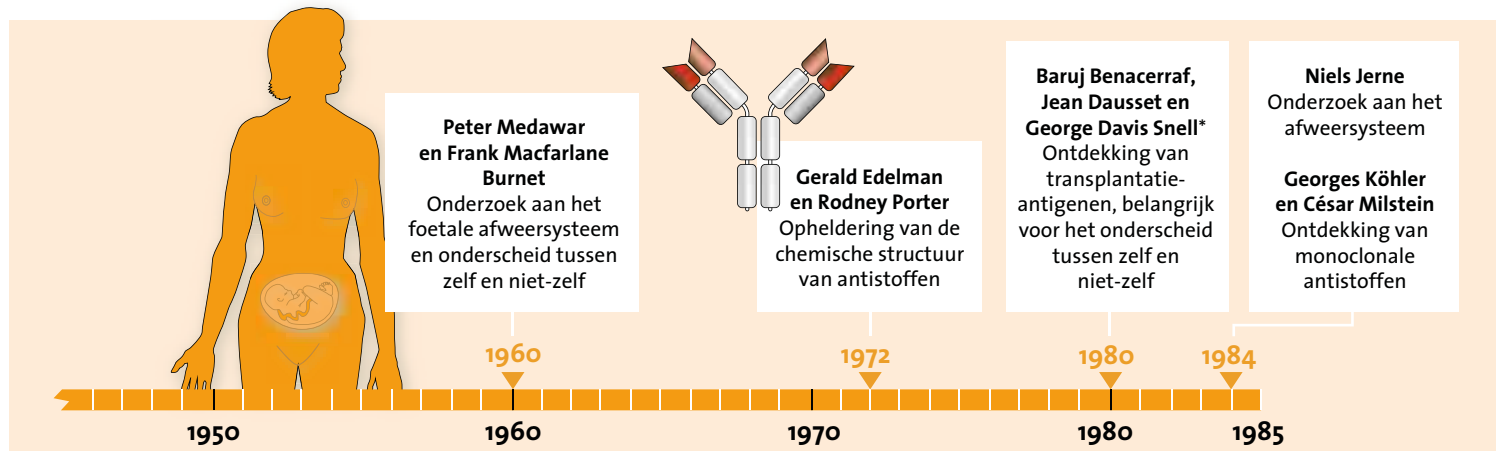
van 1984. Dat verhaal begon 10 jaar eerder. In 1974 ging de Duitse bioloog George Köhler, die toen nog een twintiger was, naar het lab van de Argentijnse biochemicus César Milstein in Cambridge met slechts één doel voor ogen: begrijpen hoe antistoffen worden gemaakt. Hij had het briljante idee om een kankercel te laten versmelten met een antistof producerende B-cel. Omdat kankercellen blijven leven, kon het fusieproduct, hybridoma genoemd, ‘eeuwig’ antistoffen produceren. Dit noemen we monoklonale antistoffen. In 1975 publiceerden ze hierover in *Nature*, één van de beste wetenschappelijke tijdschriften.

De potentie was dat monoclonaal antistoffen de magic bullets van de geneeskunde zouden worden, voor infecties, voor kanker, voor alles. Maar 10 jaar later, zelfs 20 jaar later, niets van dat alles. Toegegeven, *monoclonals* – zoals ze liefdevol werden genoemd – werden zeer belangrijke hulpmiddelen voor de diagnostiek en het fundamentele

onderzoek, maar nog niet voor de patiënt. Waarom duurde dit zo lang? Soms duurt de ontwikkeling van een waarlijk nieuw product lang. Denk aan de paperclip, de ontwikkeling daarvan duurde 32 jaar tot het uiteindelijke ontwerp van de Noor Johan Vaaler in 1899. De ontwikkeling van de balpen duurde zelfs 50 jaar.

Na een (te) lange aanloop hebben monoclonaal antistoffen wel degelijk belangrijke toepassingen in de geneeskunde gekregen. Antistoffen tegen tumornecrosefactor TNF worden nu met succes toegepast in de behandeling van reuma en psoriasis. Immunotherapie van kanker door middel van checkpointblokkers zijn zeer veelbelovend. Deze behandelingen kosten (veel) geld, tot tienduizenden euro's per patiënt per jaar. Zijn Köhler en Milstein er dan zelf rijk van geworden? Nee, ze namen geen patent op hun ontdekking omdat ze wilden dat iedereen deze techniek zou kunnen gebruiken.

De tot nu toe laatste Nobelprijs immunologie



(2011) was voor de Canadese celbioloog en immunoloog Ralph Steinman, die de prijs kreeg voor zijn prachtige werk aan dendritische cellen. Deze prijs was bijzonder, omdat Steinman 3 dagen voor de officiële uitreiking overleed. Hij heeft dus helaas niet meer van zijn prijs kunnen genieten.

Helden zonder prijs

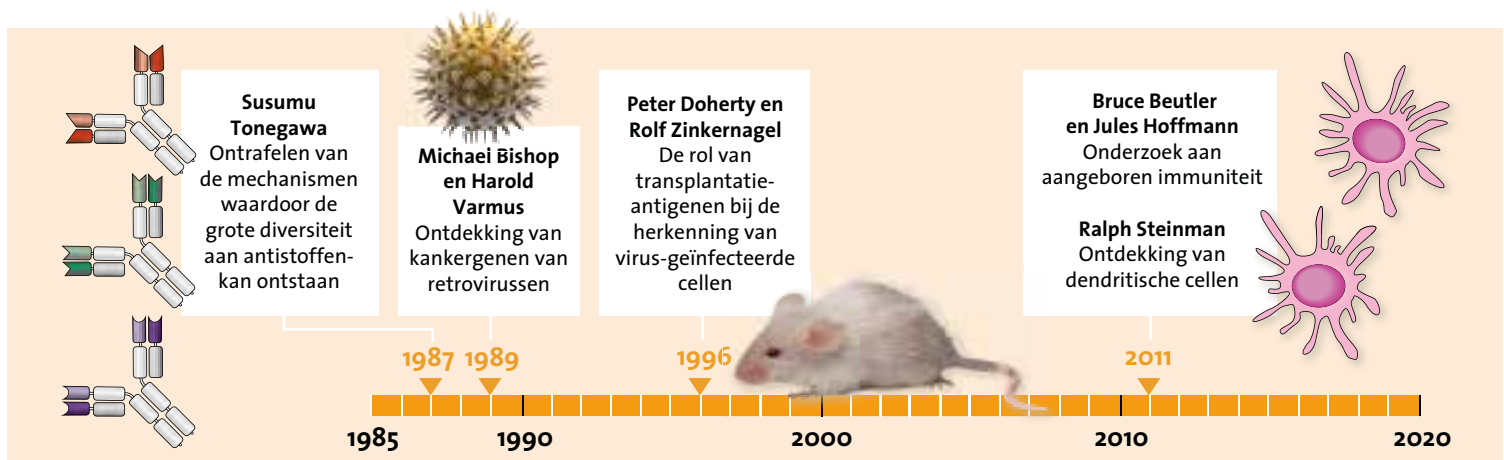
De immunologie kent vele helden, maar slechts sommige van hen hebben de Nobelprijs gekregen. Mijn wetenschappelijke held die nooit de Nobelprijs heeft gewonnen is de Canadees-Amerikaanse medicus Oswald Avery. Hij was de eerste die ontdekte hoe je vaccins zodanig kon aanpassen dat ze werkzaam zijn bij jonge kinderen. Hij deed die ontdekking in de jaren dertig van de vorige eeuw. Toen werkten alle andere wetenschappers aan antibiotica. Zijn ontdekkingen zijn eigenlijk bijna vijftig jaar op de plank blijven liggen, maar gelukkig herontdekt. Dankzij het werk van Avery wor-

den letterlijk miljoenen levens van kinderen gered door vaccins, die bereid zijn volgens zijn recept.

Terugkijkend is er in 100 jaar 12 maal een Nobelprijs uitgereikt voor immunologie, in totaal aan 22 personen, allemaal man. Geen enkele uit Nederland. In totaal zijn er 844 Nobelprijzen uitgereikt aan mannen en 48 aan vrouwen; Marie Curie won hem tweemaal. En de komende 100 jaar? Eindelijk een Nederlandse Nobelprijs voor Immunologie? Het zou kunnen. Het liefst een vrouw.

De Australische dierenarts Peter Doherty heeft, nadat hij in 1996 de Nobelprijs won, een boekje geschreven getiteld 'The beginner's guide to winning the Nobel prize'. Voor de lezers jonger dan 45 met wetenschappelijke ambitie een aanrader. Hij citeert daarin zijn lagere schoollerares, juffrouw Thompson: Good, better, best, may you never rest, till your good is better, and your better best.

Doe je best!



Begrippenlijst

Antigeen

Molecuul dat in staat is een reactie van het afweersysteem op te wekken, waarbij antistoffen worden gevormd. Meestal een eiwit of complexe suikerstructuur al dan niet afkomstig van een ziekteverwekker.

Antigeenpresenterende cel (APC)

Cel die een antigeen presenteert aan T-cellen; dit zijn dendritische cellen, macrofagen, B-cellen en granulocyten.

Antistof

Eiwitmolecuul gemaakt door B-cellen dat precies past op een antigeen (sleutel-slot) waardoor het of inactief of opgeruimd wordt door andere afweercellen. Een antistof, wordt ook wel antilichaam of immunoglobuline (Ig) genoemd. Er zijn verschillende antistoffen. Van oudsher onderscheidt men immunoglobuline M (IgM), G (IgG), A (IgA), E (IgE), en D (IgD). Een jonge B-cel produceert alleen IgM en IgD. Een geactiveerde B-cel produceert IgA, IgG of IgE.

Basofiel

Witte bloedcel, die evenals de mestcel, korrels bevat met stoffen zoals histamine. Aan de buitenkant zit antistof IgE. Histamine komt vrij wanneer een antigeen zich aan de antistof IgE bindt en zo de basofiel activeert. Allergische reacties verlopen via IgE en histamine.

B-cel

Lymfocyt die zich in het beenmerg ontwikkelt uit bloedstamcellen met als belangrijkste functie het maken van antistoffen. B-cellen circuleren in het bloed en het lymfestelsel. Zodra een B-cel een specifiek micro-organisme herkent, ontwikkelt de cel zich tot een plasmacel die antistoffen maakt. Plasmacellen zitten niet in het bloed maar in het beenmerg of in de weefsels. De antistoffen komen via het bloed op de plek van infectie en blijven ook na de infectie (een leven) lang aanwezig. Tijdens de afweerreactie worden ook B-geheugencellen gemaakt. Deze blijven in rusttoestand tot een tweede blootstelling aan hetzelfde antigeen plaatsvindt waarna ze zich snel kunnen vermenigvuldigen en transformeren tot plasmacellen.

Biological

Geneesmiddel gemaakt door levende (micro)organismen. In de immunologie gaat het meestal om eiwitten (antistoffen, cytokines) die zich binden aan stoffen of bepaalde afweercellen die bij ontstekingsreacties betrokken zijn, en zo de ontsteking verminderen.

Biosimilar

Goedkopere variant van een biological waarvan het patent verlopen is.

Chemokines

Groep eiwitten binnen de cytokines die afweercellen aantrekken naar de plek waar ze nodig zijn en zo een belangrijke rol spelen in de ontstekingsreactie.

Complementsysteem

Een reeks eiwitten, voornamelijk afkomstig van levercellen, die via een serie reacties leiden tot het uitschakelen van een ziekteverwekker. Ook spelen deze eiwitten een rol bij het aantrekken van afweercellen naar de plaats van een infectie en kunnen ze afweercellen activeren die geïnfecteerde cellen doden. Evolutionair gezien is het complementsysteem een van oudste verdedigingssystemen van het lichaam tegen ziekteverwekkers.

Co-stimulatie

De signalen die nodig zijn voor de activatie van T- en B-cellen naast het antigeenspecifieke signaal dat geleverd wordt via antigeenreceptoren. CD28 is een belangrijk co-stimulerend molecuul voor T-cellen en CD40 voor B-cellen.

Cytokines

Signaalmoleculen ('WhatsApp') van het afweersysteem, zoals interleukine-1 α en TNF- α , die het gedrag van andere afweercellen beïnvloeden.

Dendritische cel

Cellen die hun naam danken aan de specifieke uitlopers die de cel kan vormen. Dendritische cellen controleren het lichaam op aanwezigheid van ziekteverwekkers. Ze bevinden zich daarom op plekken waar ziekteverwekkers als eerste kunnen binnendringen, zoals in de huid (Langerhanscellen) en slijmvliezen. Zodra een dendritische cel een ziekteverwekker herkent, wordt hij geactiveerd en meldt hij de aanwezigheid op twee manieren: als eerste maakt de dendritische cel stoffen, zoals cytokines en chemokines, die andere afweercellen activeren die de indringer opruimen. Daarnaast kunnen ze de ziekteverwekkers ook opnemen en afbreken en de fragmenten (antigenen) hiervan aan de buitenkant van hun cel presenteren. Via de lymfevaten reizen dendritische cellen naar de lymfeklieren en waar ze de antigenen aan T-cellen laten zien, die

zich hierdoor ontwikkelen tot T-helpercellen en cytotoxische T-cellen.

DNA-methylering

Een reactie waarbij een methylgroep ($-\text{CH}_3$) aan DNA wordt gekoppeld. Het DNA-molecuul verandert hierdoor van structuur en is niet langer af te lezen.

Eosinofiel

Een witte bloedcel met als belangrijkste functie de vernietiging van parasieten. Speelt ook een rol bij allergieën.

Epigenetica

De epigenetica beschrijft de manier waarop genen gereguleerd worden door omgevingsfactoren (roken, stress, bewegen, etc.). De genetische code alleen kan namelijk de ontwikkeling en functie van cellen in relatie tot gezondheid en ziekte niet verklaren. De expressie van genen wordt bepaald door een samenspel tussen nature en nurture.

Fagocyt

Afweercel met als belangrijkste functie het "opeten" en uitschakelen van ziekteverwekkers. Neutrofielen, granulocyten, monocyten en macrofagen zijn celtypen die gerekend worden tot de fagocytair cellen. Fagocyten zijn te vinden in de bloedbaan, milt, lever, lymfeklieren en de longen. Als zich een infectie aandient, kunnen zij zich snel vanuit de bloedbaan verplaatsen naar de plaats van een infectie en daar de ziekteverwekkers uitschakelen door deze 'op te eten'.

Fagocytose

Proces waarbij een fagocyt een ziekteverwekker omsluit en in de cel opneemt in een blaasje (fagosoom). In de afweercel wordt het daarna door eiwitplitsende enzymen (proteases) afgebroken en als het ware opgegeten.

Granulocyt

Witte bloedcel die in drie groepen wordt onderverdeeld: neutrofielen, eosinofielen en basofielen. Granulocyten danken hun naam aan de korreltjes (granulen) die ze bevatten. Dit zijn blaasjes met verschillende soorten stoffen, afhankelijk van het celtype. De granulocyten zijn vaak de eerste cellen die reageren op ziekteverwekkers, maar ze gaan door de fagocytose meestal zelf ook dood. Het pus in geïnfecteerde wonden bestaat voornamelijk uit dode granulocyten, weefselresten en bacteriën.

Histonen

Eiwitten die een eiwitbolletje vormen waar het DNA-molecuul zich omheen windt.

HLA

Eiwitten die aanwezig zijn op al onze lichaamscellen behalve de rode bloedcellen. Als het afweersysteem van iemand bij een bloedtransfusie of een transplantatie met lichaamsvreemde cellen van een ander in aanraking komt, hebben deze eiwitten een antigeen karakter en roepen ze een afweerreactie op. Het HLA-type is daarom bepalend of iemand donor of ontvanger kan zijn van organen of bloed.

De naam HLA, ofwel humaan leukocyt antigen, is ontleend aan witte bloedcellen (leukocyten) waarop deze antigenen als eerste zijn ontdekt. Deze eiwitten spelen ook een centrale rol in onze afweer, omdat ze kleine stukjes eiwit afkomstig van een ziekteverwekker kunnen tonen aan de T-cellen van het afweersysteem.

Leukocyt

Witte bloedcel die wordt onderverdeeld in granulocyten (50-60%), lymfocyten (30-40%), en monoccyten (circa 7%). Ze kunnen van vorm veranderen en het bloedvat verlaten op een geïnfecteerde of zieke plek.

Lymfocyt

Witte bloedcel die in twee groepen wordt onderverdeeld: B-cellen die in het beenmerg rijpen en T-cellen die in de thymus uitrijpen.

Macrofaag

Uit monocyt voortgekomen witte bloedcel die in de meeste weefsels aanwezig is en betrokken is bij het afweersysteem. Ze 'eten' ziekteverwekkers en lichaamsvreemde cellen op (fagocytose) en vertieren ze in de cel. Stukjes daarvan presenteren ze aan de buitenkant van hun cellen op het HLA. Wanneer T-helpercellen dit stukje (antigeen) herkennen, zullen ze cytokines, de WhatsApp-berichten van het afweersysteem, uitzenden om andere cellen te attenderen op indringers en in actie te komen, soms bijvoorbeeld B-cellen aanzetten tot productie van antistoffen. Zo zijn ze ook betrokken bij het verworven afweersysteem als antigeen presenterende cellen om B- en T-cellen te activeren. Macrofagen (letterlijk 'veelvraat') blijven in tegenstelling tot kortlevende granulocyten echter ongedeerd en kunnen meerdere keren fagocyteren.

Mestcel

Witte bloedcel met grote korrels waarin allerlei ontstekingsstoffen zitten, zoals histamine. Ze bevinden zich in de meeste weefsels rondom bloedvaten. Ze binden ook vrij antistof IgE. Wanneer een antigeen zich aan IgE bindt activeert dat de mestcel die daarop zijn korrels vol stoffen loslaat wat lokaal of in het hele lichaam een overgevoeligheidsreactie veroorzaakt (allergische reactie).

Microbioom

Geheel van alle micro-organismen op en in ons lichaam: op de huid, in de luchtwegen en in het maag-darmkanaal.

Monocyt

Voorlopercel in het bloed van de macrofaag in de weefsels, afkomstig uit beenmerg.

Natural killer cel (NK-cel)

Witte bloedcel in het bloed die kankercellen en lichaamscellen die geïnfecteerd zijn met virussen, kan doden. Een gewone fagocyt kan dit niet. NK-cellen maken contact met de geïnfecteerde cel en scheiden stoffen uit die de celmembraan doorboren, waarna hun enzymen de besmette cel kunnen binnendringen en doden. NK-cellen zijn belangrijk in de afweer tegen herpesvirusinfecties, zoals koortslip, Pfeiffer en waterpokken.

Neutrofiel

Witte bloedcel die die ziekteverwekkers kan opnemen en verteren (fagocytose), de 'PacMan' van het afweersysteem.

Opsonisatie

Proces waarbij antistoffen op het antigeen neerslaan waardoor fagocytose wordt gestimuleerd.

Plasmacel

Geactiveerde B-cel die antistoffen maakt. Zie B-cel.

T-cel

Lymfocyt afkomstig uit het beenmerg en uitgerijpt in de thymus, vandaar de naam T-cel. Dit proces is grotendeels voltooid voor de puberteit. In de thymus leren de nog onrijpe T-cellen het verschil tussen lichaamseigen en lichaamsvreemd. De rijpe T-cellen (naïef) verlaten de thymus en nestelen zich in de milt, lymfeklieren en de bloedbaan. Op het oppervlak bevinden zich receptoren die specifieke antigenen herkennen die worden aangeboden door antigeen-presenterende cellen. Voor de activatie van de T-cel is nog een binding van een eiwit op de T-cel met een molecuul op de antigeen-presenterende cel nodig (co-stimulatie).

Bij afwezigheid van dit laatste signaal gaat de T-cel in apoptose of wordt het niet geactiveerd.

Er zijn vier soorten geactiveerde T-cellen:

- Cytotoxische T-cel (T-killer cel) is verantwoordelijk voor het direct uitschakelen van ziekteverwekkers. Ze verplaatsen zich naar de infectieplek, binden daar aan de ziekteverwekker en doden het door toxische stoffen uit te scheiden. Ze circuleren continu in de bloed- en lymfevaten.
- Regulerende T-cel is een zogenaamde 'opzichter'. Ze stimuleren of onderdrukken juist de werking van de andere T-cellen en houden de afweerreactie onder controle. Zij zorgen er onder andere voor dat na het opruimen van een infectie het afweersysteem weer tot rust komt.
- T-helper cel is een assisterende cel. Zij stimuleren de B-lymfocyten in de productie van specifieke antistoffen en helpen de killer T-cellen in de strijd tegen ziekteverwekkers.
- T-geheugencel zorgt voor de immuniteit. Na een infectie blijven ze aanwezig, zodat bij een volgende infectie met dezelfde ziekteverwekker direct antistoffen gemaakt worden.

Thymus

De thymus of zwezerik is een orgaan dat in de borstholte boven het hart ligt en waar T-cellen zich ontwikkelen.

Meer informatie

Afweersysteem, vaccinaties en ziekten

- Informatie over ziekten, gezondheid, zorg en kosten: www.volksgezondheidenzorg.info
- Het Rijksvaccinatieprogramma, over infectieziekten, vaccinatie, bijwerkingen: <https://rijksvaccinatieprogramma.nl>
- Universiteit van Nederland, colleges prof. dr. Huub Savelkoul:
 - Hoe versla jij elke dag zeven infecties en tien tumoren? <https://bit.ly/2Jmhy8j>
 - Waarom hebben we nog geen goede vaccins tegen tbc, HIV en malaria? <https://bit.ly/2J2vwNi>
 - Wat gaat er mis als je afweersysteem je eigen cellen kapotmaakt? <https://bit.ly/2kBRCRw>
 - Waarom kun je doodgaan na het eten van een pinda? <https://bit.ly/2slqoL9>
 - Kun je beter heel schoon of juist lekker vies leven om te voorkomen dat je ziek wordt? <https://bit.ly/2skMdt4>
- De werking van het immuunsysteem: www.youtube.com/watch?v=XDpkNBhRlJo
- Afweerreactie (antistoffen & antigenen): www.youtube.com/watch?v=4LR5upXPXtw
- Immuniteit: www.youtube.com/watch?v=axGsaae7x-E
- Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken, Gezondheidsraad, 28 februari 2018. [pdf] <https://bit.ly/2IOqRO5>
- Vaccinaties voor risicogroepen, Guichelaar T, Kaaijk P. Infectieziekten Bulletin, 29 oktober 2012. [pdf] <https://bit.ly/2Kx212n>
- Wat is humaan papillomavirus? <https://bit.ly/2wPDQKo>
- Why vaccines work when drugs no longer do: <https://bit.ly/2J5Nhr7>
- Trends in *Salmonella* in Nederland in 2016: <https://bit.ly/2GsKPZj>
- Evolutionary medicine, uit The Tangled Bank door Carl Zimmer [pdf] http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/images/evol_medicine.pdf
- Immuuntherapie met checkpointremmers: <https://youtu.be/hCau6j9733o>
- Platform met medische en gezondheidsinformatie over kanker: www.kanker.nl
- Maag Lever Darm Stichting: www.mlds.nl
- Bloedonderzoek: www.sanquin.nl

Auteurs

Drs. Rolf Appels, arts Maatschappij en Gezondheid, is medisch adviseur Rijksvaccinatieprogramma bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven.

Prof. dr. Debbie van Baarle is hoogleraar immunologie van vaccinaties bij het Laboratorium Translationele Immunologie van het Universitair Medische Centrum Utrecht en hoofd afdeling Immuunmechanismen van het Centrum Immunologie van Infectieziekten en Vaccins van het RIVM in Bilthoven.

Dr. Marieke Bax is immunoloog en wetenschappelijk onderzoeker bij de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dr. Clara Belzer is universitair docent bij het laboratorium voor microbiologie aan Wageningen University & Research.

Dr. Kalijn Bol is arts-onderzoeker en postdoc bij de afdeling tumorimmunologie van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Prof. dr. Mieke Boots is hoogleraar immunologie van veroudering aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Dr. Anja ten Brinke is immunoloog en groepsleider bij de afdeling Immunopathologie van Sanquin Research in Amsterdam.

Dr. Anneke ten Brinke is longarts bij het Medisch Centrum Leeuwarden.

Prof. dr. Jaap van Dissel is directeur Centrum Infectieziektebestrijding bij het RIVM in Bilthoven, en hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder de infectieziekten, aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

Drs. Janneke Duijster is promovendus bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven.

Prof. dr. Marjolein van Egmond is hoogleraar oncologie en ontsteking aan het VU medisch centrum in Amsterdam.

Prof. dr. Carl Figdor is hoogleraar tumorimmunologie en hoofd van de afdeling tumorimmunologie van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Dr. ir. Astrid van de Graaf is freelance wetenschapsjournalist en science writer, gevestigd in Delft.

Dr. ir. Teun Guichelaar is immunoloog en wetenschappelijk medewerker bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven.

Prof. dr. Martin van Hagen is internist-immunoloog en hoofd van de sectie klinische immunologie, afdeling inwendige geneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Prof. dr. Marieke van Ham is hoogleraar biologische immunologie aan het Swammerdam Institute for Life Sciences aan de UvA en hoofd van de onderzoeksafdeling Immunopathologie van Sanquin Research in Amsterdam.

Drs. Merlijn van Hasselt is staffunctionaris corporate communications bij Sanquin in Amsterdam.

Prof. dr. Gemma Kenter is hoogleraar gynaecologische oncologie en verbonden aan het centrum gynaecologische oncologie Amsterdam, een samenwerkingsverband tussen het AVL, het AMC en het VUmc.

Prof. dr. Marie José Kersten is hoogleraar hematologie en hoofd van de afdeling hematologie aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam.

Dr. Joep Killestein is neuroloog bij de afdeling neurologie van VUmc en werkzaam bij het VUmc MS Centrum Amsterdam.

Dr. Edward Knol is immunoloog en universitair hoofddocent bij de afdelingen immunologie en dermatologie/allergologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Prof. dr. Frits Koning is hoogleraar immunologie aan de faculteit geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. dr. Cees van Kooten is hoogleraar experimentele nefrologie en de immunologie van transplantatie, en hoofd van het immunologisch laboratorium van de sectie nierziekten, afdeling interne geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dr. Marijn Kramer is internist-hematoloog in opleiding bij het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam.

Prof. dr. Ed Kuijper is hoogleraar medische microbiologie en hoofd van de sectie experimentele microbiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum en mede-oprichter van de Nederlandse Donor Feces Bank.

Prof. dr. Taco Kuijpers is kinderarts-infectioloog/immunoloog en hoogleraar kinderimmunologie aan het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam.

Prof. dr. Jon Laman is hoogleraar immunologie van veroudering bij de afdeling neurowetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen.

Prof. dr. Linde Meyaard is hoogleraar immuunregulatie bij het Laboratorium voor Translationele Immunologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Oncode Instituut.

Dr. Liesbeth Mollema is senior onderzoeker epidemiologie van door vaccinatie te voorkomen ziekten bij het RIVM in Bilthoven.

Dr. Joris van Montfrans is kinderarts-immunoloog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht.

Simone Moorlag, MSc, is arts-promovendus bij de afdeling interne geneeskunde van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Dr. Lapo Mughini-Gras is epidemioloog en senior onderzoeker bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven.

Prof. dr. Mihai Netea is hoogleraar experimentele interne geneeskunde aan het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Dr. Hanneke Oude Elberink is allergoloog aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Prof. dr. ir. Ger Rijkers is medisch immunoloog en hoogleraar biomedische en levenswetenschappen en verbonden aan University College Roosevelt in Middelburg.

Dr. Theo Rispens is onderzoeker en groepsleider bij de afdeling immunopathologie van Sanquin Research in Amsterdam.

Dr. Janneke Samsom is universitair hoofddocent en hoofd laboratorium Kindergeneeskunde en onderzoeksleider van de divisie Gastro-enterologie en voeding aan het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.

Prof. dr. Lieke Sanders is Chief Science Officer Host Response bij het RIVM, en kinderarts en hoogleraar pediatrie immunologie en infectieziekten aan het Wilhelmina Kinderziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Prof. dr. ir. Huub Savelkoul is hoogleraar immunologie en hoofd van de afdeling Celbiologie en Immunologie van Wageningen University & Research.

Dr. Gerty Schreibelt is immunoloog en senior onderzoeker bij de afdeling tumorimmunologie van het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Dr. Karijn Suijkerbuijk is internist-oncoloog bij de afdeling medische oncologie van het UMC Cancer Center in Utrecht.

Dr. Steven de Taeye is postdoc bij de afdeling experimentele immuno hematologie en immuno pathologie van Sanquin Research in Amsterdam.

Dr. Hok Bing Thio is dermatoloog bij de afdeling dermatologie van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Prof. dr. René Toes is immunoloog en hoofd van het laboratorium van de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Drs. Hans van Vliet, arts Maatschappij en Gezondheid, is programmamanager van het Rijksvaccinatieprogramma bij het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM in Bilthoven.

Prof. dr. Jolanda de Vries is hoogleraar translationele tumorimmunologie aan het Radboud universitair medisch centrum in Nijmegen.

Prof. dr. Marca H.M. Wauben is hoogleraar intercellulaire communicatie bij het departement biochemie en celbiologie van de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht.

bio

Wetenschap+
Maatschappij

www.biomaatschappij.nl

50% korting op
de normale
verkoopprijs



4X BWM-cahiers
voor maar € 27,50

Cadeautje!

Wilt u uw klanten informeren? Uw collega's verrassen? Denk eens aan een cahier! Neem contact op met BWM via 070-3495402 of bestellingen@biomaatschappij.nl. Bij afname van grote aantallen kan de prijs daarop worden afgestemd.



Ontdek met BWM de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van biowetenschappen. Van diabetes tot biograndstoffen en van hersenen tot evolutie. De cahiers zijn geschreven door topwetenschappers: objectief, scherpzinnig en verrassend.

Met BWM weet je meer!

Cahiers in 2018

- > De hielprik
- > Afvalwater
- > Ons afweersysteem
- > Natuurbeheer

Gratis lesmateriaal

BWM maakt ook lesmateriaal bij de cahiers. Voor havo en vwo bovenbouw.

U kunt dit gratis downloaden via

<https://www.biomaatschappij.nl/publicaties/lesmateriaaloverzicht/>

Illustratieverantwoording

Cover: iStockphoto

Universiteitsbibliotheek Leiden: p. 3

Jos van den Broek, Leiden: p. 5, 10, 13, 14, 25, 39, 41, 42, 67, 76, 87, 89, 91, 92, 93, 95, 101, 105, 116, 120-121-122

Science Photo Library / ANP Photo, Rijswijk: p. 6, 37, 79

Imageselect, Wassenaar: p. 8, 52 b, 112

Publication Title: KARADA WO MAMORU
MENEKI NO FUSHIGI, publisher: YODOSHA
Co., Ltd.: p. 11

Ineke Oostveen Fotografie, www.inekeoostveen.nl:
p. 16, 30, 44, 54, 64, 70, 82, 96, 108

Hollandse Hoogte, Den Haag: p. 20, 24, 43, 48-49

Rijksoverheid: p. 20

Wellcome Library, Londen: p. 27

ANP Photo, Rijswijk: p. 28, 29

Getty Images: p. 35, 107

iStockphoto: p. 38, 61, 77, 119

www.hooikoortsradar.nl: p. 51

Dreamstime: p. 52 o, 59

Sittrop Grafisch Realisatie Bureau, Nijmegen:
p. 68-69

Shutterstock: p. 75 l, m, r

Depositphotos: p. 81

Canstockphoto: p. 114

Met dank aan onderstaande organisaties voor hun bijdrage aan de inhoud en verspreiding van dit cahier.



Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
werkt samen met:



Dit cahier is mede tot stand gekomen door:



In dit nummer:

- **Onze drie afweerlinies tegen ziekteverwekkers**
- **Hoe worden we immuun voor infectieziekten?**
- **Wat als het afweersysteem faalt?**
- **Afweerstoornissen, allergie, en auto-immuunziekten**
- **De relatie tussen darmontsteking en -microbioom**
- **Nieuwe immuuntherapieën bij kanker**
- **Veroudert ons afweersysteem?**

Redactie:

Jaap van Dissel

Marjolein van Egmond

Jannes van Everdingen

Astrid van de Graaf

Marieke van Ham

Janneke Samsom

Met een interview met emeritus
hoogleraar reumatologie Arnold Cats

Zonder afweersysteem kunnen we in deze wereld niet overleven. Ons afweersysteem beschermt ons niet alleen tegen ziekteverwekkers die ons lichaam proberen binnen te dringen, maar bestrijdt ook kanker door ontspoorde eigen lichaamscellen op te ruimen. Hiervoor patrouilleert een heel leger aan afweercellen en antistoffen continu door het lichaam, of ligt al klaar voor de aanval in de huid en slijmvliezen, de grensgebieden met de buitenwereld. Daar merken we verder niets van. Wanneer het afweersysteem faalt of onnodig of overmatig reageert, krijgen we te maken met afweerstoornissen, kanker, allergie of auto-immuunziekten. Gelukkig is er steeds meer inzicht in achterliggende mechanismen die deze 'foutjes' in het afweersysteem veroorzaken. Met die kennis ontwikkelen wetenschappers weer nieuwe therapieën en medicijnen.

In deze speciale editie van de cahiers van Biowetenschappen en Maatschappij vertellen mensen hun verhaal over de impact van de ziekte op hun leven en het effect van behandelingen. Vervolgens vertellen immunologen, long- en kinderartsen, allergologen, dermatologen, neurologen, hematologen, oncologen, celbiologen, microbiologen en epidemiologen vanuit hun vakgebied over deze ziekte, hoe het afweersysteem daarbij betrokken is, en welke behandelingen er zijn en worden verwacht.

Ter gelegenheid van het 5de European Congress of Immunology in Amsterdam gehouden in september 2018.