

# Beter zichtbaar en meer verwijzingen dankzij CIDA



Ruim twee jaar geleden werd de succesvolle samenwerking tussen klinische immunologie en medisch-immunologische diagnostiek van het AMC en Sanquin onder één paraplu samengebracht. Het doel van het nieuwe Centrum voor Immuundeficiënties Amsterdam (CIDA) is om de interne kennis op het gebied van afweerstoornissen te verdiepen, te delen met anderen en te verspreiden. Een zinvolle stap, zo blijkt. Steeds vaker vragen artsen uit de regio bij CIDA verwijzingen aan.

Onder de titel *CIDA goes live* organiseerden Sanquin en het AMC op 10 juni 2015 een symposium waar het nieuwe Centrum voor Immuundeficiënties Amsterdam (CIDA) officieel ten doop werd gehouden. Dörte Hamann, medisch immunoloog en manager van het cluster Immunopathologie en Bloedstolling van Sanquin Diagnostiek, vertelt dat het centrum al een lange voorgeschiedenis had. De samenwerking betreffende immuundeficiënties tussen AMC en Sanquin bestaat al vele jaren, licht ze toe. “De krachten van Sanquin – onderzoek en diagnostiek – en die van het AMC – kliniek en diagnostiek – wilden we bundelen om vervolgens onze gezamenlijke kennis te verbreden en beschikbaar te stellen aan behandelaren. Dit heeft geleid tot de oprichting van CIDA en de komst van een website, waar professionals informatie kunnen inwinnen en tevens zien welke diagnostiek ze moeten aanvragen voor afweerstoornissen. Er zijn vele soorten immuundeficiënties en elke is net weer even anders. Het gaat meestal om zeldzame aandoeningen waardoor huisartsen, kinderartsen en internisten die vaak niet herkennen en er via allerlei omwegen diagnostiek wordt bedreven. Met CIDA willen wij dat proces versnellen, behandelaren houvast bieden en hen alerter maken. Ook kunnen ze patiënten doorverwijzen. Uiteindelijk doel is de patiëntenzorg te verbeteren.”

maar voor de diagnostiek ook daarbuiten, zowel nationaal als internationaal. Hoewel de meeste academische centra zich met afweerstoornissen bezighouden, hebben deze wel allemaal hun eigen speerpunten. Zo ligt in Rotterdam het accent op B-cel immuundeficiënties en richt Utrecht zich bijvoorbeeld op primaire immuundeficiënties die met T-celdefecten samenhangen. Hamann: “In Amsterdam zijn we bijvoorbeeld sterk in defecten van de aangeboren afweer, zoals fagocyten en het complementsysteem. Daarvoor krijgen we ook materiaal van patiënten uit het buitenland.”

Om de kennis over afweerstoornissen uit te breiden en daarmee de diagnostiek en behandeling verder te verbeteren, doen de partijen binnen CIDA veel – vooral genetisch – wetenschappelijk onderzoek. Binnen Sanquin is er een lange traditie met CGD (*Chronic Granulomatous Disease*), een ziekte waarbij de granulocyten bepaalde eiwitten niet goed aanmaken die nodig zijn om bacteriën en schimmels te doden. Sanquin is als één der eersten wereldwijd ooit begonnen met het sequencen van de genen die betrokken zijn bij CGD om uiteindelijk een goede diagnose te kunnen stellen. Voorheen gebeurde dat gen voor gen. Inmiddels doet Sanquin dat met *Next Generation Sequencing*, waarmee het mogelijk is om alle CGD-gerelateerde genen in één keer te analyseren. Sommige afwijkingen die voorheen niet te vinden waren, kunnen nu wel worden opgespoord. Als ander voorbeeld noemt Hamann onderzoek naar specifieke aandoeningen in het complementsysteem, zoals het tekort of een verminderde activiteit van het bloedeiwit C1-esteraseremmer. Deze stoornis kan gepaard gaan met ernstige zwellingen. Vooral in het hoofdhalshoof gebied kunnen die levensbedreigend zijn.

## Nieuw SCID-gen

Taco Kuijpers, kinderarts en hoogleraar kinderimmunologie in het AMC en een van de initiatiefnemers van CIDA, publiceerde onlangs over zijn onderzoek naar SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*) in the *American Journal of Human Genetics*. De aanleiding van zijn studie was een patiëntje in het AMC dat enkele maanden na de geboorte afwijkingen



Dörte Hamann  
Taco Kuijpers  
Godelieve de Bree

## Speerpunten

In Nederland zijn meerdere centra die, evenals CIDA, gespecialiseerd zijn in het diagnosticeren en behandelen van afweerstoornissen. Ieder centrum richt zich vooral op de eigen regio. Voor CIDA is dat Noord-Holland en Flevoland,

# Samenwerking

kreeg aan het skelet en bovendien een neurologische achterstand had. “Het meisje bleek SCID te hebben en had dus geen T-cellen. Zo’n stoornis komt zelden voor. Je moet dan scherp zijn om de juiste gegevens snel bij elkaar te vinden. Het forse infectierisico kan levensbedreigend zijn. Maar waarom presenteert deze genetische ziekte zich bij het ene patiëntje al na enkele maanden en bij het andere bijvoorbeeld pas na drie of vier jaar? Dit fenomeen geldt overigens ook voor veel andere soorten immundeficiënties. Wij proberen dat met onderzoek te verklaren. Het verschil blijkt te maken te hebben met de zogenaamde ‘leaky’ vorm, waarbij het gen een iets mildere variant heeft.” Kuijpers en collega’s ontdekten binnen SCID een geheel nieuw ziektebeeld door het afwijkende gen – EXTL3 – bij het meisje in verband te brengen met de aandoening. “Meerdere genen kunnen dus leiden tot het ziektebeeld SCID. Deze kennis is van belang om de aandoening beter te begrijpen.” Houdt Kuijpers als clinicus en onderzoeker zich binnen CIDA bezig met afweerstoornissen die zich op kinderleeftijd openbaren, Godelieve de Bree richt zich in die hoedanigheid juist op de presentaties van dergelijke aandoeningen bij volwassenen. Zij is internist-infectioloog en klinisch immunoloog in het AMC. “Vroeger dachten we dat genetische afwijkingen voor afweerstoornissen altijd al op kinderleeftijd aan het licht komen. Maar dankzij de huidige uitgebreide mogelijkheden van met name genetische diagnostiek en meer bewustzijn dat ook volwassenen afweerstoornissen kunnen hebben, herkennen we die steeds beter op latere leeftijd. Er is zeker geen zwart-wit onderscheid in stoornissen bij volwassenen en kinderen, enkele uitzonderingen daargelaten. Daarom werken we binnen CIDA ook nauw samen met Taco Kuijpers. Hij ziet soms aandoeningen bij kinderen die ik ook bij volwassenen zie. Bij volwassenen gaat het meestal om ‘leaky’ – dus minder ernstige – vormen, maar waar je zeker ook heel alert op moet zijn. Bijvoorbeeld bij problemen in de antistofproductie kunnen er veel infecties ontstaan, met name in de luchtwegen die mogelijk ontaarden in chronische longschade. Ook hebben die patiënten onder andere een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen.” De Bree vertelt

dat in het verleden altijd werd gedacht dat volwassenen met een haperende antistofproductie allemaal hetzelfde onderliggende probleem hebben, waarvoor het containerbegrip CVID (*Common Variable Immune Deficiency*) werd bedacht. “Nu weten we dat er genetisch verschillende categorieën zijn. Samen met Sanquin en Taco Kuijpers hebben we onlangs via patiëntgebonden onderzoek zo’n nieuwe categorie gevonden. Bij deze groep hebben we het gen voor het eiwitcomplex NF-kappa B1 geïdentificeerd dat belangrijk is voor de ontwikkeling van B-cellen.”

#### Tour de Pays

Evenals Hamann van Sanquin vinden de klinici Kuijpers en De Bree de komst van CIDA een belangrijke en logische stap. De intensievere samenwerking maakt het volgens hen mogelijk de nieuwe ontwikkelingen binnen diagnostiek aan te wenden om antwoord te krijgen op klinische problemen. En *vice versa* biedt inzicht verkregen door diagnostiek soms openingen voor nieuwe behandelingen. De Bree: “Onlangs hadden we een patiënt met een CVID-beeld. Voor de gevonden afwijking in een gen bleek een geneesmiddel te zijn die de functie van dat gen overneemt, namelijk abatacept, een analoog dat wordt gebruikt in de reumatologie. Onze patiënt knapte daar flink van op.” Kuijpers benadrukt nog eens het belang van CIDA voor ziekenhuizen in de regio. Hij en De Bree merken dat steeds meer artsen hun weg weten te vinden met vragen over patiënten met afweerstoornissen die dan zo nodig worden doorverwezen naar het AMC of van wie bloedmonsters in de labs van Sanquin of het AMC worden onderzocht. “Wat wij als CIDA doen en kunnen, willen we nog meer voor het voetlicht brengen. Naast de jaarlijkse symposia die we organiseren over nieuwe ontwikkelingen inzake immundeficiënties, willen we ook artsen op locatie in de ziekenhuizen nascholing aanbieden en casuïstiek met hen doornemen. Hiermee hebben we al een start gemaakt in het ziekenhuis Tergooi in Hilversum. Daar werd ons bezoek in ieder geval positief ontvangen. Deze *Tour de Pays* willen we daarom graag voorzetten.”

[www.cida.nl](http://www.cida.nl)

**Dörte Hamann** (Dessau (Duitsland), 1967), studeerde biologie aan de Universiteit van Leipzig. In 1997 promoveerde ze aan de Universiteit van Amsterdam op een onderzoek naar T-cel subsets. Vervolgens deed ze onderzoek naar HIV op de afdeling Klinische Viro-Immunologie van Sanquin. In 2001 maakte ze de overstap naar Sanquin Diagnostiek, waar ze manager van het cluster Immunopathologie en Bloedstolling is. In 2008 rondde ze de opleiding Medische Immunologie af bij AMC-Sanquin.  
[d.hamann@sanquin.nl](mailto:d.hamann@sanquin.nl)  
<https://nl.linkedin.com/pub/dörte-hamann/14/149/326>

**Taco Kuijpers** (Utrecht, 1962) is sinds 2003 hoogleraar Kinderimmunologie en hoofd van de afdeling Kinderhematologie, immunologie & infectieziekten van het Emma Kinderziekenhuis bij het AMC. Kuijpers studeerde geneeskunde in Amsterdam, promoveerde in 1992 op onderzoek aan neutrofiële leukocyten bij Sanquin en werkte als postdoc in de hematologie aan de Universiteit van Washington. Kuijpers specialiseerde zich in de kindergeneeskunde (1998) bij het AMC. Zijn onderzoek concentreert zich onder meer op de rol van immunoglobulinen bij de ontwikkeling en stimulatie van neutrofiële granulocyten.  
[t.w.kuijpers@amc.uva.nl](mailto:t.w.kuijpers@amc.uva.nl)  
<https://nl.linkedin.com/pub/taco-kuijpers/15/741/5a>

**Godelieve de Bree** (Utrecht, 1974) studeerde geneeskunde in Utrecht en promoveerde in 2005 op een onderzoek naar virusspecifieke T-cellen in de humane long. Daarna volgde ze een opleiding tot internist in het AMC, waar ze zich specialiseerde tot internist-infectioloog (2012) en klinisch immunoloog (2015). Bovendien is de Bree verbonden aan het Amsterdam Institute for Global Health and Development waar zij zich bezighoudt met onderzoek naar HIV.  
[g.j.debree@amc.uva.nl](mailto:g.j.debree@amc.uva.nl)  
<https://www.linkedin.com/in/godelieve-de-bree-1361784a>