



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Het nut van postzegels verzamelen

Wijburg, F.A.

Publication date

2006

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Wijburg, F. A. (2006). *Het nut van postzegels verzamelen*. (Oratiereeks). Vossiuspers.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Het nut van postzegels verzamelen

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 418 0
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j0 het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Het nut van postzegels verzamelen

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Klinische Metabole Ziekten
aan de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 10 november 2005

door

Frits Wijburg

 VOSSIUSPERS UVA

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Wanneer u op zaterdagmiddag naar de Nieuwezijds Voorburgwal gaat, vlakbij de Dam, hier zo'n tien minuten wandelen vandaan, kunt u wellicht een merkwaardig schouwspel bewonderen. Rondom wat marktkramen is het een drukte van belang. Een klein aantal, wat oudere mannen, buigt zich eerbiedig fluisterend over een van de tafels. Is deze rand wel helemaal gaaf? En die baard van koning Willem III, klopt dat wel? Is hier sprake van een zeer zeldzame misdruk? Eentje waarvan er maar negen in de hele wereld bekend zijn? Een opgewonden geroezemoes gaat door het gezelschap. Dames en heren, u bevindt zich hier op de beroemde postzegelmarkt van Amsterdam.

Wat boeit deze mensen? Vanwaar de fascinatie voor het zeldzame, voor het bijzondere, voor de kleine verschillen? Waarom streven naar groeperen, series compleet te maken? Kortom, dames en heren, wat drijft de postzegelverzamelaar?

Als u dan een aantal dagen later, op dinsdagochtend, een kijkje neemt in kamer F8-256, op de bovenste verdieping van het AMC, hier in Amsterdam, dan kunt u iets bijwonen wat voor sommigen van u al even zonderling zal lijken. De kamer is gevuld met een vijftiental geleerden, zeergeleerden en hooggeleerden. Een aantal van hen is duidelijk arts van beroep. Zij buigen zich over een papier dat op de tafel ligt. Priemend wijst de vinger van een van hen op een piek: '3-hydroxy-glutaarzuur'!

Het alpenlandschap dat hier op tafel ligt, is het resultaat van stofwisselingsonderzoek, uitgevoerd in de urine van Sjoerd, een vijf jaar oud jongetje. Het gaat om een jongen met een ernstige vorm van spasticiteit en achterstand in de geestelijke ontwikkeling. De diagnose is gesteld! De oorzaak van de ziekte is een deficiëntie van het enzym glutaryl-CoA dehydrogenase, een enzym dat betrokken is bij de afbraak van een drietal aminozuren. Aminozuren zijn de bouwstoffen van eiwitten: het eiwit uit de voeding én het eiwit uit het eigen lichaam. De ziekte heeft Glutaa-

FRITS WIJBURG

racidurie type 1, en in Nederland zijn er slechts veertien patiënten met deze ziekte bekend.

Wat boeit nu deze groep specialisten? Waarom houden zij zich bezig met zulke uiterst zeldzame ziektes? En dat terwijl er toch ook héél ernstige ziektes zijn die veel vaker voorkomen? Schertsend worden deze specialisten van ‘het zeldzame’ door hun collegae van de ‘grotere vakken’ dan ook wel postzegelverzamelaars genoemd. Wat drijft deze postzegelverzamelaars? Het is mij een groot genoegen om u dit in deze rede uit te leggen.

Postzegels uit het verleden

Allereerst wil ik hiervoor met u een ziektegeschiedenis uit het verleden bespreken. Het gaat om Liv en haar broertje Dag. Deze twee kinderen werden geboren in Noorwegen, in de jaren twintig van de vorige eeuw. Toen Liv 3 jaar oud was zochten haar ouders voor het eerst medische hulp omdat Liv, tot hun grote verdriet, nog steeds niet kon praten. ‘Ach’, zo sprak de geconsulteerde geneesheer, ‘er is echt niets met haar aan de hand. Dat praten, dat kwam later wel. Immers, zelf had hij ook voor z’n derde jaar nauwelijks gesproken!’

In tegenstelling tot haar dokter bleek Liv echter nooit te leren praten. Toen een aantal jaren later haar broertje Dag eveneens niet leerde praten en zich niet verder ontwikkelde, bezochten de ouders tientallen artsen en natuurgenezers, op zoek naar een oorzaak voor de achterstand van hun kinderen. Een oorzaak werd niet gevonden, maar wel viel elke keer op dat de urine van beide kinderen een vreemde muizengeur verspreidde.

Uiteindelijk kwamen de ouders van Liv en Dag in contact met Dr. Asbjørn Følling, chemicus én student geneeskunde aan de universiteit van Oslo. Hij onderzocht de urine van de kinderen en ontdekte dat deze een abnormale kleurreactie gaf na het toevoegen van ijzerchloride. Enkele maanden onderzoek en vele, vele, tientallen liters urine later vond Følling dat de stof in de urine die zowel de vreemde kleurreactie, als de vreemde geur veroorzaakte, het fenyl-pyruvaat was.

Wat was nu het ‘nut’ van deze kennis; kennis over twee hele zeldzame postzegels? Deze kinderen hadden een erfelijke stofwisselingsziekte, waarbij de eerste stap in de afbraak van phenylalanine, – een aminozuur, bouwsteen van eiwit –, niet werkt. Daarom wordt de concentratie van het phenylalanine in het bloed

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

torenhoog, wat vervolgens leidt tot vergiftiging van de hersenen. Dit leidt dan tot een ziekte die tegenwoordig Phenylketonurie, ofwel PKU, genoemd wordt.

Ruim 30 jaar later, in 1951, werd door Dr Horst Bickel bij Sheila, een twee jaar oud meisje, de diagnose PKU gesteld. De moeder van Sheila was echter niet tevreden met de diagnose alleen: zij wilde een behandeling en ze bleef Dr Bickel achtervolgen met het verzoek iets uit te proberen. Uiteindelijk werd een dieet waar het phenylalanine vrijwel in ontbrak voorgeschreven aan Sheila. Een wonderbaarlijke verbetering volgde. Sheila leerde voor het eerst kruipen, staan en op een stoel klimmen, en haar aanhoudende huilen stopte. Een echt normale ontwikkeling was helaas niet meer voor haar weggelegd. Duidelijk was dat, om dát te bereiken, heel vroeg met een behandeling begonnen moest worden, vóórdát er onherstelbare schade was aangericht. Dit was een revolutionaire ontdekking: imbeciliteit, zoals dat toen nog heette, kon voorkomen worden met een dieet!

Om vroege opsporing mogelijk te maken, ontwikkelde Robert Guthrie een test waarbij in één opgedroogde bloeddruppel al snel na de geboorte de diagnose PKU gesteld kon worden. In de loop van de jaren zestig werd deze test ingevoerd in de Verenigde Staten en in 1969 werd de test als massascreening ingevoerd voor alle pasgeborenen in Duitsland. Vier jaar later, in 1973, werd in Nederland de hielprik-screening op PKU bij pasgeborenen geïntroduceerd.

Dames en heren, door de ontdekking van PKU als oorzaak van de achterstand van de ontwikkeling van Liv en Dag alsmede de ontwikkeling van een behandeling plus een vroegtijdige opsporingsmethode, is tot nu toe wereldwijd bij tienduizenden mensen een progressieve ernstige mentale retardatie voorkomen. In Nederland gaat het hierbij om ruim vierhonderd mensen.

Waarschijnlijk heeft u opgemerkt dat de hielprik-screening op PKU in Nederland vier jaar later werd ingevoerd dan in Duitsland. In deze periode zullen in Nederland ruim veertig kinderen met PKU geboren zijn. Bij deze kinderen werd de diagnose dus te laat gesteld om mentale retardatie te voorkomen, wat voor de betrokkenen kinderen, ouders en familieleden uiteraard een zeer verdrietige situatie is. Maar het was toen niet anders, en veel ouders zullen niet geweten hebben dat soms maar enkele kilometers verderop, vlak over de grens, de diagnose PKU bij kinderen wél op tijd werd gesteld. Ik wil u waarschuwen: deze situatie herhaalt zich op dit moment!

Het neonatale screeningsprogramma

Enkele jaren geleden is in Duitsland de neonatale screening op erfelijke stofwisselingsziekten uitgebreid naar meer dan tien ziektes. Een uitgebreid screeningsprogramma bij pasgeborenen vindt ook plaats in onder andere België, Zwitserland, Oostenrijk, Italië, Australië en Amerika. Met slechts één stofwisselingsziekte in het screeningsprogramma voor pasgeborenen lopen wij in Nederland dus echt hopenloos achter op de ons omringende landen.

Het is dan ook buitengewoon goed nieuws dat de gezondheidsraad afgelopen augustus uitbreiding van het screeningsprogramma heeft geadviseerd, van de huidige drie naar een totaal van achttien ziektes. Veertien van deze ziektes zijn stofwisselingsziekten.

Hoera! Maar is alles nu goed geregeld? Neen, zeker nog niet! Als inderdaad besloten wordt tot uitbreiding, dan moet het traject van implementatie zéér snel ter hand worden genomen. Wij moeten ons realiseren dat elk jaar uitstel van dit screeningprogramma bij een tiental kinderen kan leiden tot onherstelbare geestelijke of lichamelijke schade en zelfs tot een plotselinge dood, wat door vroegtijdige opsporing voorkomen had kunnen worden.

Het is dan ook onze taak als behandelaars om bij alle betrokken partijen krachtig aan te dringen op niet alleen snelle acceptatie, maar ook op snelle implementatie van het uitgebreide screeningsprogramma. Het verdere initiatief mag ook zeker niet alleen bij de huidige screeningslaboratoria liggen. Wij dragen, samen met de chemici die betrokken zijn bij de diagnostiek van stofwisselingsziekten, de verantwoordelijkheid voor het opzetten van de verdere diagnostiek en het instellen van de eerste behandeling. Interpretatie van afwijkende screeningsuitslagen, het plannen én het uitvoeren van aanvullend onderzoek, is heel complex en vraagt om grote expertise. Deze expertise is nu juist aanwezig in de academische metabole centra in Nederland.

Bij de besluitvorming over de neonatale screening heeft het aspect van behandelbaarheid terecht een belangrijke rol gespeeld. De afgelopen jaren hebben de acht Nederlandse metabole centra topposities ingenomen in het onderzoek van stofwisselingsziekten. Door gebruik te maken van genetische, chemische, eiwit-biochemische en enzymatische technieken is door Nederlands onderzoek de oorzaak achterhaald van een heel groot aantal stofwisselingsziekten: echt geweldig mooi werk waar wij met z'n allen oprecht trots op mogen zijn. Maar het is nu,

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

méér dan ooit, tijd om al die verworven kennis te gebruiken voor het verbeteren van de behandeling. Gelukkig gebeurt er al heel veel. Nieuwe ontwikkelingen komen zeer snel op ons af, en soms hebben we niet eens goed in de gaten hoe groot en hoe ingrijpend deze nieuwe ontwikkelingen zijn. Het zijn dan ook, geachte toehoorders, ongemeen spannende tijden, niet alleen voor de metabole kinderarts, maar nog veel meer voor de patiënt en z'n ouders. Een aantal ontwikkelingen wil ik graag met u bespreken.

Nieuwe behandelingen

Eerst over de lysosomale stapelingsziekten. Lysosomale stapelingsziekten zijn een groep stofwisselingsziekten waarbij één enzymatische stap in het lysosoom niet goed werkt. Elke cel in uw lichaam bevat tientallen tot honderden van deze lysosomen, waarin grote moleculen kunnen worden afgebroken. Het lysosoom is eigenlijk te beschouwen als de afvalcentrale in de cel. Als een van de afbraakfuncties niet goed werkt, dan stapelt de stof die afgebroken moet worden zich op. Deze stapeling brengt een cascade aan reacties teweeg, wat begint met zieke lysosomen, vervolgens zieke cellen, wat uiteindelijk leidt tot ziekte van organen – zoals van het hart of de nieren –, skeletafwijkingen en vaak ook een afwijkend uiterlijk. Wanneer dit niet behandeld wordt, volgt bij veel van deze patiënten een vroegtijdige dood.

De afdeling biochemie van het AMC heeft, onder leiding van Hans Aerts, in de afgelopen jaren een leidende rol ingenomen in het onderzoek naar een aantal van deze lysosomale stapelingsziekten. Een van de ziektes waarbij als eerste een doorbraak werd bereikt, is de ziekte van Gaucher. Aan het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw is het gelukt om het enzym dat niet functioneert bij de ziekte van Gaucher op grote schaal in het laboratorium te produceren. Hierdoor kwam het enzym ter beschikking waarmee de ziekte behandeld kan worden. Het pionierswerk van de afdeling Medische Biochemie van het AMC en van Carla Hollak, internist in het AMC, heeft in Nederland geleid tot een centralisatie van kennis en van zorg voor deze groep patiënten. Deze centralisatie heeft geleid tot een optimale behandelingsstrategie. Wereldwijd hebben zeer veel patiënten hiervan geprofiteerd. Een ander voordeel van gecentraliseerde zorg is dat dit geweldig kostenbesparend kan werken. Zo heeft bijvoorbeeld aanpassing van de dosering van

FRITS WIJBURG

Cerezyme, het enzym dat gebruikt wordt bij de ziekte van Gaucher, alleen al in Nederland een besparing opgeleverd van meer dan 80 miljoen euro.

Sinds kort is het ook mogelijk om mucopolysaccharidose type 1, een andere lysosomale stapelingsziekte – waarbij al op jonge leeftijd ernstige klachten kunnen ontstaan –, te behandelen met enzymtherapie. Het model van gecentraliseerde zorg en behandeling is hierbij opnieuw van veel nut, en het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft dit ook mogelijk gemaakt met een belangrijke subsidie. In het AMC zijn door ons speciale spreekuren gestart voor kinderen en volwassenen met deze, en andere, lysosomale ziektes. Daarbij combineren wij onderzoek én zorg, met het doel een optimale behandeling te ontwikkelen. Voor mucopolysaccharidose type 1 werken wij hierbij samen met het Erasmus Medisch Centrum en het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam.

Dames en heren, vanaf 2006 zal nóg een drietal lysosomale ziektes met enzym vervangingstherapie behandeld kunnen gaan worden. Er is geen twijfel over dat deze behandelingen zullen werken, maar er zal echt nog heel veel onderzoek nodig zijn om de precieze plaats van enzymtherapie bij deze ernstige ziektes te bepalen. Wanneer begin je met de behandeling, wanneer zou behandeling gestopt kunnen of moeten worden, hoe beoordeel je eigenlijk het succes van je behandeling, en op grond van welke gegevens pas je de behandeling aan? Allemaal vragen die niet eenvoudig te beantwoorden zijn, vooral omdat het hier gaat om zeer zeldzame ziektes. Alleen door nationale én internationale samenwerking zal het mogelijk zijn dit allemaal goed uit te zoeken. Wij hopen dat VWS en CVZ deze vorm van onderzoek samen zullen blijven steunen.

Voor een aantal van de lysosomale stapelingsziektes zal enzymtherapie helaas nooit voldoende zijn. Dit komt doordat de barrière tussen bloed en hersenen geen enzymen doorlaat. Voor die ziektes waarbij de hersenen worden beschadigd door de ziekte dienen dus andere behandelingen ontwikkeld te worden. Een van de mogelijkheden is stamceltransplantatie. Hierbij worden stamcellen afkomstig uit beenmerg of navelstrengbloed van een donor toegediend via een infuus. Deze stamcellen zijn wel in staat de hersenen te bereiken, waar zij de ziekte kunnen corrigeren. In de afgelopen jaren zijn wij voor deze gecompliceerde vorm van behandeling een zeer vruchtbare samenwerking aangegaan met de afdeling Immunologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in het UMCU te Utrecht.

Een derde veelbelovende behandelingsstrategie, die ik omwille van de tijd maar kort kan bespreken, is substraatdeprivatie-therapie. Hierbij wordt, door toedie-

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

ning van een medicijn, specifiek één stap in de stofwisseling geremd, zodat de stof die bij de ziekte zou gaan opstapelen in veel mindere mate wordt aangemaakt. Het gevolg is dat er veel minder stapeling optreedt. Omdat deze medicijnen wél de bloed-hersenbarrière kunnen passeren, zijn ze voor een aantal ziektes extra interessant. Bij enkele kinderen proberen wij deze behandeling nu uit, in de hoop geestelijke achteruitgang te stoppen of zelfs te voorkomen. Heel spannend onderzoek!

De heilige graal

En dan, dames en heren, wil ik het met u hebben over de zoektocht, onze zoektocht naar de 'heilige graal' van de behandeling van stofwisselingsziektes: 'gentherapie'. Velen van u zullen zich nog de opwinding herinneren toen ruim twintig jaar geleden de eerste menselijke genen die betrokken waren bij stofwisselingsziektes werden gecloneerd. Opeens was het mogelijk om in het erfelijke materiaal de fout op te sporen die de ziekte veroorzaakt. Nu dit kon zou het ook slechts een kwestie van een paar jaar zijn, zo dachten wij, voordat wij deze ziektes zouden kunnen behandelen door het inbrengen van een compleet, niet gemuteerd en dus gezond, gen in het erfelijke materiaal van de patiënt. Succes verzekerd!

Helaas! Twintig jaar werk door vele duizenden topwetenschappers en vele honderden miljoenen euro's verder, is er nog steeds geen sprake van echt succesvolle en veilige gentherapie. De natuur blijkt oneindig veel complexer, chaotischer en gevarieerder te zijn dan wij ooit dachten en daardoor aanzienlijk weerbarstiger te zijn tegen de door ons aangebrachte veranderingen.

Toch is er opnieuw rede voor optimisme. Er zijn, en worden, nieuwe vectoren ontwikkeld, dat wil zeggen verpakkingen om de goede genetische code in te brengen in het erfelijke materiaal van de patiënt. De kennis hierover neemt onvoorstelbaar snel toe. Een heel bijzondere mijlpaal, die ik nu graag met u wil delen, vormt de eerste behandeling met gentherapie bij mensen in Nederland. Deze grote stap is vorige maand uitgevoerd in het AMT (Amsterdam Molecular Therapeutics), een instituut dat intens vervlochten is met het AMC. Het gaat hierbij om patiënten met LPL-deficiëntie, een ernstige vetstofwisselingsziekte. De samenwerking tussen onder meer Sander van Deventer van het AMT en John Kastelein van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC, heeft geleid tot deze historische stap in

FRITS WIJBURG

de behandeling van erfelijke stofwisselingsziektes in Nederland. En er zitten nog veel meer behandelingen in deze spannende pijplijn. Kinderen met stofwisselingsziektes zullen hier echt geweldig van kunnen gaan profiteren.

Vanuit onze afdeling ontwikkelen wij, samen met Jaap Groothoff van de afdeling Kindernefrologie, het laboratorium voor Genetische Metabole Ziekten van het AMC en natuurlijk het AMT, allereerst gentherapie voor Primaire Hyperoxalurie type I. Primaire Hyperoxalurie type I is een stofwisselingsziekte die leidt tot nierstenen en nierfalen, meestal al op de kinderleeftijd. Christiaan van Woerden bracht de hele Nederlandse patiëntengroep in kaart. Door samenwerking met een onderzoeksgroep op de Canarische Eilanden, waar we natuurlijk regelmatig voor overleg naartoe zullen moeten gaan, beschikken wij over een knock-out muis met Primaire Hyperoxalurie type I. Deze muis zal van groot belang zijn om de effectiviteit van de beoogde gentherapie te kunnen vaststellen.

Zorgen

Naast al deze terecht optimistische geluiden wil ik toch ook twee punten van zorg met u delen. De kosten die gemoeid zijn met deze nieuwe behandelingen zijn werkelijk enorm. De hoge ontwikkelingskosten enerzijds en de kleine afzetmarkt voor deze geneesmiddelen anderzijds, maakt dat de prijs voor bijvoorbeeld enzymtherapie al snel meer dan € 300.000 per patiënt per jaar kan bedragen. Bij een behandeling die op de kinderleeftijd start en levenslang wordt voortgezet, komt dit neer op meer dan 18 miljoen euro voor die ene patiënt gedurende het hele leven.

Het is dan ook niet verbazingwekkend dat de snelle ontwikkeling van dure geneesmiddelen voor zeldzame ziektes ook vanuit het ministerie van VWS met argusogen wordt gevolgd. Het plan van onze minister Hoogervorst om dan maar een deel van de kosten van deze dure behandelingen op het budget van de academische ziekenhuizen af te wentelen, met als doel specialisten door de hoge kosten een doordacht voorschrijfbeleid op te dringen, is werkelijk onzinnig. Deze vorm van financiering kan zeer gemakkelijk leiden tot getouwtrek tussen de verschillende ziekenhuizen, om patiënten niet te hoeven accepteren, laat staan zorg te centraliseren, en dit uitsluitend op grond van financiële overwegingen! Hier wordt de patiënt zéker niet beter van. De eerdergenoemde samenwerking binnen Neder-

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

land, met gecentraliseerde, doelmatige, behandelingsstrategieën, is essentieel om de kosten zoveel als mogelijk te beheersen. Ook al is een totale oplossing niet eenvoudig te geven, het is zonneklaar dat toegang tot de beste vorm van behandeling voor diegenen die het nodig hebben, voorop moet blijven staan.

Een tweede zorg betreft het volgende. Stofwisselingsziektes zijn chronische ziektes, en zolang wij nog niet in staat zijn om ze echt te genezen, bijvoorbeeld met genterapie, zal een kind met een stofwisselingsziekte levenslang de ziekte houden en daardoor altijd medicijnen of strenge diëten nodig hebben. Wij zullen ons voortdurend moeten realiseren wat dit betekent voor onze patiënten en de gezinnen waarin zij opgroeien, ons realiseren welke enorme impact dit kan hebben op de psychosociale ontwikkeling van het kind. Die ontwikkeling wordt vaak toch al bedreigt door de ziekte zelf. Onderzoek van Annet Bosch, kinderarts bij ons, samen met Martha Grootenhuis, psycholoog in het Emma Kinderziekenhuis, heeft laten zien hoe groot de negatieve invloed van een stofwisselingsziekte kan zijn op de kwaliteit van leven, veel meer dan we verwacht hadden. Een relatief kleine verandering of versoepeling van de behandeling zou wel eens een grote verbetering van de kwaliteit van leven met zich mee kunnen brengen. In heel mooi onderzoek, dat is uitgevoerd samen met Hidde Huidekoper – arts-onderzoeker – heeft Annet laten zien hoe weinig we eigenlijk weten van dieetbehandeling bij sommige stofwisselingsziektes en hoe dergelijk onderzoek het mogelijk kan maken om voor de patiënt belangrijke wijzigingen in het dieet aan te brengen. Zulke wijzigingen kunnen de kwaliteit van leven positief beïnvloeden. Tot zover over behandeling.

Toch niet zo zeldzaam?

Geachte toehoorders. U hebt waarschijnlijk allang opgemerkt dat ik eigenlijk toch de hele tijd uitsluitend praat over zeldzame postzegels, ofwel erfelijke stofwisselingsziektes die elk gelukkig niet vaker voorkomen dan 1 op de 10.000 levend geboren kinderen. Wellicht denkt u toch dat de Universiteit van Amsterdam in mij haar eerste hoogleraar in de Medische Filatelie heeft benoemd.

Allereerst is het goed om u te realiseren dat elke afzonderlijke stofwisselingsziekte inderdaad zeldzaam is, maar dat de prevalentie van alle stofwisselingsziektes bij elkaar – en dat zijn er meer dan 800 – aanzienlijk is. Ongeveer 1 op de 600

FRITS WIJBURG

kinderen wordt geboren met een stofwisselingsziekte. Afgezien van het feit dat deze ziektes dus veel vaker voorkomen dan meestal wordt gedacht, en zij dus als groep zeker géén zeldzame postzegels zijn, kan er door het onderzoek van stofwisselingsziekten aanvullende kennis worden verkregen. Kennis die van essentieel belang kan zijn voor het onderzoek naar heel veel voorkomende aandoeningen, zoals zwangerschapsvergiftiging, suikerziekte en hoge bloeddruk.

Ik zal u dit uitleggen aan de hand van een aantal voorbeelden. Ongeveer tien jaar geleden bleek dat moeders die zwanger waren van een kind met een ziekte in de verbranding van lang-keten vetten, tijdens de zwangerschap een meer dan honderdvoudig verhoogde kans hadden op twee zéér ernstige vormen van zwangerschapsvergiftiging. Het gaat hier om het AFLP-syndroom, wat staat voor Acute Fatty Liver of Pregnancy, en een ernstig vorm van het HELLP-syndroom, wat staat voor Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets. Dit was een wonderlijk en nieuw concept. Stelt u dit zich eens voor: 'een moeder, die zelf aanvankelijk helemaal gezond is, wordt door haar nog ongeborn kind met een stofwisselingsziekte zelf echt dodelijk ziek gemaakt.' Verder onderzoek, onder anderen uitgevoerd door Lisette Wegdam, destijds promovendus bij ons en nu kinderarts in Enschede, liet zien dat de oorzaak van deze opvallende associatie in het kind zélf gezocht moet worden en dat de moeder hierbij verder geen rol speelt. Het is echt het ongeborn kind dat de moeder vergiftigt. Hoe kan dit nu? Wat zorgt voor deze vergiftiging? Dit alles is des te merkwaardiger, omdat het al jaren de gangbare mening in de wetenschap was dat het ongeborn kind helemaal geen vetten verbrand, maar juist alle energie die nodig is voor de groei en de ontwikkeling haalt uit de verbranding van suiker. Dit suiker wordt door de moeder, via de placenta, in ruime mate aangeleverd.

De oplossing bleek te liggen in de placenta. In een onderzoek dat wij uitvoerden samen met de afdeling Gynaecologie en Verloskunde en het laboratorium voor Genetische Metabole Ziekten van het AMC, ontdekten wij dat de placenta een zéér hoge activiteit heeft van enzymen die betrokken zijn bij de vetzuurverbranding. Een stofwisselingsziekte van de vetzuurverbranding bij het kind resulteert dan ook in een gestoorde vetzuurverbranding in de placenta, en een zieke placenta leidt op die manier tot deze ernstige ziekte bij de moeder. Deze ontdekking is van belang voor het verdere onderzoek naar oorzaken van zwangerschapsvergiftiging, waarbij het niet goed functioneren van de placenta een van de oorzaken kan zijn.

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

Stofwisseling vóór de geboorte en late gevolgen

Uit dit onderzoek, is, zoals dat wel vaker gaat, weer ander spannend onderzoek voortgekomen. Nadia Oey, promovendus bij ons, onderzocht de energiestofwisseling in menselijke embryo's. In samenwerking met Hôpital Necker in Parijs kon zij als eerste aantonen dat het zich ontwikkelende menselijke embryo al heel vroeg, en in volstrekte tegenstelling tot wat altijd was aangenomen, een zeer actieve vetverbranding heeft in de lever en het hart. Dit is spectaculair, vooral omdat deze vondst een bijdrage kan leveren aan het begrijpen van de oorzaak van zeer veel voorkomende ziektes op de volwassen leeftijd, zoals suikerziekte en hoge bloeddruk. Ik zal u dit uitleggen.

Decennia geleden is al aangetoond dat een laag geboortegewicht en, meer specifiek, een intra-uteriene groeivertraging geassocieerd is met het ontstaan van suikerziekte, hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd. Vooral het uiterst waardevolle Nederlandse hongerwinteronderzoek, waarin kinderen die geboren werden tijdens de hongerwinter in Amsterdam op latere leeftijd werden onderzocht, heeft tot deze inzichten geleid. Herprogramming van de stofwisseling door het embryo, een overlevingsstrategie bij een veranderende intra-uteriene omgeving, is de oorzaak van het verhoogde risico op ziektes op latere leeftijd. Kennis over de moleculaire mechanismen die deze herprogramming veroorzaken, alsook mogelijkheden om dit bij te sturen, ontbreken vooralsnog vrijwel geheel. De resultaten van Nadia's onderzoek, dat begon met het bestuderen van de zeldzame postzegels, zal van groot nut kunnen zijn bij het oplossen van deze vragen.

Het opmerkelijke verband tussen, enerzijds, de omstandigheden waarin een kind in de baarmoeder verkeert en, anderzijds, de kans op het op volwassen leeftijd krijgen van diabetes mellitus type 2 – ouderdomssuikerziekte – heeft ertoe geleid dat onderzoekers uit het veld van diabetes én uit het veld van stofwisselingsziekten partners *in crime* werden. Dat hadden we een aantal jaren geleden niet kunnen bedenken. Binnen het AMC werken wij nu voor diabetesonderzoek samen met Hans Sauerwein en Mireille Serlie van de metabole groep van de inwendige geneeskunde.

Gewone postzegels?

Dames en heren. Mocht u nu nog steeds denken dat het vakgebied Klinische Metabole Ziekten zich eigenlijk alleen maar bezighoudt met zeldzame aandoeningen, dan is het denk ik ook goed het volgende met u te bespreken. SCAD-deficiëntie is een van de meer dan twintig erfelijke stofwisselingsziekten van de vetverbranding. SCAD staat hierbij voor Short-Chain Alcyl-CoA Dehydrogenase. Dit is een enzym dat nodig is voor de verbranding van kort-keten vetten in uw lichaam. Het gaat om een zeldzame ziekte, héél zeldzaam, zo dachten wij. Omdat wij deze diagnose de afgelopen jaren bij een onverwacht groot aantal patiënten hebben gesteld, zijn wij hier verder onderzoek naar gaan doen. Bianca van Maldegem, kinderarts bij ons, is degene die dit onderzoek met veel verve uitvoert. In samenwerking met de andere metabole centra in Nederland werden al snel tientallen nieuwe gevallen van deze ziekte gevonden. Maar wat eigenlijk nog veel raadselachtiger is, is de ontdekking dat meer dan 6% van de, ogenschijnlijk gezonde, Nederlanders een afwijkende erfelijke informatie heeft in het SCAD-gen. Hoewel het onderzoek nog volop in gang is, weten wij nu al dat een deel van deze mensen in hun urine en bloed abnormale concentraties heeft van verschillende stoffen. Hier is dus zeer zeker geen sprake meer van een zeldzame postzegel, integendeel.

Heeft dan 6% van alle Nederlanders, dus ongeveer één miljoen mensen, een erfelijke stofwisselingsziekte? Neen, dat gelukkig niet. Hoewel inderdaad 6% een bijzondere variatie heeft in de kort-keten vetverbranding, vermoeden wij dat de aanwezigheid van deze genvarianten alleen onder bepaalde omstandigheden leidt tot het ontstaan van een echte ziekte. Dit zou bijvoorbeeld het geval kunnen zijn tijdens hoge koorts.

Modificerende factoren

Dames en heren, ik ga met u terug naar Sjoerd, het ernstig zieke jongetje met de stofwisselingsziekte Glutaaracidurie type I, waarmee ik vanmiddag mijn rede begon. Zoals gebruikelijk onderzochten wij in het gezin van Sjoerd ook de andere kinderen. Tot onze verbazing, en tot grote schrik van de ouders, vonden wij in de urine van het oudere broertje van Sjoerd, Pieter, eveneens 3-hydroxyglutaarzuur, en stelden wij ook bij hem de diagnose Glutaaracidurie type I. Hoe kon dit nu,

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

twee broertjes, beiden met dezelfde erfelijke stofwisselingsziekte? En dat terwijl het oudste broertje volstrekt gezond leek te zijn, terwijl het jongere kind een zeer ernstige lichamelijke handicap had.

Zonder twijfel spelen ook in dit geval factoren van buitenaf een rol. Maar daarnaast zullen ook andere genetische eigenschappen van de kinderen meespelen. Hierbij doel ik op de aanwezigheid van zogenaamde modifierende genen. Deze kunnen mede bepalend zijn of en, zo ja, hoe erg een genetische aanleg voor een stofwisselingsziekte leidt tot het krijgen van echte ziekte. Over de betekenis van deze modifierende genen wordt al vele jaren gespeculeerd. Heel prachtig onderzoek van Amerikaanse onderzoekers, afgelopen maand gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine* en uitgevoerd bij patiënten met cystic fibrosis, ofwel taaislijmziekte – ook een stofwisselingsziekte –, laat overtuigend het cruciale belang van modifierende genen zien. Deze collega's toonden aan dat genetische variaties in een gen dat de code bevat voor een bepaalde groeifactor, het TGF β 1 – een factor die ogenschijnlijk helemaal niets te maken heeft met de ziekte zelf – bepalend zijn voor de ernst van de taaislijmziekte. Het is in dit verband wel degelijk denkbaar dat de opvallend vaak voorkomende genvarianten van het SCAD-gen, waarover ik zojuist met u sprak, zelf als modifierende factoren bepalend zijn voor de ernst van weer heel andere ziektebeelden waarmee wij het verband nog helemaal niet gelegd hebben. Onderzoek naar dit soort mechanismen zal in de komende jaren zonder twijfel heel bijzondere nieuwe inzichten opleveren. Voor dit onderzoek naar complexe genetische determinanten van ziekte, zullen wij bij grote populaties patiënten én gezonden onderzoek gaan doen. Hiervoor werken wij al samen met experts op het gebied van de klinische epidemiologie bij kinderen, namelijk Martin Offringa en zijn medewerkers van de KEK, de afdeling Klinische Epidemiologie in de Kindergeneeskunde van het AMC. De ambities van het Emma Kinderziekenhuis zijn groot, en ondersteuning bij het plannen, subsidies verwerven voor, en uitvoeren van dit soort onderzoek zal in de komende jaren toenemend noodzakelijk zijn. De toegang tot deze kennis moet laagdrempelig zijn want alleen dan kunnen wij al onze ambities waarmaken. Het verheugt mij dat ons Divisiebestuur plannen heeft om dit in de toekomst mogelijk te maken.

Het nieuwe curriculum

Tot slot wil ik het een en ander zeggen over het onderwijs aan onze medische faculteit. Het vak Medische Biochemie, dames en heren, is niet alleen essentieel voor het begrip van stofwisseling en stofwisselingsziektes, maar vormt een van de kernvakken in het medische curriculum. Helaas is wat veel artsen zich na een aantal jaren nog weten te herinneren van de biochemie niet veel meer dan dat het ‘onbegrijpelijk, vast héél ingewikkeld, en zeker niet om te onthouden’ is. Als wij de benodigde kennis niet onderwijzen in relatie tot ziekte en gezondheid zal dit altijd zo blijven. Het is goed dat de Universiteit van Amsterdam vanaf het studiejaar 2006 een geheel nieuw medisch curriculum zal invoeren. De dokter van de toekomst zal uitstekend op de hoogte moeten zijn van de zich razendsnel ontwikkelende biomedische kennis want alleen dan zal deze dokter de nieuwe diagnostische en therapeutische ontwikkelingen kritisch kunnen blijven volgen. Essentieel in dit nieuwe curriculum is dat deze kennis altijd gedoceerd zal worden met de patiënt als uitgangspunt. Ik vind het een uitdaging om, samen met Carlie de Vries van de afdeling Medische Biochemie, als coördinatoren van blok 2, een deel van het nieuwe curriculum vorm te geven. Vooral patiënten met erfelijke stofwisselingsziektes zullen het uitgangspunt vormen om de biochemische, moleculair biologische en farmacologische kennis in dit blok te onderwijzen. Blok 2 zal zo een van de beste onderdelen van het nieuwe curriculum gaan worden. Let maar op!

Tot slot...

Zeer geachte toehoorders. In ieder van u schuilt een verzamelaar, een archetype dat wij van onze zeer verre voorouders hebben meegekregen. Ouderen onder u hebben mogelijk nog sigarenbandjes gespaard, een hobby die nu niet meer uit te oefenen valt. Anderen spaarden, net als ik, postzegels of voetbalplaatjes, speldjes of buttons. De echt jongeren onder u spaarden flippo's of Pokémon-kaarten. De spanning van het openscheuren van het zakje met een voetbalplaatje ('kan ik nu eindelijk Johan Crujff aan mijn verzameling toevoegen?'), valt gemakkelijk te vergelijken met de spanning die wij voelen als we wachten op de uitslag van metabool onderzoek, ingezet bij een patiënt die wordt verdacht van een erfelijke stofwisselingsziekte. Deze spanning komt voort uit nieuwsgierigheid, een volstrekt nood-

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

zakelijke emotie voor een arts. In mijn rede heb ik geprobeerd u te laten zien dat het vak van klinische metabole ziekten meer inhoud dan alleen het zoeken naar zeer zeldzame ziektes, het sparen van postzegels. Ons vak ontwikkelt zich snel, en verdere uitbreiding van het screeningsprogramma bij pasgeborenen zal een kolossale invloed hebben op ons werk. Ik heb u laten zien hoe de mogelijkheden voor behandeling zich in de afgelopen decennia hebben ontwikkeld en zich ongetwijfeld in de toekomst verder zullen gaan ontwikkelen; ik heb u laten zien hoe de kennis die voortkomt uit het onderzoek bij stofwisselingsziekten van nut kan zijn bij het ontrafelen van de oorzaak van zeer veel voorkomende ziektes; én ik heb u laten zien dat aangeboren afwijkingen in de stofwisseling véél vaker voorkomen dan wij dachten en mogelijk een zeer belangrijke rol spelen bij het verschil tussen ziekte en gezondheid. Vanuit onze afdeling zullen wij, in nauwe samenwerking met velen binnen en buiten het AMC, in de komende jaren een deel van de talrijke vragen die er liggen proberen te beantwoorden.

Belangrijke wetenschappelijk doelstellingen, maar wat ons nog meer drijft dat zijn onze patiënten: de kinderen met aangeboren stofwisselingsziekten. Dat zij, ondanks hun vaak ernstige chronische handicaps, een enorme levenskracht kunnen tonen, en dan ook nog echte kinderen weten te blijven – ondeugend en vrolijk, nieuwsgierig, open en eerlijk –, dat maakt ons werk tot een feest. Ik dank hun daarvoor.

Dankwoord

Ik wil zeker nóg een aantal anderen bedanken. Allereerst dank ik het College van Decanen van de Universiteit van Amsterdam voor het in mij gestelde vertrouwen, getoond door het instellen van de eerste leerstoel Klinische Metabole Ziekten in Amsterdam. De Raad van Bestuur van het AMC, en in het bijzonder haar voorzitter, de hooggeleerde Louise Gunning, decaan van de faculteit der Geneeskunde, dank ik voor haar erkenning van het belang van mijn vakgebied en de wil om de ontwikkelingen hierin krachtig te stimuleren.

Hooggeleerde Heymans, beste Hugo. De legendarische colleges Kindergeneeskunde in mijn vijfde studiejaar, nu bijna twintig jaar geleden, waarin jij, samen met professor Tegelaers en professor Borst, de medische biochemie én de kinder-

FRITS WIJBURG

geneeskunde ineenvlocht, waarbij jullie telkens uitgingen van de patiënt, zullen wij nu proberen te evenaren in het nieuwe curriculum. Jullie waren dit curriculum dus bijna twintig jaar voor. Jouw niet aflatende enthousiasme voor het bijzondere, wat soms ook weer heel gewoon kan zijn, heeft mij als dokter gevormd. Ik dank je hiervoor. Het is geweldig dat jij, samen met Albert Kok, vanuit het bestuur van onze afdeling, ruimte geeft voor nieuwe ontwikkelingen en een omgeving scheidt waarin onze onderafdeling kan floreren.

Zeer geleerde Bakker, allerbeste Henk, ‘grand old man’ van de metabole ziekten in Nederland. Negentien jaar geleden deed ik mijn artsexamen kindergeneeskunde bij jou in het oude Emma Kinderziekenhuis. Jouw expertise kennende, had ik alles over stofwisselingsziekten tot in de puntjes geleerd, maar jij kwam aanzetten met een heel lief jongetje met astma. Jouw brede kennis en belangstelling, maar vooral de oprechte liefde voor de patiënten, zijn mij tot voorbeeld geweest. Ik ben er trots op dat ik je heb mogen opvolgen als hoofd van de afdeling Metabole Ziekten van ons ziekenhuis.

Mijn opleider Kindergeneeskunde, de hooggeleerde Kees de Groot, wil ik danken voor alle mogelijkheden die hij mij geboden heeft om tijdens mijn opleiding wetenschappelijk onderzoek te doen. Soms echt rennend tussen het laboratorium, waar zojuist een cruciale proef was ingezet, en de polikliniek, waar een volgende patiënt met nieuwe raadsels op mij wachtte, genoot ik intens van mijn opleiding.

Kinderartsen uit de grote regio van het AMC: kinderen met stofwisselingsziekten zijn chronische patiënten en open overleg en gezamenlijke zorg en behandeling zijn essentieel. Uw alertheid en kennis van zaken is noodzakelijk om onze patiënten op te sporen vóórdat er onherstelbare schade is aangericht. Ik prijs mij gelukkig met de uitstekende kinderafdelingen in onze regio en de uitermate prettige samenwerking die wij met zeer velen van u hebben.

Collegae metabole kinderartsen in Nederland: er zijn veel meer dan duizend kinderartsen en maar dertien kinderartsen voor metabole ziekten. Wij zijn dus zélf de zeldzame postzegels. Wij moeten er samen voor zorgen dat onze serie zegels niet alleen compleet blijft maar ook verder aangroeit. Onze kracht ligt in samenwerking en wederzijds vertrouwen.

HET NUT VAN POSTZEGELS VERZAMELEN

Ik wil graag onze al jaren bestaande, intensieve en uiterst prettige samenwerking met de Willem Alexander Kinder en Jeugdkliniek van het LUMC in Leiden apart noemen. Met de recente aanstelling van Carolien Boelen, die als kinderarts metabole ziekten zowel in het LUMC als in het AMC werkt, is onze band bestendigd. Dit zal de zorg voor de patiënten met stofwisselingsziekten in de regio van het AMC én het LUMC zeer ten goede komen.

Het is u, geachte toehoorders, vast opgevallen dat ik in mijn rede erg vaak over het laboratorium Genetische Metabole Ziekten van het AMC heb gesproken. En toch: dit was te weinig! Werken aan metabole ziekten is een *pas-de-deux* tussen clinicus en biochemicus. Het laboratorium Genetische Metabole Ziekten behoort zonder enige twijfel tot de allerbeste ter wereld, en het is een voorrecht om hiermee samen te werken. Ik kan hier onmogelijk iedereen apart bedanken en zal daarom slechts een aantal bij naam noemen. Allereerst Ries Duran, de beste metabolietenexpert ter wereld en de ‘priemende vinger’ die elke significante piek weet aan te wijzen. Zeer terecht ontvangt hij over vijftien minuten een eredoctoraat aan de Universiteit van Lissabon, waar ik dus helaas niet bij kan zijn. Hans Waterham, Nico Abeling, André van Kuilenburg en Wim Kulik: jullie zijn een geweldig team. Jos Ruiten en Lodewijk IJlst, medewerkers van bijna het eerste uur. Niets is jullie te veel en er kan altijd wel ergens een extra proefje tussengeschoven worden. Veel dank hiervoor.

Hooggeleerde Wanders, beste Ronald. Jou dank ik apart. Hoofd van het laboratorium Genetische Metabole Ziekten, gedreven inspirator, allesweter en alleskunner. Onvermoeibaar draaf je op bij bijna elke bespreking, en altijd weet jij weer zes originele benaderingen voor één probleem te bedenken. Ik heb ontzettend veel van je geleerd. Jij bent het maatje dat iedere onderzoeker zich droomt, en ik prijs mij gelukkig dat wij al meer dan vijftien jaar samenwerken. Wij gaan gewoon lekker zo door!

De vaste medewerkers van de afdeling Klinische Metabole Ziekten, Annet Bosch, Bianca van Maldegem, Carolien Boelen, Marja Groot, Thessa Westphal en Klaske Honig, dank ik voor alles wat ze elke dag weer voor mij betekenen. Ik hoop nog heel lang zo met jullie te mogen doorgaan. De promovendi binnen onze afdeling, Hidde Huidekoper, Josanne Cox, Malika Chegary, Claire Paris, Christiaan van Woerden, Anouk van der Graaf en Nadia Oey, dank ik voor de vele stimulerende

FRITS WIJBURG

gesprekken. Veel is gedaan en veel zal gedaan worden; ik heb alle vertrouwen in jullie.

Er dan zijn er nog de velen in het AMC en het EKZ die ik dank verschuldigd ben. Geneeskunde bedrijven, onderwijs geven en onderzoek doen: dat doe je nooit alleen. ‘Samenwerking’ is en blijft het sleutelwoord, en het AMC is een tent waarin alles mogelijk is. Het blijft mij nog steeds verbazen dat er altijd wel ergens in een van de vele gangen, pleinen en pleintjes, kelders, aanbouwen, opbouwen of buitengebouwen van het AMC iemand te vinden is die nou juist van het onderwerp waar jij mee worstelt alles blijkt af te weten. En niet alleen dat: er al net zo volstrekt ondergeremd enthousiast over is. Een nieuw samenwerkingsverband is zo geboren. Dit maakt werken in het AMC uniek.

Ik dank mijn vrienden en dan vooral, maar niet alleen, Matthijs, Tim en Diederik, voor alles wat ze voor mij betekenen en de steun die ik op zoveel en zo belangrijke momenten van hen gekregen heb. Mijn echt kleine maar speciale familie, en dan in het bijzonder mijn broer Dolf, wil ik bedanken voor alle wijze opmerkingen en steun, maar vooral voor zijn relativiseringsvermogen. ‘Wat is ook al weer écht belangrijk?’ vraag jij dan.

Daar wil ik dan ook mee eindigen, met diegenen waarom het in mijn leven echt gaat. Mijn lieve kinderen, Martijn en Hanna, mijn lieve Gepke en Wouter en Jelle. De afgelopen jaren zijn zeker niet altijd gemakkelijk geweest. Ik heb een intense bewondering voor jullie diepgewortelde kracht. Wat jullie voor mij betekenen, is veel te groot en veel te veel om hier uit te spreken. Jullie zijn mijn echte helden.

Ik heb gezegd.