

WETENSCHAP

Het medicijn zit nog niet echt lekker

MAATWERK

Elke patiënt reageert anders op medicijnen. Met kennis van het DNA zou iedereen een passende behandeling kunnen krijgen. Maar geneeskunde op maat is lastiger dan gedacht.

tekst **Joep Engels**

Het was in de tijd dat medici nog hun eigen proefkonijn waren. Dus toen Robert Smith van het Saint Mary's Hospital in Londen midden jaren zeventig wilde weten of een medicijn werkelijk deed wat de fabrikant beweerde – het verlagen van de bloeddruk – nam hij de proef op de som. En niet alleen hij, alle medewerkers van het laboratorium waar Smith leiding aan gaf, slikten het pilletje. Niemand merkte iets bijzonders, maar Smith werd duizelig, viel flauw en moest een paar dagen het bed houden.

Zijn bloeddruk bleek in één klap gekelderde. Nader onderzoek wees uit dat zijn urine ongebruikelijk weinig afbraakproducten van het middel bevatte. Dat leidde Smith tot de conclusie dat er iets mis was met zijn stofwisseling. Kennelijk miste hij een enzym om de bloeddrukverlager aan te pakken waardoor deze ongestoord in zijn bloed bleef circuleren. Het was een erfelijke afwijking, zo werd snel duidelijk, en in de loop der jaren werd ook het gen gevonden dat voor de aanmaak van dit enzym zorgt. Mensen als Robert Smith hadden een variant van dit gen.

Henk-Jan Guchelaar haalt deze geschiedenis vaak aan. Ze markeert het begin van wat de personalized medicine is gaan heten, de geneeskunde op maat. Natuurlijk, de eerste artsen wisten al dat een pilletje bij de ene patiënt beter werkt dan bij de andere, dat sommigen meer last hebben van bijwerkingen. En ze pasten hun therapie er ook op aan. Maar met de opkomst van de genetica zouden nieuwe tijden aanbreken. Nu zou voor iedere patiënt vooraf bekend worden welke pil het beste was, en in welke dosis.

Zover is het nog niet. Nog lang niet, moet Guchelaar tot zijn verbazing constateren. De hoogleraar klinische farmacologie van het Leids UMC hield laatst een lezing over het gebruik van een DNA-kaart: als van alle patiënten in kaart is gebracht welke genetische variaties ze bij zich dragen die voor de werking van geneesmiddelen belangrijk zijn, kunnen apothekers hun medicatie daar op afstemmen, vertelde hij zijn gehoor. “Ik kreeg een stortvloed aan tweets. Verontwaardigde tweets. Met zo'n kaart zouden verzekeraars hun cliënten kunnen selecteren. Sommigen zagen zelfs een link met nazi-Duitsland.”

Er bestaan nog veel misverstanden over de genenkaart, merkt hij. Het publiek denkt dat het nog een academisch speeltje is met weinig toepassingen, maar met ongewenste mogelijkheden. “Niets is minder waar. Er zijn nu al 86 combinaties bekend van een genetische varia-



Alain van Gool: 'Het DNA is geen blauwdruk gebleken, maar een kookboek. Dezelfde recepten kunnen bij iedereen anders uitpakken.' FOTO COLOURBOX

‘Jaarlijks krijgen 4 miljoen Nederlanders een nieuw medicijn voorgeschreven. Een kleine 200.000 keer gaat dat mis.’

tie die de werking of bijwerking van een bepaald geneesmiddel beïnvloedt. En voor elke variatie is er een richtlijn waarbij op basis van een genetisch profiel de medicatie wordt aangepast.”

Sterker, die richtlijnen zitten in het voorschrijfsysteem. Als patiënten met een genenkaart een nieuw middel krijgen voorgeschreven, en ze hebben een verkeerd gen, gaat er een alarmbelletje af. “Weet u wat het is? De infrastructuur bestaat al zeven jaar, alle artsen en apothekers zijn er op aangesloten. Wij dachten: de grootste barrière is genomen, nu zullen ze allemaal testen aanvragen om te zien of een patiënt een bepaalde mutatie heeft. Maar nee, er gebeurde niets.”

Uit een enquête bleek dat de hele beroepsgroep het weliswaar een mooi idee vond, maar ook duur en niet relevant, want veel te zeldzaam. “Men denkt dat hooguit een paar pro-

cent zo'n genetische combinatie heeft. Dat is niet zo. Wij hebben een set ontwikkeld van dertien genen met vijftig varianten die van belang zijn voor medicijngebruik. 95 procent van de mensen heeft er daar minstens één van, tien procent zelfs vier of meer.

“Om het anders uit te drukken: jaarlijks krijgen 4 miljoen Nederlanders een nieuw medicijn voorgeschreven. Een kleine 200.000 keer gaat dat mis en moet de dosis of het middel worden aangepast. Dat zou je met zo'n genenkaart kunnen voorkomen, maar door onwetendheid gebeurt het nauwelijks. Dat is toch schokkend. We zijn veertig jaar na Robert Smith, maar die kennis wordt niet gebruikt.”

Zo vreemd is dat niet, reageert Alain van Gool, hoogleraar persoonsgerichte gezondheidszorg aan het Nijmeegse Radboudumc. De weg naar een praktische toepassing is niet alleen lang, legt hij uit. De route loopt ook door meerdere fases die niet goed op elkaar aansluiten. Een vondst moet eerst binnen de wetenschap worden bevestigd, vervolgens moeten anderen het idee oppikken en er een toepassing van maken. Een diagnostische test bijvoorbeeld. En ten slotte moet zo'n test ingeburgerd raken in de medische praktijk. Dat is weer een andere groep. Van Gool: “Bij elke overgang kan het proces stokken. De een kan wel een kick krijgen van een bepaalde wetenschappelijke vondst, anderen moeten er ook een kick van krijgen om met die vondst verder te gaan.”

Maar het duurt ook zo lang omdat de verwachtingen destijds veel te hooggespannen waren. “Rond de eeuwwisseling was het idee:

straks kennen we ieders DNA. Als iemand dan naar de huisarts zou gaan, zag die meteen wat de beste therapie was”, zegt Van Gool. “Dat was naïef gedacht. Het DNA is geen blauwdruk gebleken, maar een kookboek. Dezelfde recepten kunnen bij iedereen anders uitpakken. Het is allemaal een stuk ingewikkelder gebleken. En dan is een diagnostische test nog supergemakkelijk, vergeleken met een persoonsgerichte therapie”

‘Supergemakkelijk’ vindt Mark van de Wiel van het VU medisch centrum in Amsterdam wat kras uitgedrukt. Maar, zegt de hoogleraar statistiek voor genomica: “Er zijn in de diagnostiek wel meer successen geboekt. Voor een diagnose hoeft je alleen een set voorspellende genen te vinden, voor een therapie – tegen kanker bijvoorbeeld – moet je de oorzakelijke genen hebben. En omdat de genen op elkaar reageren, gaat het al snel om miljoenen interacties. Bovendien: je moet die oorzakelijke genen ook nog eens aanpakken, zonder de gezonde lichaamscellen uit te schakelen.”

Toch blijkt de genetica de strijd tegen kanker vooruit te helpen. Juist tegen kanker zijn medicijnen ontwikkeld die geënt zijn op het genetisch profiel van de patiënt. Het profiel van de tumor, om precies te zijn. Het is niet meer zo van belang waar de tumor zit, het gaat er veeleer om welke genen zijn ontspoord.

Maar veel van de middelen zijn niet specifiek genoeg, erkent Jan Schellens, medisch oncoloog bij het Antoni van Leeuwenhoek. “Ze blokkeren allerlei eiwitten, maar dat werkt bij de ene patiënt beter dan bij de andere. Het is een hele klus hoor. Zo'n tumorcel heeft

10.000 genen. Welke is de kwaaië pier? Welk eiwit speelt een rol bij het ontstaan van kanker, welk bij het in stand houden ervan?"

Dat is inmiddels voor tientallen middelen gelukt en Schellens verwacht meer successen. "Diverse vormen van kanker zijn nu al geneesbaar, of op zijn minst terug te brengen tot een chronische ziekte waarmee een patiënt nog tien, twintig jaar kan leven. Maar ik geef toe: we zijn begonnen met het laaghangende fruit, nu zijn de weerbarstige vormen aan de beurt."

Van de Wiel is iets minder optimistisch. Hij ziet de laatste jaren wel gunstige ontwikkelingen.

"Zo dringt het besef door dat een tumor niet één genetisch profiel heeft. Als je vijf bi-opten neemt, vind je vijf profielen. Als je er dan vier aanvalt, blijft de vijfde over. Met één medicijn ben je er dus niet. Dat besef is er nu. Bovendien zijn er nieuwe technieken waarmee je gericht genen kunt uitschakelen. Dat

veel aan één patiënt, zonder een duidelijke hypothese. Eerst alleen de genen, nu ook stukjes van genen, of de stukjes ertussen. De hooiberg wordt steeds groter, maar er zitten niet per se veel meer naalden in."

De materie is nog veel complexer, zegt Van Gool uit Nijmegen. Je zou de mens niet alleen genetisch in kaart moeten brengen, maar ook biochemisch. "Hoe zit iemands stofwisseling in elkaar? Wat gebeurt er met de eiwitten, waar de genen het recept voor zijn? Hoe reageren die op elkaar, en op medicijnen? Neem twee personen met exact dezelfde genenkaart. Ze krijgen bij een ziekte dus hetzelfde medicijn voorgeschreven in dezelfde dosering. Maar stel dat de een net een vette hamburger heeft gegeten en de ander een bakje sla. De lever van die ene is nog druk met dat vet, het medicijn wordt bij hem veel trager afgebroken."

Hij heeft het in dat verband vaak over veerkracht. "Breng vijf mensen bijeen; één is er verkouden. Een paar dagen later twee anderen ook, maar twee niet. Hoe komt dat? Het is een teken van veerkracht tegen aanvallen op de gezondheid.

Of neem het herpesvirus. De helft van de mensen draagt het bij zich, en soms krijgt iemand ineens een koortslip. Als je iemands veerkracht test, kun je mogelijk zwakke plekken ontdekken, nog vóór dat iemand ziek wordt. Dat soort preventie hoort ook bij geneeskunde op maat."

Sommige testen zijn hier al op gericht. De orale glucose tolerantietest bijvoorbeeld. Mensen krijgen een suikerdrankje en de arts meet hoe de suiker door het lichaam wordt afgebroken. Gaat dat te langzaam, dan dreigt er een beginnende suikerziekte.

Van Gool hoopt dat de komende decennia het besef doordringt dat geneeskunde op maat meer is dan genen alleen. "Genetische testen hebben voor een grote versnelling gezorgd, maar nu moeten we doorpakken. Niet alleen maar een pilletje voorschrijven, maar ook samen met de patiënt bekijken wat een ander dieet of een andere levensstijl kunnen bewerkstelligen. Zo'n gecombineerde aanpak zit niet in ons systeem. We zijn nog geheel gefocust op het medicijn, we moeten uitkijken dat we dat over twintig jaar niet nog steeds zijn."

maakt de zoektocht naar de oorzakelijke genen gemakkelijker."

Maar intussen is de complexiteit toegenomen. Dacht men eerst te maken te hebben met 20.000 genen, nu wordt duidelijk dat het zogeheten junk-DNA tussen die genen behoorlijk relevant kan zijn. Van de Wiel: "Misschien gaat het wel om duizenden factoren die de genen aansturen. Maar ja, zegt men dan, met de moderne technieken – de big data – kunnen we dat wel aan. Maar meer meten betekent niet automatisch meer weten. We meten heel

DAAN VRAAGT JAN

Wat is nog niet bewezen?

Dag Jan,

Ik hoorde laatst over het bijzondere verschijnsel dat warm water sneller bevriest dan koud water en vroeg me af hoe dat zat. In de volle overtuiging dat de wetenschap verklaringen moet hebben voor dit soort tegennatuurlijke doch basale waarnemingen ging ik op zoek.

Het verschijnsel heet het Mpemba-effect en die naamgeving is een verhaal op zich. Erasto Batolomeo Mpemba was in het begin van de jaren 60 een Tanzaniaanse jongen van 13. Samen met zijn klasgenoten maakte hij ijs van warme melk. Het viel Mpemba op dat een beker gekookte melk eerder bevroor dan een beker ongekookte (en dus koudere) melk als ze gelijktijdig in de vriezer werden gezet. Toen hij aan zijn leraar vroeg hoe dat kwam, vertelde deze

hem dat het simpelweg niet waar kon zijn en de jongen zich dus moest hebben vergist.

Maar daar nam Mpemba geen genoegen mee en jaren later stelde hij dezelfde vraag opnieuw aan een professor die zijn school bezocht. Deze professor nam hem gelukkig wel seri-

eus. Hij stelde voor er samen een artikel over te schrijven en sindsdien is het effect vernoemd naar Mpemba. Desondanks is er geen eenduidige verklaring voor het fenomeen. Sterker nog: vorig jaar stond in een artikel in *Nature* dat het effect waarschijnlijk niet bestaat. Terwijl een maand geleden juist weer een artikel verscheen met een mogelijke theoretische verklaring.

Gelukkig is er ook vooruitgang in de categorie 'basale waarnemingen zonder sluitende verklaring'. Ik hoorde afgelopen week dat onderzoekers van het Amolf-instituut in Amsterdam er eindelijk achter zijn gekomen hoe het komt dat je op ijs kunt schaatsen (in tegenstelling tot een betonnen vloer, om maar iets te noemen). Niet doordat de druk van het ijzer het ijs lokaal doet smelten, zoals je vaak hoort beweren, maar doordat de bovenste laag ijsmoleculen op een ijsvloer altijd vloeibaar is. Paradoxaal genoeg schaats je dus op vloeibaar water!

Er zijn vast ook veel simpele, basale wiskundige observaties te maken waarvoor tot op de dag van vandaag geen bewijs is gevonden. Heb je een favoriet waar ik over na kan denken tijdens de kerstvakantie?



Ha Daan,

W aat een heerlijk verhaal over Erasto Mpemba! Als het weer eens vriest in Nederland moeten we hem zeker uitnodigen om te komen schaatsen. Niet alleen om dat dunne laagje van vloeibare moleculen te voelen, maar ook omdat ik ooit geleerd heb dat ijsclubs de scheuren in hun natuurijs dichtten met warm water. Ik dacht altijd dat dat was omdat het ijs rondom dan een beetje smolt, zodat het later weer vastvroor als één geheel. Maar misschien is het wel omdat zij door jarenlange ervaring weten dat warm water sneller bevriest, en is dit zo'n geval waar het boerenverstand voorloopt op de wetenschappelijke kennis.

De kans is groter dat het geen strenge schaatswinter wordt, en terecht vraag je dus wat verpozing voor bij het haardvuur. (Hoewel, als het toch niet hard gaat vriezen is het de vraag waarom je de haard aan zou steken.) In de wiskunde wemelt het van de onopgeloste vermoedens. In 2000 zijn de zeven millenniumproblemen vastgesteld, de heetste onbewezen hangijzers in de wiskunde. Voor ieder probleem is een miljoen dollar uitgelooft als je de oplossing vindt. Sinds 2000 is er één gekraakt, het Poincarévermoeden, door een Rus die het geld geweigerd heeft, om-

dat hij naar eigen zeggen al het nodige al bezit.

Die millenniumproblemen zijn prestigieus, maar ook tamelijk ingewikkeld. Niet echt winteravondvertier, en ook niet echt wat je 'basiaal' noemt. In de getaltheorie zijn gelukkig veel elegantere vermoedens die onbewezen zijn. Een van de beroemdste is het vermoeden van Goldbach, dat al uit de achttiende eeuw stamt. Christian Goldbach schreef in een brief aan de grote wiskunde Leonard Euler: ieder even getal groter of gelijk aan 4 kun je schrijven als de som van twee priemgetallen. (Een priemgetal is een getal dat alleen deelbaar is door zichzelf en door één.) Dus bijvoorbeeld: $10 = 7 + 3$, of $100 = 3 + 97$ (maar ook: $100 = 11 + 89$).

Wat een prachtig vermoeden, toch? Je kunt het aan een basisschoolleerling uitleggen. Het is, met computers, bewezen voor alle even getallen tot 4 duizend biljard. Maar er zou, in de oneindigheid, ergens een even getal kunnen zijn dat niet te schrijven is als de som van twee priemgetallen. Er wordt dus gezocht naar een briljant inzicht dat alle even getallen ondervangt. Of naar een tegenvoorbeeld. Succes!



Daan van Eijk en Jan Beuving

vormden samen het (wetenschaps)cabaretduo Jan & Daan. Jan is wiskundige en theatermaker. Daan is natuurkundige aan de University of Wisconsin in Madison, VS. Om de week stellen zij elkaar hier een vraag.

ADVERTENTIE



jamie

100+ Recepten
Van feesthapjes tot stressvrije kerstmenu's

ALL YOU WANT FOR XMAS
Cadeautips voor onder de boom en spetterende

HEEL VEEL WINACTIES

Kerstspectacul

Bomvol recepten & tips voor de feestdagen

NU IN DE WINKEL

JAMIE MAGAZINE'S

EXTRA DIKKE KERSTNUMMER

- MEER DAN 100 RECEPTEN
- FEESTELIJKE KERSTMENU'S
- KOEKJES, CAKES & TAARTEN
- JAMIE'S TIPS VOOR EEN STRESSVRIJE KERST

JAMIEMAGAZINE.NL