

Verantwoording 2007-2018

Inhoudsopgave

Verantwoordingsverslag

Bijlagen

1. Rapportage onderzoek in VUmc
2. Rapportage onderzoek in het AMC
3. Rapportage Dr. Mette Hazenberg
4. Rapportage onderzoek Prof. dr. Sacha Zeerleder
5. Rapportage Dr. Michiel van Wijk
6. Korte toelichting bij de overige gesteunde projecten

Rotterdam, 31 oktober 2018

VERANTWOORDINGSVERSLAG

Inleiding

De Egbers Stichting is opgericht in 1986. Na het overlijden van de weduwe van de heer Egbers is de Stichting als enige erfgenaam tot leven gekomen. Het vermogen bedroeg ruim 1,6 miljoen euro. Het bestuur van de Stichting is na afwikkeling van de nalatenschap door het oude bestuur overgedragen aan het thans nog fungerende bestuur. Aangezien de middelen zijn besteed wordt de Stichting op korte termijn opgeheven. Omdat het bestuur de onderzoeken die werden gesteund van groot belang vindt is besloten deze verantwoording te schrijven.

Het bestuur bestaat uit de heer H. Wiegers, secretaris/penningmeester, gepensioneerd partner van EY en Mr H. Treure, belastingdeskundige en partner bij DRV Accountants & Belastingadviseurs. Voormalig voorzitter Mr P.D.J. Jager (voormalig directievoorzitter van AON Consulting) is per 1-7-2018 volgens rooster afgetreden en heeft zich niet herkiesbaar gesteld.

Beleid

Alvorens daadwerkelijk te beginnen heeft het bestuur zich diepgaand gebogen over het te voeren beleid. Zo zijn de statuten met instemming van de rechter gewijzigd: in plaats van instandhouding van het vermogen werd bepaald dat het vermogen mocht worden uitgeput. Reden: bij instandhouding zou het jaarlijks voor onderzoek ter beschikking komende bedrag veel te gering zijn voor een nuttige aanwending. Tevens werd besloten onderzoeken te steunen, met een experimenteel karakter (het zoeken van nieuwe wegen) en/of zeldzame ziekten. Voor deze typen van onderzoek komen maar weinig middelen van de reguliere gezondheidsfondsen beschikbaar.

Werkwijze

Uiteraard is er eerst een zoektocht geweest naar de beste werkwijze. Vanaf het begin hebben wij contact gehad met de beoogde onderzoekers, die in intensieve gesprekken ons duidelijk maakten wat het te onderzoeken probleem was en hoe zij te werk zouden gaan. De aanvraag kon dan kort zijn waardoor de voorbereidingstijd van de aanvraag voor de onderzoeker beperkt kon blijven en vooral ging zitten in het voorbereiden van de presentatie. Vanzelfsprekend was het hoofd van de afdeling, altijd een arts, vaak een professor, bij de presentatie aanwezig. Deze werkwijze was voor ons ook zeer motiverend. Over de voortgang werden wij via

Egbers Stichting
Stimuleringsfonds voor
Medisch Wetenschappelijk Onderzoek

periodieke rapportages op de hoogte gehouden, vaak gevolgd door gesprekken met de onderzoekers. Uit de reacties van de onderzoekers bleek dat deze werkwijze op prijs werd gesteld. Als leken stelden wij vaak vragen die hen verrasten en aan het denken zetten. Kortom, wij waren bij ieder project - 16 in totaal - nauw betrokken. Zie ook de nadere toelichting bij een aantal van de gesteunde projecten in de bijlagen 1 tot en met 6.

Deze onderzoeken vonden plaats bij respectievelijk VUmc en het AMC. Door de goede samenwerking die ontstond met de fondsenwerfers en de onderzoekers en het relatief geringe budget van circa € 200.000 dat jaarlijks beschikbaar werd gesteld, is besloten bij deze ziekenhuizen te blijven.

Bij het VUMC was het hoofd van de Afdeling Kinderoncologie, Prof. dr. Gertjan Kaspers ons belangrijkste contact, bij het AMC de directeur van de AMC Foundation met haar rechterhand Bianca Piek, die van alles in detail op de hoogte was.

De voorstellen voor projecten, die aan onze criteria voldeden werden ons aangereikt waaruit wij een selectie maakten. Daarbij werd in het bestuur soms stevig gediscussieerd maar we kwamen er altijd uit.

Financiële verantwoording

Startvermogen		1.614.821
Resultaat beleggen 2007 tot en met 2018		540.779
		2.155.600
Kosten:		
Bankkosten bestaande uit beleggingsadvies en overige bankkosten	25.446	
Lidmaatschap FIN inclusief kosten website, kosten statutenwijziging en kosten Kamer van Koophandel	4.607	
Totaal kosten		30.053
Per saldo beschikbaar		2.125.547
Hiervan toegezegd en uitgekeerd		2.123.847
Nog beschikbaar		1.700

Na aftrek kosten opheffing van de Stichting wordt het resterende bedrag uitgekeerd aan de Stichting Semmy, de grote voorvechter in de strijd tegen hersenstamkanker.

Egbers Stichting
Stimuleringsfonds voor
Medisch Wetenschappelijk Onderzoek

Ruim 72% is besteed aan diverse soorten kanker en 28% aan andere ziekten. Het uitgekeerde bedrag is als volgt verdeeld:

Aan VUmc	1.090.489
Aan het AMC	1.006.500
Aan het LUMC	25.000
Aan een promovendus	1.858 (eenmalig)

Vanaf de start is het vierogen principe toegepast. Bij ABN-AMRO werd een bankrekening aangehouden. Betalingen werden verricht na goedkeuring door de voorzitter van de schriftelijk opvraging van een toezegging. Betaald werd uitsluitend op de bankrekening van de Stichting VUmc Fonds, respectievelijk de Stichting AMC Foundation. Na elke mutatie verstuurde de bank een rekening-courant afschrift gelijktijdig naar de voorzitter en de secretaris/penningmeester. De effecten-portefeuille was ondergebracht bij Insinger Gillissen, die alleen in opdracht van het bestuur overboekingen deed naar een vaste tegenrekening bij ABN-AMRO. Wij zorgden er steeds voor dat het saldo nog te betalen uit hoofde van toezeggingsbesluiten in liquide vorm aanwezig was. De volledige administratie van de Stichting vanaf de start in 2007 wordt zorgvuldig bewaard.

Tenslotte

Onze conclusie is geweest dat wij “een gat in de markt hebben aangetroffen”. Er is nauwelijks geld beschikbaar voor projecten met een experimenteel karakter en de bestrijding van zeldzame ziekten.

Tweemaal hebben wij het genoeg gemaakt dat een experimenteel onderzoek zulke veelbelovende resultaten opleverde dat elders vervolgfianciering werd verkregen.

Bij AMC lopen 2 parallelle onderzoeken om gevaren verbonden aan stamceltransplantatie te bestrijden, de eerste om terugkeer van de kanker te voorkomen en de tweede om te voorkomen dat het ingebrachte weerstandsvermogen gezonde organen aanvalt. Zie ook de bijlagen 3 en 4 van dit verslag. Onze bijdragen waren respectievelijk € 220.000 en € 50.000.

Voor het eerste onderzoek zijn op basis van de resultaten van het door de Egbers Stichting beschikbaar gestelde bedrag 3 financieringsaanvragen gehonoreerd: door NWO/Zon Mw Vidi € 800.000, door LSBR Fellowship € 540.000 en door KWF 50%

**Egbers Stichting
Stimuleringsfonds voor
Medisch Wetenschappelijk Onderzoek**

van een beurs, € 250.000. Voor het tweede onderzoek heeft Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research € 424.000 gedoneerd voor verder onderzoek.

Er zijn in Nederland 8 Universitair Medische Centra. Onze droom is dat rond ieder van deze centra een cluster van vermogensfondsen bereid zouden zijn om jaarlijks een budget voor dit soort onderzoeken beschikbaar te stellen.

Dit verslag bestaat verder uit 6 bijlagen met betrekking tot de onderzoeken in VUmc en het AMC alsmede rapportages van 3 onderzoekers.

Tot nadere toelichting op onze werkwijze en verdere vragen houden wij ons beschikbaar. Wij zijn graag bereid onze ervaringen met u te delen. Contactpersoon is H. Wiegers, email hwiegers287@gmail.com

Rotterdam, 31-10-2018

H. Wiegers en Mr H. Treure

Bijlage 1 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

Gesteund onderzoek bij VUmc

Van de projecten bij VUmc geven we hier een toelichting met betrekking tot kinderkanker, totale bijdrage € 784.000.

In VUmc zijn we aan de slag gegaan naar aanleiding van een artikel in de Gooi en Eemlander over de strijd van de Stichting Semmy tegen de hersenstamkanker bij jonge kinderen. Vervolgens hebben wij bijgedragen aan 2 onderzoeken van de afdeling kinderoncologie: Hersenstamkanker bij kinderen en Leukemie bij kinderen.

Hersenstamkanker

Wij kwamen in contact met het hoofd van de afdeling kinderoncologie, Prof. dr. Gertjan Kaspers. Niet zo lang daarvoor was het onderzoek naar deze vreselijk en tragische ziekte begonnen.

Hersenstamkanker is een kwaadaardig gezwel, dat zich ontwikkelt in de hersenstam. Dat is zo'n beetje het meest beveiligde deel van het lichaam. Nog beter beveiligd tegen het inbrengen van bijvoorbeeld chemo medicijnen dan de hersens.

Onze eerste toewijzing van € 130.000 bestond uit ondersteuning van het onderzoek en verdubbeling van geldwerving acties van de Stichting Semmy, die toen ook net was begonnen met het werven van geld voor onderzoek. Op de website van de Stichting Semmy (www.stichtingsemmy.nl) is heel veel te vinden over hersenstamkanker en over de voortgang van het onderzoek. Wij nemen diep onze pet af voor de ouders van Semmy, die zich dagelijks inspannen om met de hulp van vele anderen, vooral van ouders van overleden slachtoffertjes maar ook van vele anderen, geld in te zamelen voor onderzoek. Met veel succes, met jaren van meer dan € 400.000 en in 2016 en 2017 zelfs nog hogere bedragen.

Hersenstamkanker komt bij ongeveer 10 kinderen per jaar voor. Wereldwijd gaat het dus om vele duizenden kinderen. De oorzaak is niet erfelijk en er is nooit iets gevonden wat in die richting wijst. Dus botte pech zoals ook het geval is bij vele andere soorten kanker. Het verloop is dodelijk binnen ongeveer 1 jaar. Het onderzoek team wordt geleid door Dr. Esther Hulleman.

Deze ziekte heeft landelijke bekendheid gekregen door het optreden van het jongetje Tijn bij Serious Request in december 2016. Hij was slachtoffer van deze ziekte en is in de zomer van 2017 overleden. In het voorjaar van 2017 heeft Youp van 't Hek met veel succes geld ingezameld voor de aankoop van een peperduur instrument dat via een ragfijn buisje chemo in de hersenen kan brengen op de

gewenste plek. En niet alleen voor de bestrijding van hersenstamkanker maar ook voor vele andere soorten van hersenkanker. Dus een prachtig resultaat van de actie van Youp.

Internationaal wordt nauw samengewerkt. In Europa is VUmc penvoerder. Ook met medische centra in de Verenigde Staten wordt samengewerkt. Nu 10 jaar verder is heel veel kennis verzameld, niet in de laatste plaats omdat veel ouders bereid zijn gebleken nog levende kankercellen van hun net overleden kind uit de hersenstam te laten verwijderen. Hierdoor is heel veel kennis verzameld over deze cellen. Helaas is de oplossing nog niet in zicht. Dit wordt met name veroorzaakt door de plaats van de kanker in de hersenstam en door de ingewikkelde structuur van de kanker, waarbij het gaat om veel verschillende soorten kankercellen. De complexiteit van het lichaam en ook die van kankercellen lijkt werkelijk haast oneindig te zijn. Wij hebben ons nooit kunnen loskoppelen van de strijd tegen deze ziekte. Als laatste deelproject steunen wij een onderzoek naar de effecten van de bestraling. Bij de bestrijding van kinderkanker ontstaat steeds meer zorg over de risico's van late effecten. Zoals onvruchtbaarheid als gevolg van bestraling en chemo. In totaal hebben wij ruim € 472.000 bijgedragen aan diverse deelonderzoeken naar deze ziekte op een stichtingstotaal van € 2,1 miljoen en is daarmee het onderzoek waaraan wij verreweg het meeste hebben bijgedragen.

Leukemie bij jonge kinderen

Vanaf 2014 steunt de Stichting het onderzoek naar Leukemie bij jonge kinderen, dat eveneens op de afdeling kinderoncologie van VUmc plaatsvindt. Leukemie is een vorm van kanker van het bloed. Het grootste en nog niet opgeloste probleem van deze vorm van kanker is dat het zeer moeilijk is de kankercellen volledig uit te roeien, zodat bij een relatief groot aantal patiëntjes de kanker in verhevigde mate terugkeert. Ook hier treden weer verschillen op tussen de kankercellen onderling, zodat een type chemo niet alle kankercellen doodt. Op intensieve wijze wordt vooral laboratorium onderzoek gedaan, waarbij het beantwoorden van een vraag vaak wordt gevolgd door meerdere andere vragen, die daarvoor in de plaats komen. Het aantal nieuwe patiëntjes bedraagt circa 150 per jaar. De overlevingskans varieert per type leukemie en is vooral laag voor kinderen met terugkeer van de ziekte (circa 40%). Daarnaast is er bij de huidige (chemo)therapie nog kans op late effecten (zoals bijvoorbeeld onvruchtbaarheid) die het welzijn in ernstige mate kan aantasten. Vandaar dat het onderzoek gefocust is op een nieuwe therapie op maat, specifiek gericht tegen de leukemiecellen. In totaal hebben wij aan dit onderzoek € 360.000 bijgedragen.

Egbers Stichting
Stimuleringsfonds voor
Medisch Wetenschappelijk Onderzoek

De onderzoekster, Prof. dr. Jacqueline Cloos gaat met haar kleine staf onderzoekers onverdroten door. Helaas zal het onderzoek waarschijnlijk in belangrijke mate moeten worden teruggeschroefd na het wegvallen van de bijdrage van de Egbers Stichting die per jaar gemiddeld circa € 70.000 per jaar bedroeg. In totaal heeft de Egbers Stichting € 312.000 aan dit onderzoek bijgedragen.

Bijlage 2 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

Projecten bij het AMC.

Bij het AMC heeft de AMC Foundation vanaf het begin nauw samengewerkt met de Egbers Stichting. Zij kenden onze doelstelling en rekening houdend met onze doelstelling selecteerden zij de projecten, waaruit wij een keuze maakten. Bij het AMC hebben wij 11 projecten gesteund, voor een totaal bedrag van € 1.006.500, waarvan de Stichting € 730.000 aan kankeronderzoek heeft bijgedragen en € 276.500 aan onderzoek van andere ziekten. Hierna lichten wij een aantal projecten kort toe:

Risico's stamceltransplantatie

Er zijn voor de stamceltransplantatie patiënt 2 grote bedreigingen: het risico dat de leukemie ondanks de transplantatie terug komt, en dat het donor afweersysteem gezonde organen aanvalt. De Egbers Stichting heeft onderzoek naar beide bedreigingen/complicaties gefinancierd. Bij het kankeronderzoek is onder leiding van Dr. Mette Hazenberg vooral veel aandacht besteed aan het risico dat de leukemie ondanks de transplantatie terugkomt. In bijlage 3 is door mevr. Hazenberg een zeer interessant verslag geschreven over dit onderzoek. Onze bijdrage was € 220.000.

Onderzoek van het risico dat het donor afweersysteem gezonde organen aanvalt.

Ook is bijgedragen aan het onderzoek dat specifiek gericht is op een nog niet onderzochte methode om te voorkomen dat het donor afweersysteem gezonde organen aanvalt. Initiatiefnemers zijn Prof. dr. Sacha Zeerleder van het AMC en Dr. C. Voermans van het stamcellaboratorium van Sanquin. Onze bijdrage was € 50.000. De uitkomst van dit onderzoek heeft geleid tot een toekenning door Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research van € 424.000. In bijlage 4 is een verslag van Sacha Zeerleder opgenomen.

Uitzaaiingspatroon slokdarmkanker

Onder de naam Tiger studie is in 2016 een groot internationaal project gestart naar het lymfogene uitzaaiingspatroon van slokdarmkanker, dat zeer veel voorkomt. Kosten voor het AMC € 328.000 waarvan € 75.000 is bijgedragen door de Egbers Stichting. De Nederlandse deelname in dit project staat onder leiding van door Prof. dr. Mark van Berge Henegouwen en Dr. Suzanne Gisbertz MD PhD. Eind 2017 heeft KWF toestemming gegeven een aanvraag in te dienen voor een bijdrage van € 330.000. Op 17-12-2017 heeft de Egbers Stichting verklaard € 75.000 te hebben bijdragen aan dit project en verder akkoord te gaan met de door KWF gestelde

voorwaarden. Helaas is zeer onlangs deze aanvraag afgewezen.

Ziekte van Lyme.

Vanaf 2015 heeft de stichting bijgedragen aan het onderzoek naar de ziekte van Lyme. Het doel was het ontwikkelen van een vaccin. Echter als zovele andere ziekten bleek Lyme veel complexer te zijn dan eerst gehoopt. De grootste risico's van Lyme zijn het ongemerkt blijven totdat er ernstige klachten ontstaan en de moeilijke diagnose. Bij te laat ingrijpen kunnen zeer ernstige klachten ontstaan. Inmiddels erkend deskundige van de ziekte is Prof. dr. Joppe Hovius, die op 20-10-2017 zijn oratie heeft uitgesproken. Dit boeiende verhaal is te vinden op de website met oraties van de UvA. (<http://www.uva.nl/onderzoek/onderzoek-aan-de-uva/hogleraren/oratiegallery/2017/oraties-2017.html>). Lyme heeft zich intussen ontwikkeld tot een plaag, waarvoor veel aandacht is. Daardoor is deze infectieziekte voor de Egbers Stichting niet langer een prioriteit. De Stichting heeft € 85.000 bijgedragen.

Reflux bij baby's

Reflux bij baby's (spuug baby's). Het gevaar is dat ten onrechte medicatie wordt toegepast met het risico van gevaarlijke levenslange bijwerkingen. Bijdrage Egbers Stichting € 25.000. Een boeiende uiteenzetting over Reflux bij baby's van Dr. Michiel van Wijk, kinderarts, is opgenomen als bijlage 5 .

Sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte komt vooral voor bij mensen van wie de voorouders afkomstig zijn uit tropische en subtropische landen of uit landen rondom de Middellandse Zee. Het gaat om landen waar malaria voorkomt of in het verleden voorkwam. Dat komt omdat het dragerschap voor Sikkelcelziekte beschermt tegen een malaria infectie. In Amsterdam Zuidoost zijn veel mensen van deze etniciteit woonachtig en komt sikkelcelziekte veel voor. In het AMC Sikkelcel expertisecentrum worden zij behandeld. Bij Sikkelcelziekte nemen de rode bloedlichaampjes de vorm aan van een halve maan met als gevolg dat ze te weinig zuurstof bevatten en door hun vorm de bloed doorstroming in de kleine haarvaten belemmeren. Dit heeft langdurige en ondraaglijke aanvallen van botpijn tot gevolg en bovendien orgaan schade. Daardoor is de levensverwachting laag.

De Egbers Stichting heeft bijgedragen aan 2 projecten: Het uittesten van een geneesmiddel, dat voor pijn vermindering moet zorgen, wat niet goed lukte door te weinig medicijn discipline van de deelnemers. Het tweede project uit 2018 heeft als doel de orgaanschade zoveel mogelijk te beperken. Verantwoordelijk onderzoeker is Dr. Erfan Nur, afdeling Hematologie. Bijdrage Egbers Stichting in totaal € 122.500.

Bijlage 3 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

Onderzoek naar stamceltransplantatie voor acute leukemie

Dr. Mette Hazenberg
Internist/Hematoloog

- 1. Korte beschrijving van de ziekte en de prognose in leekentaal (in het Nederlands)*
- 2. Jaar waarin het onderzoek is gestart.*
- 3. Overzicht van de belangrijkste problemen en complicaties die zijn en moeten worden overwonnen.*
- 4. Stand van het onderzoek en de vooruitzichten.*
- 5. De betekenis van de bijdrage van de Egbers Stichting.*

1. Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een levensbedreigende kwaadaardige ziekte van het beenmerg. De ziekte ontstaat doordat een voorloper van gezonde witte bloedcellen kwaadaardig wordt en zo hard gaat groeien dat het gezonde beenmerg verdrongen wordt. Per jaar krijgen in Nederland ongeveer 700 mensen de diagnose AML. AML wordt behandeld met verschillende chemokuren, vaak gevolgd door een allogene stamceltransplantatie. Hierbij worden stamcellen van een gezonde donor (familielid of niet-verwante donor) via een infuus aan de patiënt gegeven, met als doel het opwekken van een afweerreactie van het afweersysteem (immuunsysteem) van de donor tegen de leukemiecellen van de patiënt. Dit wordt graft versus leukemie (GvL) response genoemd.

Een stamceltransplantatie is vaak (ongeveer 80%) effectief door de GvL response, maar het is ook een zware behandeling. Door chemotherapie en radiotherapie kan schade aan slijmvliezen en andere gezonde weefsels ontstaan, mucositis genaamd. Ook kan het donor afweersysteem zich makkelijk 'vergissen', en een afweerreactie maken tegen gezonde weefsels. Dit veroorzaakt 'graft versus host ziekte' (GvHD), een aandoening waar patiënten heel ziek van kunnen worden en zelfs aan kunnen overlijden. Ongeveer 10 tot 30% van de stamceltransplantatie patiënten overlijdt ten gevolge van de complicaties van de transplantatie, terwijl de leukemie genezen is door de transplantatie.

2. Jaar waarin het onderzoek is gestart

Het door de Egbers Stichting ondersteunde onderzoek is in 2011 gestart.

3. Problemen en complicaties die moeten worden overwonnen

Er zijn voor de stamceltransplantatie patiënt 2 grote bedreigingen: het risico dat de leukemie ondanks de transplantatie terug komt, en het risico op GvHD. De Egbers Stichting heeft onderzoek naar beide bedreigingen/complicaties gefinancierd.

4. Stand van het onderzoek en de vooruitzichten

- GvHD

Met steun van de Egbers Stichting hebben we in 2011 een hele nieuwe onderzoekslijn kunnen opzetten, naar de rol van aangeboren lymfoïde cellen (innate lymphoid cells of ILC) in het ontstaan van mucositis en GvHD. ILC's zijn afweercellen die zich in het bloed en weefsels bevinden, waar ze een rol spelen in het beschermen van die weefsels tegen schade. Chemo- en radiotherapie geven veel weefselschade. Wij hebben laten zien dat patiënten die een goed herstel hebben van hun ILC na chemotherapie en na stamceltransplantatie veel minder vaak mucositis en GvHD ontwikkelen. Ook hebben we laten zien dat effect van een bepaalde GvHD behandeling (met zogenaamde mesenchymale stromale cellen) afhankelijk zou kunnen zijn van de aanwezigheid van ILC's. Chemo- en radiotherapie beschadigen de ILC populatie. We zijn nu bezig te onderzoeken hoe de ILC populatie herstelt na chemotherapie en na een stamceltransplantatie, met de bedoeling methodes te ontwikkelen die het herstel van ILC kan bevorderen. Een van de aspecten die we onderzoeken is in hoeverre het in stand houden en het herstel van ILC's na transplantatie afhankelijk is van een gezonde bacterie populatie in de darmen.

- GvL: hoe het donor afweersysteem de leukemie geneest

Daarnaast doen we onderzoek naar de immunologie van GvL reacties. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van patiënten met de meest agressieve vormen van AML die desondanks na een allogene stamceltransplantatie genezen waren van AML. Het feit dat deze patiënten genezen zijn van AML betekent dat het donor afweersysteem een goede afweerreactie tegen de leukemie moet hebben gemaakt. Wij hebben ontdekt dat deze patiënten antistoffen maken die gericht zijn tegen AML. Antistoffen zijn eiwitten die ziekteverwekkers zoals virussen kunnen uitschakelen. De antistoffen die wij hebben gevonden herkennen en doden heel specifiek AML cellen, en daardoor hebben deze antistoffen de potentie om verder ontwikkeld te worden als therapeutische antistof. Daarnaast gebruiken we deze antistoffen om een diagnostische test ontwikkelen waarmee we kunnen testen of het donor afweersysteem inderdaad een goede anti-AML (GvL) reactie heeft gemaakt. Een positieve testuitslag (het donor afweersysteem heeft een

afweerreactie gemaakt tegen de leukemie) geeft zekerheid en opluchting; in geval van een negatieve testuitslag (er is nog geen goede afweerreactie op gang gekomen tegen de AML) kunnen aanvullende maatregelen genomen worden om alsnog een goede GvL reactie te induceren.

5. De betekenis van de bijdrage van de Egbers Stichting

De betekenis van de bijdrage van de Egbers Stichting is heel groot en divers. Financiering van wetenschappelijk onderzoek door gerenommeerde instituten zoals het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) vindt meestal pas plaats als dat onderzoek of de onderzoeker zichzelf bewezen heeft. Het is heel moeilijk om een nieuwe onderzoekslijn op te starten, zeker als de onderzoeker nog geen gevestigde naam in het veld heeft. De bijdrage van de Egbers Stichting heeft het mogelijk gemaakt een geheel nieuwe onderzoekslijn op te starten door een op dat moment nog onbekende wetenschapper en hematoloog, Dr. Mette Hazenberg.

Deze onderzoekslijn is heel succesvol gebleken: niet alleen zijn er meerdere wetenschappelijke publicaties uit voortgekomen, ook is er een onderzoeker op dit onderzoek gepromoveerd (Dr. Marius Munneke) en heeft het de basis gelegd voor nieuwe financiering aanvragen, die gehonoreerd zijn (NWO/ZonMW VIDI 800.000 euro, LSBR Fellowship 540.000 euro, en de helft van een KWF beurs, 250.000 euro).

Ook het onderzoek naar het gebruik van AML antistoffen als diagnostische test is risicovol, ook al is er ook op dit project progressie geboekt, er is een gerede kans dat het niet lukt, en daarmee is het onderzoek te 'risicovol' voor KWF en NWO. Tot slot, deze vorm van financiering van onderzoek is aantrekkelijk omdat de lijnen tussen onderzoeker en financierder kort (kunnen) zijn. Zo was het voor de onderzoekers heel erg leuk en bijzonder dat vertegenwoordigers van de Egbers Stichting bij de promotie van Marius aanwezig waren.

Bijlage 4 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

De rol van HOS (heme-oxygenase) in het ontstaan van graft-versus-host ziekte (aanvallen van goede organen na stamceltransplantatie)

Prof. dr. Sacha Zeerleder

Internist/Hematoloog

Achtergrond

De effectiviteit van een stamceltransplantatie met stamcellen van een donor (allogene stamceltransplantatie, alloSCT) om kwaadaardige ziekten van bloed, beenmerg en lymfklieren te genezen is afhankelijk van het induceren van een graft-versus-tumor effect (GvT). De GvT reactie gaat helaas hand in hand met het risico op het ontstaan van graft-vs- host ziekte (GvHZ), die leidt tot een hoge ziektelast en een hoog risico op sterfte (30%). De aanwezige systemische ontstekingsreactie bij patiënten na alloSCT lijkt het risico op de activatie van donor afweercellen en dus het risico op GvHZ te kunnen verhogen. Het heme oxygenase systeem (HOS) is een algemeen en effectief systeem dat de cellen beschermd tegen ontsteking en uiteindelijk celdood. Elke lichaamscel bevat het HOS, en zo nodig kan de cel de hoeveelheid HOS verhogen om zichzelf te beschermen.

De rol van het HOS

Het door de Egbers Stichting ondersteunde project gaat de rol van het HOS bij het veroorzaken van de systemische ontstekingsreactie in het kader van GvHZ onderzoeken. Een beter begrip van de manier waarop HOS de ontsteking in GvHZ kan verminderen is cruciaal om een gerichte strategie te bedenken hoe we GvHZ beter kunnen behandelen en dus de morbiditeit en mortaliteit van alloSCT te verlagen. Een beoogde behandeling zou bv. kunnen zijn m.b.v. medicatie de hoeveelheid en activiteit van HOS in de lichaamscellen te verhogen om op deze manier een betere bescherming tegen celdood te kunnen bereiken en de ernst van GvHZ te verminderen.

Om de rol van het HOS in GvHZ te bestuderen zijn genetisch gemanipuleerde muizen noodzakelijk, waar het HO-1 Gen, dat specifiek codeert voor HOS, gericht is uitgeschakeld. Het produceren van deze gen-gemanipuleerde muizen is heel kostbaar. Bovendien moeten deze muizen ook over meerdere generaties worden gefokt met het doel stabiele genetische muis stammen te verkrijgen, een proces dat naast de hoge kosten ook tijdrovend is. Het onderzoek is in het voorjaar van 2016 gestart. In eerste instantie leek het produceren van deze gen-gemanipuleerde muizen moeilijker dan verwacht. Uiteindelijk zijn we erin geslaagd bij een instituut in

Egbers Stichting
Stimuleringsfonds voor
Medisch Wetenschappelijk Onderzoek

Griekenland zaad van HO-1 deficiënte muizen te verkrijgen. Met behulp van dit zaad hebben we door een gespecialiseerd bedrijf muizen laten bevruchten en fokken waar het HOS gericht is uitgeschakeld. Intussen zijn we vele generaties verder en de muizen zijn overgebracht in het AMC-dierenhuis. Een PhD student zal binnenkort op het project beginnen, dat is gefinancierd door de LSBR (Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research), en zal de GvHZ experimenten met onze gen-gemanipuleerde muizen gaan uitvoeren. We verwachten binnen een jaar de eerste resultaten bij deze modellen te kunnen zien.

Subsidie van Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research

Het produceren van gen-gemanipuleerde muizen is kostbaar en tijdrovend. Competitieve beurzen zijn niet voorzien om de kosten en tijd te dekken van de productie van gen-gemanipuleerde dieren. Derhalve moet dit “voorwerk” door andere bronnen worden gefinancierd, zoals nu in ons geval m.b.v. de Egbers stichting. Zonder de bijdrage van de Egbers stichting zouden we dan ook nooit in staat geweest zijn een competitieve beurs aan te vragen met een redelijke kans op succes, zoals nu is gebeurd bij de LSBR en er een beurs van 424.000 euro is toegewezen.

Bijlage 5 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

Refluxziekte bij zuigelingen

Ontwikkeling van een biomarker om voorschrijven van onnodige medicatie te voorkomen

Dr. Michiel van Wijk
Kinderarts

Het probleem: reflux en refluxziekte

Reflux is het terugstromen van voeding en maagsap vanuit de maag naar de slokdarm. Hoewel de term reflux bij volwassenen geassocieerd wordt met pathologie, is reflux op zich normaal (fysiologisch). Alle volwassenen, kinderen en zuigelingen hebben reflux. Bij volwassenen stroomt er gemiddeld 45 keer per dag een beetje maaginhoud omhoog naar de slokdarm, zonder dat men dat merkt. Vooral (maar niet alleen) als de maaginhoud heel zuur is kan reflux ook symptomen veroorzaken. Bij volwassenen zijn dit zuurbranden, pijn op de borst en regurgitatie (het terugstromen van maaginhoud tot in de mond). Als dit te vaak gebeurt of als de reflux ook een slokdarmontsteking veroorzaakt, is er sprake van **refluxziekte**.

Als bij een volwassen patiënt onduidelijk is of er sprake is van refluxziekte of van fysiologische reflux, is er een diagnostische test beschikbaar: een pH-impedantiemeting. Hoewel deze test invasief is (bij de patiënt wordt een katheter via de neus in de slokdarm geplaatst), is hij ook heel betrouwbaar. Er zijn goede afkapwaardes en normaalwaardes beschikbaar.

Alle zuigelingen hebben fysiologische reflux en slechts bij een heel klein deel van de zuigelingen is ook sprake van refluxziekte. Als zuigelingen echt refluxziekte hebben kunnen zij ernstige groei en ontwikkelingsachterstand oplopen. Het onderscheid tussen reflux en refluxziekte is dus wel belangrijk, maar veel ingewikkelder dan bij volwassenen. Omdat de inhoud van de slokdarm van een zuigeling in verhouding tot de hoeveelheid die hij/zij drinkt veel kleiner is dan bij volwassenen, leidt fysiologische reflux regelmatig tot het ‘teruggeven’ of ‘uitspugen’ van een deel van de voeding. Regurgitatie is dus bij zuigelingen ook heel gewoon, terwijl het bij volwassenen vrij specifiek is voor refluxziekte. De andere symptomen die volwassenen hebben (zuurbranden, pijn op de borst), kunnen zuigelingen alleen uiten door te huilen. Echter, gezonde baby's huilen ook en soms ook best veel. De diagnostiek die bij volwassenen beschikbaar is, kan wel worden toegepast bij zuigelingen, maar normaalwaardes en afkapwaardes bestaan niet. Het is immers niet ethisch om bij gezonde kinderen een invasieve test uit te voeren.

Een toenemend aantal ouders komt met hun baby naar de dokter omdat hun baby huilt en voeding teruggeeft. Zij zijn vaak overtuigd van het feit dat hun kind refluxziekte heeft. Omdat er geen diagnostische test is om dit aan te tonen of uit te sluiten, geven huisartsen en kinderartsen regelmatig medicatie die

alleen bij volwassenen bewezen effectief is. Dit heeft in de afgelopen 15 jaar geleid tot een schrikbarende toename van de hoeveelheid zuurremmend medicatie die aan zuigelingen wordt voorgeschreven (zie figuur over de laatste 5 jaar). Sterker nog, in diezelfde periode is een aantal goede onderzoeken (dubbelblinde placebo gecontroleerde trials) verschenen waaruit blijkt dat deze middelen helemaal niet werken bij zuigelingen.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat zuurremmende medicatie veel meer bijwerkingen heeft dan eerder gedacht. Zuigelingen die deze medicatie gebruiken hebben meer kans op luchtweginfecties, darminfecties, vroegtijdige botontkalking, ijzertekort, vitaminetekorten, nierziekten en vele andere problemen.

Een niet invasieve diagnostisch onderzoek zou kinderen kunnen behoeden voor onnodig medicatiegebruik.

Het onderzoek

Met als doel om een niet invasieve test te ontwikkelen voor refluxziekte bij zuigelingen zijn we, financieel ondersteund door de Egbers stichting, in 2015 begonnen met het experimenteel onderzoek naar een biomarker in speeksel. De hypothese was dat een stofje dat alleen in de maag gemaakt wordt (pepsine) kon worden gebruikt als marker voor reflux en refluxziekte als we het in speeksel zouden meten. Voor de meting van de concentratie pepsine in een vloeistof was een test beschikbaar die bij de initiële metingen zeer veelbelovende resultaten liet zien. Vervolgens werd een samenwerkingsverband opgezet met professor Sifrim in London (Bart's and the London) en in totaal 269 speekselmonsters geanalyseerd. Helaas bleek de test door technische tekortkomingen toch onbetrouwbaar. Details van dit onderzoek werden niettemin gepubliceerd in Clinical Gastroenterology and Hepatology (Woodland et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018).

Dankzij de Egbers stichting is het onderzoek daar niet opgehouden. Omdat inmiddels nieuwere technieken beschikbaar zijn in het Amsterdam UMC is het voor onszelf ook mogelijk met metabolomics en proteomics naar speeksel te kijken. Dit zijn 2 technieken die allerlei stofjes kunnen meten in speeksel, ook als we niet van tevoren weten waar we naar op zoek zijn. Een dergelijk stofje wordt ook wel een biomarker genoemd als het kan worden gebruikt om een ziekte aan te tonen of uit te sluiten. Het nieuwe onderzoek heeft als doel een biomarker te vinden bij volwassenen, zodat we die vervolgens bij zuigelingen kunnen gaan testen.

Omdat speeksel bij personen van samenstelling wisselt als gevolg van diverse externe factoren (eten, tanden poetsen, honger, tijd van de dag etc.) waren meerdere metingen bij 20 initiële proefpersonen nodig om een goed protocol te ontwikkelen voor speekselafname dat ook bij zuigelingen haalbaar is. Met behulp van een klein sponsje dat zichzelf volzuigt met speeksel, hebben we nu een afnamemethode ontwikkeld om steeds op dezelfde manier speeksel af te kunnen nemen bij volwassenen en zuigelingen. Het is ook een goede manier gebleken om een constante hoeveelheid speeksel af te nemen.

In de volgende fase hebben we bij 20 volwassenen met ernstige refluxziekte en 20 gezonde volwassenen speeksel afgenomen. De analyse van dit speeksel is bezig en zal waarschijnlijk voor het eind van 2018 worden afgerond. Als hier een duidelijke biomarker uitkomt, zal deze getest worden bij een groep andere volwassenen (met minder uitgesproken refluxziekte). Mochten we hier ook bij positieve resultaten vinden, dan kan dit onderzoek leiden tot het opzetten van een nieuw onderzoek naar de waarde van deze nieuwe test bij zuigelingen en hopelijk vele zuigelingen behoeden voor onnodig medicatiegebruik.

Bijlage 6 bij het verantwoordingsverslag Egbers Stichting

Overzicht van de door de Egbers Stichting gesteunde projecten, die niet eerder in dit verslag vermeld zijn.

VUmc, Arginine onderzoek (in 2008 en 2013)

Het belang van het in voldoende mate aanwezig zijn van Arginine in het lichaam bij open hart operaties. Een promotie studie met als verantwoordelijk arts Prof. dr. Paul van Leeuwen. Bijdrage € 227.000. Het belang hiervan is ruimschoots aangetoond. Een soortgelijk onderzoek is uitgevoerd voor het voorkomen van lever- en schildklierkanker, eveneens onder verantwoordelijkheid van Prof dr. Paul van Leeuwen. Bijdrage € 79.000. De onderzoekster, Dr. Nicky Buijs is in juni 2018 cum laude gepromoveerd. Niet bekend is in hoeverre de uitkomsten hebben geleid heeft tot aanpassing van de protocollen.

AMC

1. In 2007: Kinetiek van Chronische Lymfatische leukemie. Bijdrage € 20.000. Dit betrof een experiment om met behulp van een uit Frankrijk afkomstige techniek tot kankercellen ontspoorde cellen van het weerstandsvermogen te labelen. Als dit experiment zou slagen zou dit van grote betekenis kunnen zijn voor de bestrijding van kanker in het bloed. Helaas mislukte het experiment. Het labelen lukte wel maar niet op een bruikbare wijze. De kosten hadden betrekking op de aanschaf van het materiaal. De oorspronkelijke bijdrage was € 180.000.
2. In 2013: Onderzoek naar de toepasbaarheid van een elektronische neus om tijdig en op voor de patiënt niet belastende wijze risicovolle bijwerkingen van chemokuren en bestraling ter bestrijding van longkanker te signaleren. Bijdrage € 160.000. Dit onderzoek is nog niet afgerond. Zoals vaak het geval zijn de problemen voor het toepassen van deze aantrekkelijke methode groter dan in eerste instantie verwacht.
3. In 2014: Genetische analyse van agressieve lymfomen in de hersenen en testikels. Bijgedragen € 60.000. Dit onderzoek is nog niet afgerond.
4. In 2018. Laatste bijdrage van de Egbers Stichting € 42.500 op een budget van € 85.000. Doel: ontrafelen van de rol van een fout in het gen dat het Sturge Weber syndroom veroorzaakt. Kinderen met dit syndroom hebben altijd een wijnvlek op de huid van het gezicht, ontwikkelen vaak de oogaandoening glaucoom en ernstige neurologische klachten zoals epilepsie of verlammingen dat wordt veroorzaakt door hersenbeschadigingen. De ziekte wordt veroorzaakt door een DNA fout in het gen GNAQ. Daardoor treden

levenslange klachten op, variërend van mild tot zeer ernstig. De ziekte is zeldzaam en onderzoek heeft nog niet uitgewezen dat een oplossing mogelijk is. Hierdoor komen thans geen middelen voor onderzoek beschikbaar van de reguliere gezondheidsfondsen. Het onderzoek is gestart.

LUMC

5. Als een van de laatste projecten is in 2018 een bijdrage van € 25.000 toegekend aan de LUMC Bontius Stichting. De bijdrage wordt besteed als start van het onderzoek van kwaadaardige bot- en wekedelen tumoren, genoemd sarcomen, waarin meer dan 50 tumor subtypen worden onderscheiden. Het onderzoek vindt plaats naar het subtype “spindelcel rhabdomyosarcoom”, dat zeer zeldzaam voorkomt, 0.14 maal per miljoen mensen. Het onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met het Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle. Verwacht wordt dat met de resultaten, verkregen uit deze studie een NIH of EU project kan worden aangevraagd om de verkregen resultaten te testen. Het onderzoek is gestart.
