

**GENEESKUNDE**

De wonden blijven dicht: genetische zalf biedt patiënten met ernstige huidziekte hoop

Hun huid is zo dun als de vleugels van een vlinder, met continu wonden en blaren tot gevolg. Een nieuwe genetische zalf belooft deze patiënten eindelijk enige verlichting te brengen. En zo zijn er meer vormen van genterapie in opmars.

Ellen de Visser 6 mei 2022, 11:00



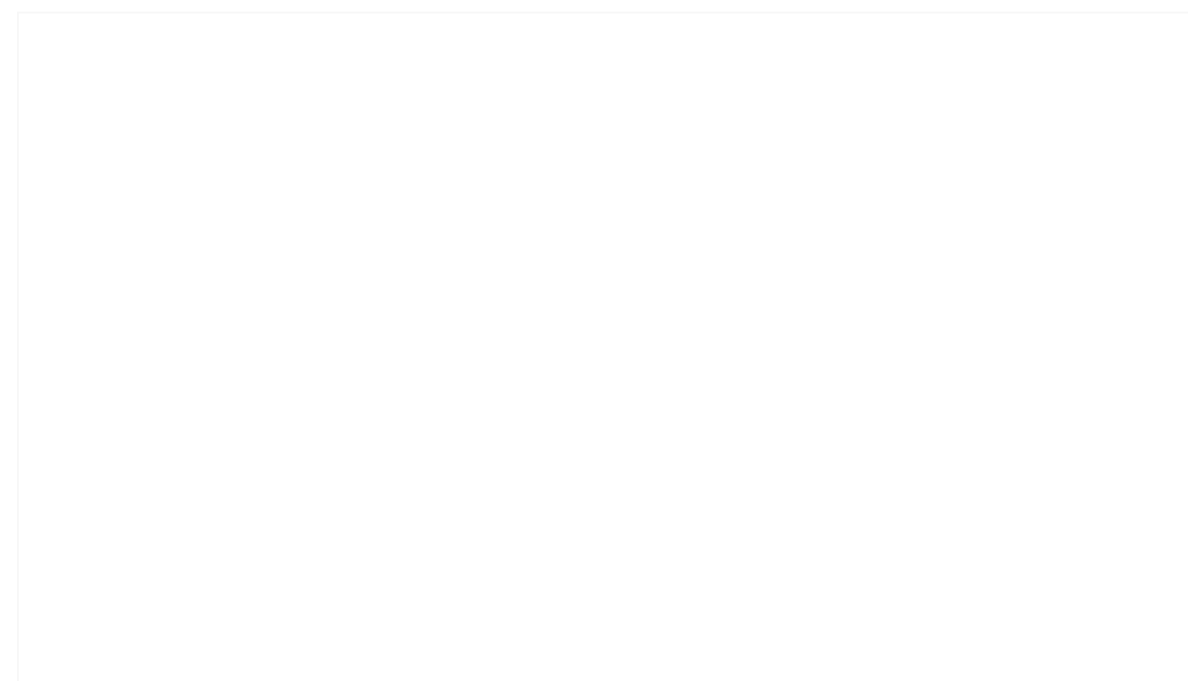
Shivan Hassan wordt elke ochtend anderhalf tot tweeënhalf uur verzorgd door een verpleegkundige. Beeld Sabine Rovers

Shivan was acht maanden oud toen een kinderarts in zijn geboorteplaats Erbil een diagnose stelde met verstrekkende gevolgen.

uitgebreid, ze gingen open, er ontstonden blaren: nee, dit was geen eczeem, wist de in Duitsland opgeleide Koerdische dokter, dit was veel erger. 'Eén ding is zeker', zei hij tegen de ouders van Shivan, 'jullie moeten hier weg.'

Zo vertrokken de ouders van Shivan Hassan in 1993 uit het noorden van Irak via Turkije naar Nederland, op zoek naar medische hulp voor hun zoon. In het Limburgse asielzoekerscentrum kregen ze bezoek van een Groningse dermatoloog die onmiddellijk zag wat er aan de hand was: epidermolysis bullosa (EB), een genetische ziekte waarbij de huid zó fragiel is dat elke aanraking wonden veroorzaakt. 'Jullie toekomst ligt hier', zei hij tegen de ouders van Shivan. Andere asielzoekers hadden die boodschap ook graag te horen gekregen, zegt Shivan, terugblikkend. 'Maar voor mijn ouders was het zwaar. Ze dachten dat er hier een medicijn zou zijn en dat we daarmee konden terugkeren. Opeens werd duidelijk dat ze hier moesten blijven, voor mij.'

Want een medicijn was er niet, wel heel goede zorg. Shivan is nu 29, elke ochtend is een verpleegkundige anderhalf tot tweeënhalve uur bezig om alle plekken op zijn lichaam te behandelen: verband eraf, blaren doorprikken, wonden opnieuw bedekken met steriel materiaal, alles weer inzwachtelen. Infecties liggen constant op de loer, de kans op huidkanker is groot.



Hij blijft er opmerkelijk monter onder. ‘Het is niet makkelijk’, zegt hij, ‘maar ik heb levenslust en ik kan relativieren. Dat maakt het draaglijk.’ Nu zijn rechteroog van nieuw hoornvlies is voorzien, ziet hij opeens zo scherp dat hij wilde afspreken op een plek waar we over heel Amsterdam kunnen kijken. De vingers van zijn linkerhand zijn door de littekens aan elkaar gegroeid, net als een deel van zijn tenen. Maar rechts zijn de vingers operatief uit elkaar gehaald en hoewel ook die zijn ingezwachteld, zet hij met gemak snel een foto van het uitzicht op Instagram.



Dermatoloog Marieke Bolling behandelt patiënten als Shivan Hassan bij het - expertisecentrum voor blaarziekten van het UMCG. Beeld UMCG

Elk kwartaal gaat hij voor controle naar het UMCG in Groningen, naar het expertisecentrum voor blaarziekten, waar een team van vijftien specialisten beschikbaar is, van een plastisch chirurg tot een handtherapeut en een orthopedagoog. Dermatoloog Marieke Bolling, hoofd van dat team, zegt dat zij van alle experts misschien wel het minste kan betekenen voor het beloop van de ziekte. ‘Ik kan advies geven over wondzorg, over het behandelen van infecties en kwaadaardige huidafwijkingen, maar de kwetsbaarheid van de huid valt niet te veranderen.’

Nu komt daar mogelijk verandering in, want er is een nieuw

patiënten als Shivan wél iets te bieden heeft. Wetenschappers van de Amerikaanse Stanford-universiteit hebben samen met een biotechbedrijf een genetische zalf ontwikkeld die na een paar keer smeren de wonden van EB-patiënten sluit. In hun onderzoeksartikel, gepubliceerd in *Nature Medicine*, beschrijven ze de effecten bij negen patiënten, tussen de 10 en de 36 jaar. Van [het vervolgonderzoek](#), bij 31 patiënten, zijn de resultaten al vrijgegeven en ook die zien er gunstig uit. De farmaceut hoopt de zalf binnenkort op de markt te brengen.

Bolling is enthousiast: ‘Dit is de allereerste behandeling waarmee de oorzaak van het probleem wordt bestreden’, zegt ze. De Leidse hoogleraar genoverdracht Rob Hoeben is al net zo lovend en noemt de resultaten ‘vrij spectaculair’, al heeft hij nog wel vragen over de effecten op lange termijn.

‘Een heel nare vorm van de ziekte’

‘De ergste ziekte waar je nog nooit van hebt gehoord’, zo wordt EB door de (internationale) patiëntenverenigingen vaak aangeduid: onbekende aandoening, weinig patiënten, geen behandeling, groot leed. De ziekte kent subtypen en genetische variaties, maar alle patiënten delen dezelfde, erfelijke eigenschap van hun huid, die zo dun is als de vleugels van een vlinder.



Shivan Hassan: 'Het is niet makkelijk, maar ik heb levenslust en ik kan relativeren.' Beeld Sabine Rovers

De nieuwe zalf is bedoeld voor een klein deel van de patiënten die, net als Shivan, recessieve dystrofische EB hebben. In Nederland gaat het

zegt Bolling, waarbij soms niet alleen een groot deel van de huid is aangetast, maar ook de slijmvliezen van onder meer mond en slokdarm, wat eten lastig en pijnlijk maakt. Ook Shivan heeft een PEG-sonde, vertelt hij, waarmee vloeibaar voedsel rechtstreeks naar zijn maag gaat. Aan de constante pijn is hij inmiddels wel gewend, hij kent lotgenoten die dagelijks morfine nodig hebben.

Bij patiënten met recessieve dystrofische EB maken de huidcellen door een genetische fout een bepaald type collageen niet aan, waardoor opper- en lederhuid niet goed aan elkaar plakken. ‘Het hechtdraad tussen die twee huidlagen is een ketting van eiwitten en deze patiënten missen daarin belangrijke schakels’, legt Bolling uit. ‘Zodra er aan de ketting wordt getrokken, en dat gebeurt bij praktisch elke beweging of aanraking, dan breekt die in stukken en ontstaat er een blaas of een wond.’

Een toegevoegd pakketje dna

De genetische zalf die nu is beproefd, bevat deeltjes van een herpesvirus, een virus dat graag de huid infecteert. De deeltjes zijn in het lab ontdaan van hun ziekmakende inhoud (ze kunnen onder andere een koortslip veroorzaken) waarna een pakketje dna is toegevoegd. Nadat de zalf op de wond is gesmeerd, kruipen de virusdeeltjes in de huidcellen waar ze het dna loslaten dat de code bevat voor het ontbrekende collageen.

Het effect is verbluffend, zo laten de studieresultaten in *Nature Medicine* zien. Bij EB-patiënten gaan dankzij de goede wondzorg veel plekken op de huid weliswaar dicht, maar dat is vaak tijdelijk en het is die pijnlijke cyclus van sluiten en almaar weer opengaan die leidt tot littekenvorming. Na drie keer smeren met de genetische zalf gingen de achttien behandelde wonden niet alleen snel dicht maar bleven dat ook, in de onderzoeksperiode van drie maanden. Slechts één plek sloot niet meteen, een wond op de voet waar de patiënt al vijf jaar last van had. Na extra smeren met de zalf kwam dat alsnog goed, na acht maanden was de wond nog steeds dicht.

In het vervolgonderzoek, bij 31 patiënten, was tweederde van de behandelde plekken na een half jaar compleet genezen, tegenover 22



Live



Editie



Best gelezen



Zoeken



Service

dat de huidcellen al snel het ontbrekende collageen begonnen aan te maken.

Van genezing is geen sprake, benadrukt Bolling: het dna-pakketje wordt in de huidcellen gebracht waar het tijdelijk de collageenproductie opstuwt, maar als patiënten stoppen met de zalf is het effect weg. De huid vernieuwt zich elke twee tot drie maanden, dus je moet blijven behandelen, legt hoogleraar Hoeben uit.

Hoeben vraagt zich wel af of het effect op de lange termijn sterk blijft. Het grootste probleem bij genterapie zijn de ontstekingen, de reacties van het lichaam op de vreemde virussen met hun genenpakketjes. De EB-patiënten in de studies hadden daar geen last van, maar bij hen werden maar een paar wonden een paar keer met zalf behandeld. Hoe het ze daarna is vergaan, is onduidelijk. Hoeben: 'Het kan goed zijn dat het immuunsysteem de eerste keer nog overvallen wordt, maar dat na een paar keer smeren de huidcellen waarin die pakketjes dna zijn afgeleverd met een noodgang worden vernietigd. Dat kan de achilleshiel van deze behandeling zijn, dat moet goed worden uitgezocht.'

Genterapie kan misschien de huid wél voor altijd genezen

Hoe eerder met de zalf wordt begonnen, hoe beter de complicaties van de ziekte kunnen worden voorkomen, verwacht dermatoloog Bolling. Voor Shivan zal het nieuwe medicijn zijn leven niet drastisch veranderen, verwacht hij, de vele littekens op zijn huid zijn niet meer te repareren. Behalve dan met een nog experimentele vorm van genterapie, waarbij de huid wél voor altijd lijkt te genezen. Die behandeling werd zeven jaar geleden [voor het eerst succesvol toegepast](#) bij een Syrisch jongetje van 7 jaar, dat ondraaglijke pijn leed vanwege blaren en open wonden over zijn hele lichaam.

Een Italiaanse stamcelbioloog slaagde erin om een stukje van zijn huid in het lab weer gezond te maken door de stamcellen genetisch te corrigeren. Hij veranderde de constructiefout in de fabriek van de huidcellen, legt Hoeben uit, waardoor alle cellen voortaan permanent het belangrijke lijm-eiwit blijven aanmaken. Het stukje huid werd opgekweekt tot een flink oppervlak, waarna dat door Duitse artsen

Shivan hoopt dat er voor hem in de toekomst ook huid-uit-het-lab kan worden gemaakt.

Wereldwijd wordt nu onderzoek gedaan naar die techniek, zegt Bolling, met de kanttekening dat de behandeling ingewikkeld is, loodzwaar en niet voor alle patiënten geschikt. De nieuwe zalf is makkelijker en patiëntvriendelijker. En komt mogelijk voor meer vormen van de ziekte beschikbaar, als het lukt om ook andere genen die bij EB zijn betrokken via een virus in de huid te krijgen.

Wat brengt de toekomst? Het antwoord van Shivan komt snel: geluk. Na onzekere jaren heeft hij nu een hechte vriendengroep, waarmee hij van alles onderneemt. Afgelopen zomer is hij zelfs op vakantie geweest, een verpleegkundige mee voor de dagelijkse verbandwissel. En niemand die hem zielig vindt. Als zijn vrienden hem goedmoedig 'mummie' noemen, lacht hij zelf het hardst.

Zodra ook zijn tweede oog is geopereerd, wil hij rijlessen nemen. 'Het helpt om uit te kijken naar leuke dingen, dat neemt de helft van de pijn weg. Ik zou niet willen ruilen met iemand die gezond is maar ongelukkig.'



Gentherapie in opmars

Zieke cellen gezond maken door het dna te repareren: die techniek is na decennia onderzoek nu zover dat patiënten ervan profiteren. In Nederland worden nu drie genetische medicijnen vergoed, tegen leukemie, tegen de ernstige spierziekte SMA en tegen een erfelijke vorm van blindheid. Dit jaar worden acht nieuwe vormen van gentherapie verwacht, zo blijkt uit [een overzicht van het Zorginstituut](#), waaronder middelen tegen hemofilie A en non-hodgkinlymfoom. De medicijnen zijn allemaal extreem duur. Zolgensma bijvoorbeeld, het middel tegen SMA, kost [een miljoen euro](#) per patiënt. Verweer van de farmaceuten is steevast dat één behandeling volstaat: met reparatie van het genetische defect in de cellen wordt de weg naar genezing ingezet. Het is waar, zegt hoogleraar Hoeben, dat er blinde patiënten zijn die inmiddels weer kunnen zien, maar toch: 'Onbehandelbare ziektes veranderen nu in onbetaalbare ziektes en dat is wrang.' Hij verwacht dat ook de zalf tegen EB een stevig prijskaartje zal hebben.

Lees ook

Zouden wij hun kind willen helpen overlieden? Nooit eerder hadden we zo'n verzoek



Live



Editie



Best gelezen



Zoeken



Service