

de Volkskrant

# SIP

Wetensch

13

De uitbehandelde  
man die een  
**revolutionaire**  
immuuntherapie  
kreeg en  
overleefde

**Beter slapen**  
volgens vier  
boeken

**PAG 20**

Duizelingwekkend  
goed boek over **betere**  
stedenbouw

**PAG 26**

De  
evoluerende  
robot

**PAG 42**

**Mandy** 'Homeland'  
**Patinkin**  
gidst ons

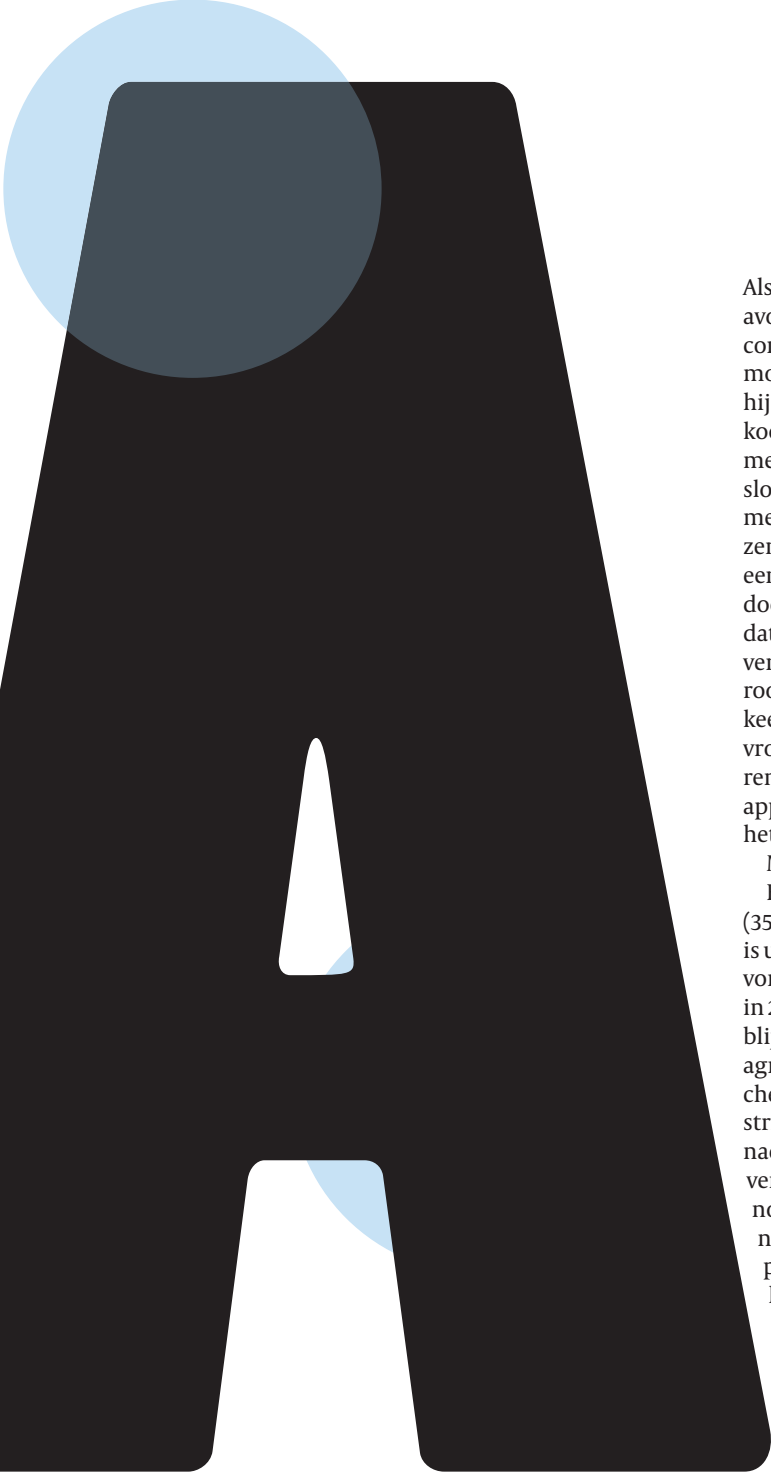
**PAG 64**

*Reportage*

# Maar hij leeft nog

Een nieuwe vorm van immuuntherapie biedt hoop voor patiënten met bloed- en lymfeklierkanker. Ivo Visser, die in Nederland uitbehandeld was, vloog naar Amerika.

Door **Ellen de Visser**  
Foto's **Adrie Mouthaan**



Als Ivo Visser op een vrijdagavond in april vanuit Seattle contact opneemt, klinkt hij monter en optimistisch. Goed, hij heeft dagenlang hoge koorts gehad, er waren momenten dat hij wartaal uitsloeg, dat hij zijn kaken niet meer van elkaar kreeg, de zenuwen in zijn benen hebben een opdonder gekregen waardoor hij moeilijk loopt en omdat zijn immuunsysteem nog verzwakt is, heeft hij gordelroos gekregen. En hij bivakkeert al drie maanden met zijn vrouw Anne-Marij en pasgeboren zoon Gijs in een piepklein appartement in de buurt van het ziekenhuis.

Maar hij lééft.

Eind vorig jaar heeft Visser (35) te horen gekregen dat hij is uitbehandeld. De zeldzame vorm van lymfeklierkanker die in 2010 bij hem is vastgesteld, blijkt te zijn ontaard in een agressieve variant die met chemokuren niet meer te bestrijden valt. Een half jaar nadat hij vader is geworden, vertellen artsen hem dat hij nog maar wat moet gaan genieten van het leven. Een paar maanden, meer heeft hij niet. De paniek slaat toe. Er is een laatste kans, ontdekt hij: een nieuwe vorm van immunotherapie waarbij zijn eigen afweercellen genetisch zo worden geherprogrammeerd

dat ze kankercellen herkennen en opruimen.

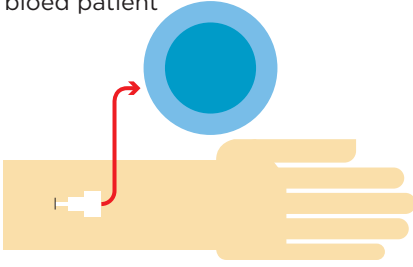
Maar in Nederland is die behandeling nog experimenteel. In het Amsterdamse AMC, dat meedoet aan een internationaal onderzoek, kan hij niet terecht omdat hij voor de studie het verkeerde type lymfeklierkanker heeft. De artsen adviseren hem om verder te zoeken in de Verenigde Staten.

Hij begint te googlen, tikt de naam van zijn ziekte in op de website met alle lopende klinische studies, komt uit in Seattle, belt op, en in het Fred Hutchinson Cancer Research Center wordt de telefoon opgenomen. Hij kan onmiddellijk komen maar moet de behandeling wel zelf betalen. Kosten: 400 duizend euro. Een razendsnelle crowdfundingactie heeft succes. Op de eerste vrijdag van januari (tussenstand 375 duizend euro) vliegt Ivo Visser met vrouw en kind naar Seattle.

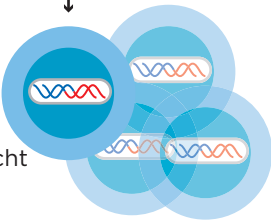
**Amerikaanse artsen** komen superlatieven tekort om de nieuwe behandeling te omschrijven. Ze spreken over 'een Frankenstein-molecuul', 'sciencefictiontherapie' en 'een serial killer'. Hoogleraar Carl June, een van de pioniers achter de therapie, vatte in *The*

# CAR T-CEL THERAPIE

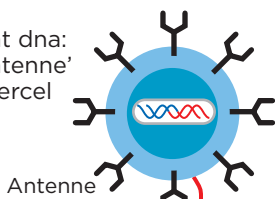
**1**  
T-cel van het immuunsysteem uit bloed patiënt



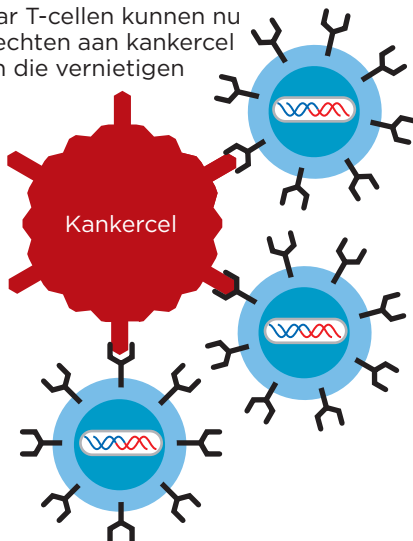
**2**  
Leeg virus met dna wordt in de T-cel gebracht



**3**  
Opdracht dna: Maak 'antenne' die kankercel herkent



**4**  
Car T-cellen kunnen nu hechten aan kankercel en die vernietigen



## Vergeet niet dat het gaat om uitbehandelde patiënten. Ik ben onder de indruk van de resultaten



**Marie José Kersten**  
Internist-hematoloog AMC

*New York Times* de vinding als volgt samen: je geeft iedere patiënt een individuele, opgevoerde versie van het immuunsysteem, 'eentje die beter werkt dan de natuur heeft gemaakt'. June werd vorige maand door het Amerikaanse tijdschrift *Time* uitgeroepen tot een van de honderd invloedrijkste personen ter wereld.

In haar werkkamer in het AMC reageert internist-hematoloog Marie José Kersten met Hollandse nuchterheid. De behandeling werkt alleen nog bij een paar typen bloed- en lymfeklierkanker en onderzoekers hebben patiënten tot nu toe gemiddeld niet langer dan anderhalf jaar gevolgd. Dus of zij echt genezen, is nog onduidelijk. En dan zijn er nog de bijwerkingen, die zo fors kunnen zijn dat patiënten eraan dood kunnen gaan. Vorig jaar zette de Canadese farmaceut Juno een onderzoek stop nadat vijf patiënten aan de gevolgen van een hersenzwelling waren overleden. Maar toch is ook Kersten enthousiast: vergeet niet dat het gaat om uitbehandelde

patiënten, zegt ze, voor wie er geen enkele optie meer is. In het AMC heeft ze tot nu toe vijf patiënten met lymfeklierkanker behandeld, die meedoen aan onderzoek van twee grote farmaceuten. 'Over individuele patiënten mag ik niets zeggen, maar ik ben onder de indruk van de resultaten.'

**Immuuntherapie, een** relatief nieuwe vorm van kankerbehandeling, draaide tot nu toe steeds om het versterken van de eigen afweercellen, die op verschillende manieren zo kunnen worden geholpen dat ze de tumorcellen beter herkennen en aanpakken. Bij de nieuwe behandeling gaat het om een complete revisie van de T-cellen, de cellen van het immuunsysteem, die buiten het lichaam als het ware in de garage van nieuwe onderdelen worden voorzien. Zo ontstaat voor iedere patiënt een eigen hoogstpersoonlijk medicijn, vertelt hoogleraar Kersten, de Nederlandse expert.

Om dat medicijn te maken, worden T-cellen uit het bloed van de patiënt gefilterd. De cellen worden vervolgens in een lab geïnfecteerd met een leeggehaald virus, waar een stukje dna in zit dat opdracht geeft aan de T-cellen om een receptor te maken, een soort antenne op het dak die een specifiek eiwit op de kankercel herkent. CAR T-cellen heten die hergeprogrammeerde cellen en als ze daarna via een infuus worden teruggestopt in de bloedbaan van de patiënt gaan ze los, vertelt Kersten: ze vermenigvuldigen zich, binden aan de tumorcel, prikken er gaatjes in, maken de cel dood en gaan

## Effectief bij vijf soorten kanker

Naast CART-cellen bestaan er nog andere vormen van immuuntherapie met T-cellen.

**C**heckpointremmers zorgen ervoor dat de natuurlijke rem van de T-cellen afgaat, zodat die hun werk kunnen doen en kankercellen kunnen opruimen. Het eerste medicijn kwam drie jaar geleden op de markt en sindsdien komen er jaarlijks nieuwe varianten bij. Wereldwijd hebben farmaceuten meer dan duizend onderzoeken lopen. De middelen zijn nu effectief bij vijf soorten kanker. Bij sommige patiënten verlengen de medicijnen het leven met maanden tot soms jaren, en hier en daar lijkt sprake van genezing. Nadeel is dat de medicijnen extreem duur zijn en dat vooraf niet duidelijk is bij wie ze werken.

De TIL-behandeling, deels ontwikkeld in het Antoni van Leeuwenhoek, wordt ingezet bij patiënten met een uitgezaaid melanoom. Net als bij CART-

cellen is sprake van een individueel medicijn, dat elke keer opnieuw moet worden gemaakt. Artsen isoleren uit een stukje tumor de afweercellen, vermengvuldigen die in het lab en geven ze via een infuus terug. Het idee is dat sommige afweercellen wel de tumor herkennen, maar dat ze met veel te weinig zijn en bovendien door de kankercel worden tegengewerkt. Door de kankercellen te over-

### Jaarlijks komen er nieuwe varianten van de checkpointremmers bij

spoelen met miljoenen van die precisie T-cellen kunnen ze zich niet langer staande houden. Bij de helft van de patiënten slaat de methode aan, bij 10 tot 15 procent verdwijnen de kankercellen zelfs volledig.

Kankervaccins worden alleen nog experimenteel gebruikt, maar de eerste resultaten zijn beloftevol. Ook hier is sprake van maatwerk: wetenschappers halen een

stukje van de tumor weg en bestuderen welke moleculaire kenmerken van de kankercellen afwijken van gezonde cellen om vervolgens een cocktail van die afwijkende moleculen in te spuiten. De immuuncellen krijgen zo het signaal dat die vreemde moleculen (dus de kankercellen) niet in het lichaam thuishoren. Amerikaanse en Duitse wetenschappers rapporteerden vorig jaar in vakblad *Nature* in twee vergelijkbare studies dat bij tweederde van hun (kleine groep) patiënten met een melanoom de ziekte al twee jaar wegbleef. Zwitserse en Amerikaanse onderzoekers boekten dit jaar zelfs succes bij 25 vrouwen met eierstokkanker, een vorm van kanker die patiënten vaak fataal wordt omdat de ziekte vaak te laat wordt ontdekt. Ze gebruikten daarvoor dendritische cellen, een soort verkenner die de T-cellen informeren welke cellen ze moeten opruimen. Dankzij het vaccin was na twee jaar nog 80 procent van de vrouwen in leven, terwijl dat bij de gebruikelijke behandeling 50 procent betreft.

► hup, door naar de volgende kankercel. Omdat in CART-cellen ook nog een hulpmotortje is aangebracht, worden ze nog actiever.

Er zijn wereldwijd nog maar een paar productiecentra waar de immuuncellen op grote schaal kunnen worden bewerkt. De T-cellen van de Nederlandse patiënten gaan diepgevroren met het vliegtuig naar Duitsland, Californië of New Jersey en komen dan een paar weken later, in een tafelhoge ton met vloeibaar stikstof, als CART-cellen terug. Deze week werd bekend dat er ook een productiefaciliteit in Nederland komt. Vorig jaar heeft de Amerikaanse FDA de behandeling van farmaceuten Novartis (tegen acute leukemie) en Kite (tegen lymfeklierkanker) al goedgekeurd, een Europese aanvraag is ingediend.

Er is één fikse hobbel: de kosten van CART-celtherapie zijn zo hoog dat het verreweg het duurste kankermedicijn zal worden: voor het herprogrammeren en vermengvuldigen van de T-cellen vragen de Amerikaanse farmaceuten 315- tot 400 duizend euro per patiënt. En tel daar nog maar vijftig- tot honderdduizend euro bij op, becijfert Kersten: voor het oogsten van de T-cellen, de ziekenhuisopnamen (teruggave van de cellen en behandeling van de soms ernstige bijwerkingen) en de dure medicijnen.

Een half miljoen euro, voor een zakje cellen, dat rikt naar farmaceutische inhaligheid. Illustratief: een half jaar gele-



Foto's The Children's Hospital of Philadelphia, Getty

den is Kite, een van de pioniers op het gebied van CAR T-cellen, opgekocht door farmareus Gilead, voor 10 miljard euro. Volgens het Amerikaanse zakenblad *Forbes* kan de nieuwe behandeling het bedrijf miljarden gaan opleveren.

Maar ja, zegt Kersten, het gaat om een eenmalige behandeling en dat ene zakje kan wel het verschil betekenen tussen leven en dood.

**Begin maart, twee maanden na aankomst in Seattle, krijgt Ivo Visser 141 miljoen 800 duizend omgebouwde T-cellen terug in zijn bloed. Een maand eerder zijn ze geogost, hij heeft er een kort filmpje van op zijn website gezet: slangetjes uit zijn armen pompen zijn bloed naar een centrifuge terwijl op de achtergrond de stem klinkt van een verpleegkundige: 'This is where the magic happens'. Een koerier heeft daarna zijn cellen in een kofertje lopend naar de overkant van de weg gebracht, naar het lab waar ze stuk voor stuk genetisch zijn bewerkt.**

Hij is verbaasd over het lullige zakje dat terugkomt, herinnert hij zich. Lachend: 'Dat was nogal een anticlimax, moest dat mij gaan redden?' Het duurt nog geen half uur om de miljoenen cellen weer ruim baan te geven. En dan denkt hij: nu gaat het gebeuren. Maar er gebeurt niks. Pas zeven dagen later krijgt hij 's nachts in zijn appartement hoge koorts en zere voeten. Het blijkt een gunstige voorbode: zijn lymfeklieren, die door de ziekte zijn gegroeid, beginnen te slinken, zijn bloedwaarden verbeteren. 'Golden', zegt de arts hem, maar zelf vindt hij het allemaal best eng, bekent hij. 'Het is dit of doodgaan', vertelt hij telefonisch vanuit Seattle.

Een week later komt het allerbeste nieuws: het beenmerg, het bloed en de hersenvloeistof zijn vrij van kankercellen, op de PET-scan is geen spoor van de ziekte meer zichtbaar. Ze vieren het met cupcakes. Het plan om de stad nog te verkennen valt in duigen, omdat hij alleen nog maar kan strompelen. Pas in het vliegtuig

terug nemen ze een voorzichtig glaasje champagne. Iets meer dan honderd dagen nadat hij doodziek van Schiphol was vertrokken, keert hij er energiek en hoopvol terug.

### EERSTE PATIËNT

De 6-jarige Emily Whitehead was in 2012 de allereerste patiënt die met CAR T-cellen werd behandeld. Het meisje leed aan leukemie, de ziekte was al twee keer teruggekomen en ze was ten dode opgeschreven. Nu, zes jaar later, is ze nog altijd kankervrij.

**De afgelopen maanden** zijn de eerste resultaten van de nieuwe behandelingen gepubliceerd en die zijn indrukwekkend. Amerikaanse artsen rapporteerden in *The New England Journal of Medicine* dat bij 42 procent van de 111 uitbehandelde patiënten met lymfeklierkanker na gemiddeld vijftien maanden nog altijd geen kankercellen waren terug te vinden. Bij kinderen en jongeren met acute lymfatische leukemie is het effect net zo groot: bij de helft van de 75 jonge patiënten was na een jaar de ziekte nog altijd weg, terwijl ze al waren opgegeven. De grafieken lijken een plateau te vertonen in het aantal sterfgevallen, zegt Kersten. 'Als bij patiënten met lymfe-

klierkanker de kankercellen na zes maanden niet meer zijn terug te vinden, dan zijn er maar weinig patiënten die de ziekte nog terugkrijgen. Reageren ze niet op de behandeling, dan overlijden ze vaak snel.'

Het succes stuwt het aantal studies wereldwijd naar grote hoogte. In maart stond de teller op ruim honderd, waarvan de helft in China. Onder wetenschappers bestaat de angst dat het hier en daar kan misgaan. De techniek luistert nauw, het virus dat wordt gebruikt om het dna in de cellen te brengen maakt vermoedelijk ook verschil. CAR T-cellen zijn een levend medicijn, zegt Kersten, en dat is tegelijkertijd het grote gevaar ervan: 'Als het in het lichaam uit de hand loopt, kun je niet altijd meer hard genoeg op de rem trappen.'

De bijwerkingen kunnen ernstig, heel soms dodelijk zijn. Immuncellen maken cytokines, stoffen die de afweer stimuleren, maar door de opgevoerde T-cellen kunnen patiënten in een cytokinestorm belanden, wat ▶

# 141.800.000

omgebouwde T-cellen krijgt Ivo Visser in Seattle terug in zijn bloed

# Wat kankerwetenschappers vooral intrigeert is hoe zij CAR T-cellen ook bij andere vormen van kanker kunnen inzetten

► gepaard gaat met hoge koorts en een lage bloeddruk. Van alle patiënten belandt 20 procent op de intensive care, waar ze moeten worden behandeld met een anticytokinemiddel en prednison, een krachtige ontstekingsremmer. Nog griezeliger, zegt Kersten, is neurologische toxiciteit, waarbij patiënten van het een op andere moment volkomen de weg kwijt zijn en soms tijdelijk niet meer kunnen praten. Mogelijk doordat de CAR T-cellen door de bloed-hersenbarrière gaan en daar de vaatwand beschadigen. Als de schade te groot wordt, kan hersenzwelling het gevolg zijn.

Met een aan-uitknop op de T-cellen, van buitenaf te bedienen, kunnen ernstige bijwerkingen mogelijk worden voorkomen en naar die mogelijkheid zijn wetenschappers nu hard op zoek. Ze speuren ook naar kansen om het succes van de behandeling te verbeteren. Want ondanks de veelbelovende resultaten reageert toch de helft van de patiënten uiteindelijk niet, zegt Kersten. 'Tumorcellen zijn zo slim. Het kan zijn dat ze zich verstoppert, met opzet het eiwit kwijtraken waarop de CAR T-cellen zich richten of een rem aanleggen om immuuncellen tegen te houden.'

Maar wat kankerwetenschappers vooral intrigeert is de vraag hoe zij CAR T-cellen ook bij andere vormen van kanker kunnen inzetten. De omgebouwde immuuncellen werken nu alleen bij bepaalde vormen van bloed- en lymfeklierkanker en dat heeft vooral te maken met de genetische truc die wordt toegepast. De antenne die op de afweercellen verrijst, bindt vast aan een eiwit op de kanker cellen in bloed en lymfeklieren en vernietigt ze.

Dat eiwit zit ook op gezonde witte bloedcellen, maar als die worden vernietigd, worden ze daarna gewoon vanuit het beenmerg opnieuw gemaakt. Bij tumoren in organen en weefsels is de puzzel lastiger: als dat ene eiwit dat de CAR T-cellen moeten herkennen niet alleen op de kanker cellen zit maar ook op gezonde cel-

len, richten die nieuwe turbo-immuuncellen een onomkeerbare verwoesting aan. Eiwitten die op borstkankercellen zitten bijvoorbeeld, komen ook voor in de longen en daar moeten de CAR T-cellen ver vandaan blijven.

Voor borstkanker, darmkanker, huidkanker en al die andere veelvoorkomende vormen van de ziekte is het de kunst om een eiwit te vinden dat alleen op de tumorcellen voorkomt. De eerste voorzichtige studies bij patiënten zijn onderweg.

**Op een zonnige** donderdagmiddag, twee weken na zijn thuiskomst, spreidt Ivo Visser op de hoge tafel in de woonkamer nog eens de A4'tjes uit die de artsen in Seattle hem meegaven: de puntenwolken in de grafieken, optelsom van alle foute cellen in zijn lichaam, lijken in drie maanden tijd weggegumd.

Maar wat weg is, kan terugkomen, daar weet hij alles van. En de vraag is of de CAR T-cellen in zijn bloed dan nog sterk

genoeg en met voldoende manschappen zijn om hem nog een keer te kunnen helpen. Daarom krijgt hij in het AMC een stamceltransplantatie, een behandeling die eerder onmogelijk was omdat hij daarvoor te ziek was. Hij heeft nogmaals geluk: de zoektocht naar een passende donor is lastig, maar zijn broer blijkt de ideale kandidaat. Over anderhalve week wordt zijn eigen afweersysteem vervangen door de stamcellen van zijn broer. Het levende medicijn in zijn lichaam wordt dan vernietigd. Uit de stamcellen groeien nieuwe witte bloedcellen, sterker en gezonder dan die van hemzelf, die bij een terugkeer van de ziekte de kanker cellen hopelijk wél aankunnen.

En dan, na de zomer, wil hij maar weer eens aan het werk. Met zijn stichting, die hij een half jaar geleden oprichtte om een levensreddend bedrag bij elkaar te krijgen, geeft hij nu anderen advies. Hij zamelt geld in om onderzoek mogelijk te maken en andere patiënten te kunnen helpen. 'Als ik niets had gedaan, was ik er nu niet meer geweest.'

Hij heeft vertrouwen in de toekomst. Seattle is een stad van succes, zegt hij. Pearl Jam komt er vandaan en Amazon en Boeing en Microsoft. 'En daar is het niet verkeerd mee afgelopen.' ●

**Een ton met vloeibaar stikstof waarin de bewerkte T-cellen worden vervoerd.**

