

Toponderzoek van longziekten in Nederland



NATIONAAL PROGRAMMA
LONGONDERZOEK
'Een Leven Lang Longen'

Prognose van astma en COPD sterk verbeterd na Nederlands multicenter onderzoek

ONDERZOEKERS

Kerstjens HAM, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, Bleecker ER, Dekhuijzen PN, de Jong PM, Mengelers HJ, e.a.

PLAATS

Universiteiten van Amsterdam, Groningen, Leiden, Nijmegen, en Utrecht

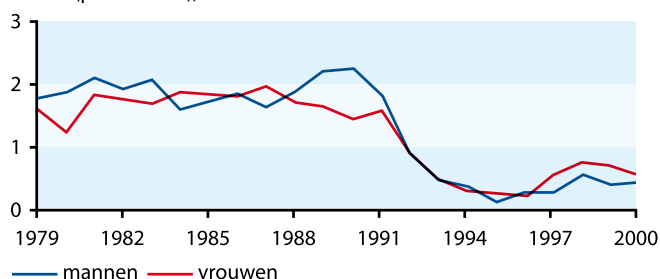
PUBLICATIE

N Engl J Med. 1992;327(20):1413-9

De doorbraak De ziektelast van patiënten met astma is onverminderd groot. Het was in de jaren '90 onbekend of de prognose van de ziekte op de lange termijn te verbeteren is met de nieuwste vormen van luchtwegverwijdende en/of ontstekingsremmende medicatie. Een grote Nederlandse multi-center studie van 5 samenwerkende UMC's testte dit bij volwassen astmapatiënten, door in een klinisch onderzoek van 2½ jaar luchtwegverwijders al dan niet te combineren met ontstekingsremmers. Het resultaat was dat het toevoegen van ontstekingsremmers niet alleen de klachten van de patiënten deed verminderen, maar ook de longfunctie verbeterde en zelfs de gevoeligheid van de luchtwegen deed afnemen.

Belang Het toevoegen van ontstekingsremmers naast luchtwegverwijders geeft werkelijke 'disease modification' met verbetering van klachten en functie van de longen bij patiënten met een spectrum van obstructieve luchtweg aandoeningen. Dit is nu de hoeksteen van de behandeling van patiënten met astma en COPD in alle (inter)nationale richtlijnen. Bij vervolgonderzoek bleek deze behandeling ook tot sterke daling van ziekenhuisopnames en sterfte te leiden. Hiermee worden landelijk veel patiënten gered. Het kan nóg beter, en ook hierbij loopt Nederland voorop.

sterfte (per 100.000), astma



Nieuwe ingreep voor behandeling van ernstigste vorm van COPD: Nederlands succes

ONDERZOEKERS

Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ

PLAATS

UMC Groningen

PUBLICATIE

N Engl J Med. 2015 Dec 10;373(24):2325-35

De doorbraak COPD wordt momenteel medicamenteus behandeld, maar vooral bij patiënten met ernstige vormen van de ziekte laat dit nog veel te wensen over. Dit komt door schade (emfyseem) in de longen. Kunnen we het longweefsel beter laten functioneren door een ingreep waardoor de verversing van de lucht in de longen meer naar het nog relatief gezonde longweefsel wordt verdeeld? Dit werd onderzocht door het plaatsen van één-richtings kleppen in de luchtwegen van de longen bij patiënten met ernstig emfyseem. Het onderzoek liet zien dat de longfunctie en zelfs de loopafstand van de patiënten verbeterde. En dan vooral bij patiënten die vooraf geen verbindende luchtkanaaltjes tussen beschadigde en nog relatief gezonde delen van de longen hadden.

Belang COPD is de enige chronische aandoening waarvan wereldwijd de sterfte nog steeds toeneemt. COPD staat op de WHO lijst van sterftecijfers op de derde plaats. Het dagelijks leven van patiënten met ernstig COPD is als gevolg van kortademigheid ernstig beperkt. Voor de meeste patiënten is er geen therapie beschikbaar die het progressieve beloop van de ziekte afremt en genezing is onmogelijk. Deze nieuwe ingreep is voor patiënten met een ernstige vorm van COPD een uitkomst en levert voor hen enorme gezondheidswinst op.

Biomarker-gestuurde therapie op maat bij astma leidt tot betere ziekte uitkomst

ONDERZOEKERS

Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ.

PLAATS

LUMC Leiden

PUBLICATIE

Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1043-1051

De doorbraak De astma behandeling is internationaal gestandaardiseerd door aanbevelingen die gebaseerd zijn op grote trials met verschillende geneesmiddelen. Dit gaat uit van een ‘one size fits all’ concept, waarbij de behandeling van de patiënt op verschillende niveaus van controle ingesteld wordt. Dat leidde tot de hypothese dat therapie ingesteld op individuele ziektekenmerken die te maken hebben met de mechanismen van astma op de lange termijn een beter resultaat geeft. Daartoe werd de allereerste z.g. ‘behandel-strategie trial’opgezet. De ene groep patiënten werd 2 jaar volgens de internationale GINA richtlijnen behandeld en de andere groep volgens een algoritme met medicijnen ingesteld op geleide van een ‘biomarker’: de bronchiale hyperreactiviteit. Het resultaat was het aantal astma-aanvallen (exacerbaties) in de biomarker groep bijna gehalveerd werd ten opzichte van de richtlijnen groep. Ook afwijkingen in de luchtwegen werden minder in de biomarker goep.

Belang Dit onderzoek was zeer vernieuwend, daar het voor het eerst complexe strategieën voor behandeling van individuele patiënten heeft vergeleken. Dit heeft de weg gebaad voor de veel effectievere biomarker-gestuurde therapie bij astma, zoals behandeling die gestuurd wordt op geleide van het ontstekingsprofiel in het sputum. De meta-analyses laten zien dat deze vorm van ‘therapie op maat’ veel beter werkt, waardoor dit Nederlands onderzoek de opmaat is geweest voor ‘precisie geneeskunde’ bij longziekten.

Nucleaire scan en serum biomarker helpen bij precisie geneeskunde van chronische longaandoening sarcoïdose

ONDERZOEKERS

dr. R. Keijsers, dr. V.H. Deneer, dr. A.M. Claessen, prof. dr. J.C. Grutters

PLAATS

St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

PUBLICATIES

Eur Respir J 2015;46(1):175-85; Eur Respir J 2014;43(2):602-9;

Eur Respir J 2014;43(2):337-9

De doorbraak Sarcoïdose is na astma de meest voorkomende chronische longaandoening onder jongvolwassenen. De ziekte wordt gekenmerkt door spontane ontstekingen in diverse organen zoals de longen, de lever, de lymfeklieren, de ogen en de huid. Naast orgaanspecifieke klachten zoals kortademigheid komen ook veel algemene klachten voor zoals vermoeidheid, koorts, spierpijn, concentratiestoornissen, slaapproblemen en nachtzweeten. De behandeling met afweer onderdrukkende medicijnen werkt niet bij alle patiënten. Behandeling met het monoclonaal antilichaam (infiximab), gericht tegen TNF-alfa kan dan uitkomst bieden. Onderzoek naar de behandeling met infiximab in het St. Antonius Ziekenhuis heeft laten zien dat een nucleaire scan helpt patiënten te identificeren die het meeste baat hebben bij deze therapie. Bovendien bleek de mate van ontstekingsactiviteit op de scan en de biomarker sIL2R voorspellend voor de kans op het terugkomen van de ziekte na het stoppen van infiximab.

Belang Deze nieuwe inzichten hebben directe consequenties voor de klinische praktijk. Zowel de scan als de biomarker zijn in veel ziekenhuizen in Nederland beschikbaar. Toepassing hiervan binnen de zorg voor patiënten met complexe sarcoïdose helpt om nauwkeuriger te bepalen wie wel of niet baat kan hebben bij deze nieuwste therapie. Internationaal is er veel belangstelling voor het onderzoek en vooral voor de grote klinische en economische impact.

De rol van auto-immuniteit bij ontwikkeling van longemfyseem

ONDERZOEKERS

Dr. Barry van der Strate, Prof. Dr. Dirkje Postma, Dr. Corry-Anke Brandsma, Prof. Dr. Barbro Melgert, Dr. Machteld Hylkema, Prof. Dr. Anke van den Berg, Prof. Dr. Wim Timens, Prof. Dr. Huib Kerstjens.

PLAATS

UMC Groningen

PUBLICATIES

Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:751-758.; Respir Res 2008; 9:17;

Eur Respir J 2009; 34(1):219-230; . Respir Res 2009; 10:108; BMC Pulmonary

Medicine 2010; 13;10(1):64

De doorbraak Chronische obstructieve longziekte (COPD) komt wereldwijd zeer veel voor en wordt vooral veroorzaakt door roken en/of blootstelling aan omgevingsfactoren zoals luchtvervuiling. Even wel krijgt niet iedereen die blootgesteld wordt COPD, wat aangeeft dat ook genetische factoren (aanleg) van belang zijn. Ontsteking is bij COPD een centrale factor, wat ook door blijft gaan na stoppen met roken. Tevens vindt er algemeen een abnormale weefselherstelreactie plaats als reactie op de door roken veroorzaakte longschade. Eén van de ontstekingskenmerken die al bij roken wordt gezien, maar veel uitgesprokener bij COPD, is de aanwezigheid van ophopingen van lymfocyten verspreid in de long. Lymfocyten zijn ontstekingscellen die circuleren in het lichaam en die betrokken zijn bij de specifieke afweer. Onderzoek van het UMCG (en later ook van anderen) heeft als eerste laten zien dat dit berust op een zgn. “clonale proliferatie” van de lymfocyten, dat wil zeggen dat het een specifieke afweer reactie betreft tegen eiwitten die zich ter plaatse bevinden in de long. Het verdere onderzoek heeft waarschijnlijk gemaakt dat dit onder andere lichaamseigen cel- en weefselbestanddelen van de long betreft.

Belang Hiermee wordt de theorie onderbouwd, dat auto-immuniteit (een abnormale situatie waarbij het afweersysteem zich richt tegen cellen of weefsels van het eigen lichaam) in ieder geval bij een deel van de COPD patiënten een rol speelt bij het ontstaan en voortduren van de ziekte.

Minidarpjes wijzen de weg naar medicijnen voor patiënten met taaislijmziekte

ONDERZOEKERS

Prof dr Kors van der Ent, Prof dr Hans Clevers, Dr Jeffrey Beekman

PLAATS

UMC Utrecht

PUBLICATIES

Nature Medicine, 2013 Jul;19(7):939-45, Cell Stem Cell. 2013 Dec 5;13(6):653-8

De doorbraak Taaislijmziekte is de meest voorkomende aangeboren erfelijke ziekte in de westerse wereld. De ziekte wordt veroorzaakt door een defect in een eiwit (het zogenaamde CFTR-eiwit) dat verantwoordelijk is voor het transport van water en zout over de buitenwand van luchtweg-, darm- en levercellen. Een gestoord watertransport leidt tot taai en dik slijm in allerlei organen, zoals de longen, de lever, de darmen en de voortplantingsorganen. Het beloop van de ziekte is heel grillig, maar de meeste patiënten overlijden op jongvolwassen leeftijd aan de complicaties van hun longen en luchtwegen. In Utrecht werd een stamcel-model ontwikkeld waarin de functie van het eiwit voor iedere individuele patiënt nauwkeurig kan worden gemeten. Na een eenmalige afname van een klein stukje slijmvlies kunnen de stamcellen gedurende vele jaren gebruikt worden om de effectiviteit van geneesmiddelen te bestuderen. Zo kan nu en in de toekomst voor iedere patiënt de optimale (combinatie van) geneesmiddelen in het laboratorium worden uitgezocht en toegepast. Zie ook <https://www.youtube.com/watch?v=yXCjJnx3QT8>

Belang Dit is een uniek voorbeeld van zogenaamde 'personalized medicine' welke heeft geleid tot een grote doorbraak in de behandeling van deze dodelijke ziekte. Deze Nederlandse uitvinding wordt momenteel overgenomen door een groot aantal landen wereldwijd. Ook een groot aantal farmaceutische bedrijven gebruiken het model waardoor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen enorm kan worden versneld. Het model werd in 2014 door de overheid benoemd tot Nationaal Icoon van Nederlandse Innovaties, zie <http://www.rvo.nl/onderwerpen/innovatief-ondernemen/nationale-iconen/nationale-iconen-2014/gekweekte-stamcellen> of <http://dewerelddraaitdoor.vara.nl/Onderzoekers>

Reversibiliteit van gewichtsverlies bij de prognose van COPD

ONDERZOEKERS

Schols AMWJ, Wouters EFM et al

PLAATS

Universiteit Maastricht

PUBLICATIE

Am. J. Respir Crit Care Med. 1998

De doorbraak Tot de jaren 80 was de houding ten aanzien van COPD fatalistisch omdat de aandacht vooral gericht was op de onomkeerbare luchtwegvernaauwing. Maastrichts onderzoek naar de oorzaken en consequenties van onvrijwillig gewichtsverlies bij COPD toonde dat de ziekte zich niet beperkt tot de longen maar ook andere organen en weefsels aantast die in belangrijke mate bijdragen aan de ervaren ziektelast en het sterfterisico. De overtuigende bevinding (>1100 citaties) dat gewichtsverlies bij COPD niet dient te worden beschouwd als eindstadium maar als behandelbare component met gunstige effecten op de overleving was een belangrijke doorbraak naar een meer holistische benadering van de ziekte. Recent onderzoek heeft tevens aangetoond dat specifieke metabole ontregelingen gekoppeld zijn aan specifieke COPD fenotypes wat verder bijdraagt aan een verschuiving van een generieke naar een gepersonaliseerde aanpak van de ziekte.

Belang Het onderzoek naar metabole ontregelingen bij COPD heeft veel nieuwe aangrijpingspunten opgeleverd voor de ontwikkeling van doelgerichte voedings- en bewegingsinterventies waarvan tevens de effectiviteit uitgebreid bestudeerd is in gerandomiseerde klinische trials. Dit onderzoek heeft niet alleen geleid tot een voorloperspositie van Nederland in het positioneren van deze niet-medicamenteuze interventies als integraal onderdeel van de behandeling van COPD, maar ook belangrijke ziekte overschrijdende inzichten opgeleverd voor optimalisatie van de behandeling van andere chronische aandoeningen en van oncologische behandelingstrajecten.