

ERNSTIG ZIEKE PATIËNTEN BREKEN SPIEREN AF OM AAN EIWITTEN TE KOMEN

Goed gevoed onder het mes

Patiënten die geope-reerd moeten worden hebben een veel betere overlevingskans als ze de juiste voeding krijgen. **Mariël Croon**

HET IS ONGELOOFLIJK maar waar, zegt hoogleraar experimentele chirurgie Paul van Leeuwen van het vu Medisch Centrum. Dat één enkel aminozuur, arginine, dat rond de operatie wordt toegevoegd aan de voeding van kankerpatiënten, een grote invloed heeft op hun overlevingskans. Het is al meer dan tien jaar geleden dat een promovenda van Van Leeuwen in samenwerking met de voedingsindustrie begon aan een onderzoek naar patiënten bij wie een kwaadaardige tumor werd weggehaald in het hoofd-halsgebied. Er werden alleen patiënten toegelaten die ondervoed waren – wat vaak het geval is bij kankerpatiënten. Het lot bepaalde of ze rond de operatie standaard sondevoeding kregen, of voeding die was verrijkt met arginine. Inmiddels zijn er tien jaar verstreken. De gemiddelde overleving van de kankerpatiënten is 77 maanden in de argininegroep en maar 29 maanden in de controlegroep. Een opzienbarend resultaat. Een andere promovenda van Van Leeuwen presenteerde dit onderzoek in maart dit jaar aan de beroepsvereniging van gastro-entelogen en kreeg daarvoor de Astra Zeneca Gastro Enterology Student Award. “Het is nog maar één studie dus voorzichtigheid blijft geboden”, zegt Van Leeuwen, “maar als deze resultaten door meer onderzoeken worden bevestigd, zal dat een grote ommekeer geven in de kankerchirurgie.”

Paul van Leeuwen
‘Veel mensen zijn ondervoed in ziekenhuis’

Voeding, met name rond de operatie, is de rode draad in Van Leeuwens wetenschappelijke carrière. Hij kreeg diverse prijzen voor zijn werk, naast een *visiting professorship* aan de Parijse Universiteit Descartes en aan Harvard University in Cambridge, Massachusetts. “Het leven na de operatie kan en moet beter”, zegt hij. “De operatietechnieken zijn al optimaal, daar valt weinig aan te verbeteren. Maar er valt veel winst te behalen door de patiënt in betere conditie te brengen zodat hij de operatie goed doorstaat. Een chirurg heeft alleen bestaansrecht als het reparatiemechanisme van de patiënt intact is en de patiënt genezen en zonder complicaties het ziekenhuis verlaat. Daarvoor moet het immuunsysteem goed werken, de patiënt moet goed gevoed zijn en reserves hebben.”

STRESSRESPONS Een operatie, legt Van Leeuwen uit, veroorzaakt bij de patiënt een zogenaamde metabole stressrespons. Dat wil zeggen dat het lichaam in verhoogde mate eiwitten gaat afbreken tot aminozuren. Deze snelle eiwitomzetting of *protein turnover* is nodig om bouwstoffen te leveren voor de wondgenezing en voor het immuunsysteem, dat onder meer antistoffen en witte bloedcellen moet vormen. Het immuunsysteem gebruikt daartoe vooral het aminozuur glutamine. In het verleden toonde de groep van Van Leeuwen al aan dat voeding ver-

rijkt met glutamine het aantal complicaties bij ernstig zieken drastisch terugbracht. Dat onderzoek werd gepubliceerd in het medische tijdschrift *The Lancet*. Van Leeuwen: “Patiënten die goed gevoed zijn, voldoende spieren hebben en snel eiwit kunnen mobiliseren, zullen met de minste complicaties door de operatie heen komen. Dat zijn de overlevers. Spieren dienen als eiwitreserve in tijden van infecties en herstel.” Ernstig zieke patiënten zijn vaak on-dervoed, ze breken hun spieren af om aan hun enorme eiwitbehoefte te voldoen. Rond de operatie treedt er vaak een tekort op aan het aminozuur glutamine. En omdat glutamine de grondstof is voor arginine, ontstaat er ook een argininetekort. “Dat leidt weer tot een tekort aan stikstofmo-

noxide, No”, vertelt Van Leeuwen. “No regelt de doorbloeding van de organen. Het bevordert bovendien de eliminatie van jonge kankercellen en, als dat mechanisme faalt, ook de apoptose, de georganiseerde celdood van kwaadaardige cellen.”

TUMOR De hypothese die de opzienbarende overleving van kankerpatiënten door arginine mogelijk verklaart is dat *dormant cells*, ‘slappende’ kankercellen, tijdens de operatie worden verspreid. Het immuunsysteem, dat tijdens de operatie minder goed werkt, is op dat moment slecht in staat deze te elimineren waardoor de jonge kankercellen opnieuw kunnen uitgroeien tot een tumor. Tenzij extra arginine zorgt voor extra No. Dan zorgt de No dat de jonge kankercellen vernietigd worden. Bovendien stimuleert de arginine de ontwikkeling van T-cellen, die de tumorellen kunnen doden.

“Maar het luistert nauw”, zegt Van Leeuwen. “Wanneer de kankercellen eenmaal tot een tumor zijn uitgegroeid, verhoogt extra arginine juist de No-productie en daarmee de sterftkans. No bevordert dan de doordoen. No is de tumorgroei. Het lijkt alsof het mechanisme langzaam duidelijk wordt. Zo werken de zogenaamde angiogenesremmers in combinatie met chemotherapie goed bij dikke darmkanker. Angiogene-

seremmers remmen de No-productie.” Net als voor de eiwitstofwisseling is ook voor de suikerstofwisseling de fijne afstemming van levensbelang voor patiënten. Verpleegkundigen weten dat vaak uit ervaring. Toen Van Leeuwens dochter werd opgenomen in zijn eigen ziekenhuis, ontdekte hij dat de kinderen ‘s ochtends vroeg werden gewekt voor een glaasje roos-vice en daarna verder slapen. “Anders breken ze de tent af”, was de verklaring. De lever heeft voor acht uur brandstof in de vorm van glycoeen. Als dat op is, gaat het lichaam stresshormonen aanmaken om eiwit om te zetten in brandstof. Die stresshormonen maken patiënten onrustig en angstig.

NUCHTER Van Leeuwen had al eerder de zegeningen van ‘s lands beroemdste vruchtenlimonade ontdekt. In Nederland worden patiënten van oudsher vanaf de avond voor de operatie nuchter gehouden, uit angst dat er tijdens de narcose maaginhoud in de longen komt, en ook na de operatie mag een patiënt niet meteen eten uit angst voor een darmafsluiting. Een paar jaar geleden begon de afdeling Diëtetiek in samenwerking met Van Leeuwen een onderzoek waarbij patiënten voor de operatie roosvice kregen of een ander zoet drankje. De controlegroep werd, zo-

als gebruikelijk voor operaties, nuchter gehouden. Bij de patiënten die een suikerdrankje hadden gehad, bleef de afweerfunctie rond de operatie intact. Nuchtere patiënten hadden een verminderde afweer, waren angstiger en voelden zich slechter. Meer dan vier tot zes uur vasten voor de operatie is schadelijk voor patiënten, stelt Van Leeuwen. En limonade mag zelfs tot twee uur voor de operatie genuttigd worden. Als een patiënt nuchter wordt gehouden en de operatie wordt uitgesteld, wat vaak voorkomt, kan het vasten wel tweemaal de dag duren. Het maakt patiënten ongevoelig voor insuline waardoor de glucose zich ophoopt in het bloed maar niet de cel in kan: een (tijdelijke) vorm van diabetes die leidt tot een verminderde afweer, stress en angst. Of er door het nuchterbeleid in Nederland operatiepatiënten doodgaan? “Dat weten we niet”, zegt Van Leeuwen, “maar het gebeurt nog veel vaak en verhoogt de kans op soms ernstige complicaties na de operaties. No is leven.”

Er is veel onderzoek verricht naar chemotherapie bij kanker. En nu komt u met zoets basaal als specifieke voeding.
“Voeding is lang onderbelicht geweest. Er wordt minder geld mee verdiend dan met chemotherapie. Het is ook een kwestie van geloof. Lang ge-

loofden artsen, en dat was ingegeven door de industrie, dat bij kanker vooral chemotherapie belangrijk was. Dat heeft te maken met het technologisch denken van artsen en van de industrie, chemotherapie heeft een ‘aura’ gekregen. Bij sommige ziekten, zoals Hodgkin, is dat terecht, maar er zijn ook ziekten waarbij chemo het leven maar weinig verlengt en veel bijwerkingen geeft. “Inmiddels ziet men dat de chirurg toch belangrijk is bij de genezing. Als een tumor operabel is, is de chirurg feitelijk de enige die cureert. En langzamerhand ontdekken we de rol van voeding. Wetenschappelijk onderzoek naar de rol van voeding is moeilijk gefinancierd te krijgen omdat de uitkomst onzeker is. Maar juist van voeding is winst te verwachten: een langere levensverwachting en minder complicaties na de operatie, vooral bij oudere patiënten. “In de vs wordt in de topklinieken voeding heel belangrijk gevonden. Hier ben ik een vreemde eend in de bijt, hoewel dat langzaam begint te veranderen.”

Wat zouden artsen hier kunnen doen?
“Artsen moeten veel meer oog hebben voor de voorbereiding van operatiepatiënten. Wanneer patiënten in een maand tijd 5 procent gewicht hebben verloren, of 10 procent in een halfjaar, kun je van ondervoeding spreken. Dan moeten ze een tot twee weken van tevoren beginnen met het drinken van speciale pakjes eiwitdrank van de apotheek. Daar moeten ze na de operatie mee doorgaan. “Een patiënt van 21 die een ongeluk heeft gehad, sleep je wel door de operatie heen maar een oude, zieke of ondervoede patiënt niet. Die repareert zichzelf niet. Die krijgt een hartinfarct of een longontsteking of een wondinfectie. En er zijn te veel mensen ondervoed in een ziekenhuis. Het aantal complicaties kan drastisch omhoog als je rond de operatie goed voedt.”

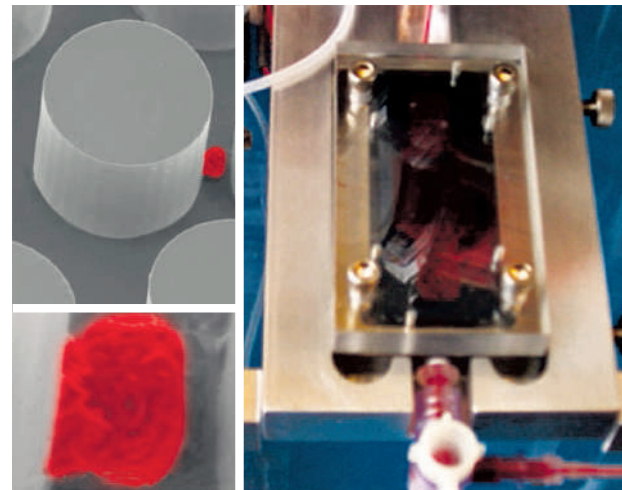
U zegt dit in een tijd dat overgewicht een groter probleem is dan ondervoeding. Wat is het beleid bij deze groep patiënten?
“Ook deze groep moet bijgevoed worden. Mensen met overgewicht hebben vaak een tekort aan eiwitten en mineralen. Ze hebben te veel vet en relatief te weinig spieren. Dikke mensen vertonen niet de juiste stressrespons rond de operatie. Maar we moeten nog onderzoeken hoe we deze groep het beste kunnen behalen.”

Wat kunnen ‘gewone’ mensen doen om in een betere conditie te komen?
“We worden als mens zo oud doormet veel energie stoppen in ons reparatiemechanisme: te vervangen voortdurend de aminozuren in de eiwitten waaruit we bestaan. Voor een sterk gestel en een gezond immuunsysteem is een hoge eiwitomzetting belangrijk. Daar kun je zelf veel aan bijdragen. Door gezond en eiwitrijk te eten, daarnaast om de week extra magnesium en selenium te nemen en dagelijks vitamine C en visolie. “Magnesium reguleert de bloeddruk en helpt tegen hartritmestoornissen. Vitamine C vermindert het aantal herseninfarcten bij ouderen. Selenium werkt preventief tegen bepaalde vormen van borst- en prostaatkanker. Het is nodig voor de productie van glutathion, een sterk anti-oxidant dat vrije radicalen vangt en daarmee wellicht kanker voorkomt. “Naast eiwitrijke voeding is sporten belangrijk, om spieren te kweken die als eiwitreserve dienen voor herstel in perioden van ziekte. En we zouden minder koortsverlagende middelen moeten nemen, koorts is goed voor het immuunsysteem. Het draait allemaal om de *protein turnover*. Wat je nu eet, zie je over negen maanden in de spiegel – in die periode zijn we geheel vernieuwd.”

Chip helpt bij diagnose van kankerpatiënten

Een met kleverige antilichamen beplakte silicium chip kan uit langstromend bloed tumorcellen oppikken. Daarmee kan worden bepaald of het zin heeft patiënten met uitgezaaide longkanker medicijnen te geven (*New England Journal of Medicine* online, 2 juli). Het is voor het eerst dat longkankerpatiënten zicht hebben op een op het individu toegeseden behandeling. De overlevingskansen van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom, de meest voorkomende vorm van longkanker, zijn gering. Een groot obstakel bij het bepalen van de

beste behandeling én bij het wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe medicijnen, is het verkrijgen van tumorweefsel. Er moet in de long worden geprikt met een dikke naald, met grote kans op een klaplong. De chip omzeilt dit probleem door kankercellen die losgekomen zijn van de tumor en in het bloed rondrijven, te isoleren. Op de chip bevinden zich antilichamen die een bepaalde stof op de buitenkant van kankercellen herkennen: epitheelcel adhesie molecuul. De onderzoekers namen enkele milliliters bloed af en lieten het kunstmatig langs de chip stromen. De antilichamen plakten aan de zeldzame kankercellen en niet aan de miljarden gezonde bloedcellen. Het principe werkt ook bij uitgezaaide



prostaat-, alvleesklier-, borst- en darmkanker. Voor longkankerpatiënten is het dankzij de chip voor het eerst mogelijk om zonder gevaar tumorcellen voor, tijdens en na behandeling af te nemen en moleculair te analyseren.

Kankercellen blijven plakken aan een chip met antilichamen. Gezonde cellen niet.

• FOTO NATURE

De onderzoekers keken naar mutaties in de epidermaal growth factor receptor (EGFR).

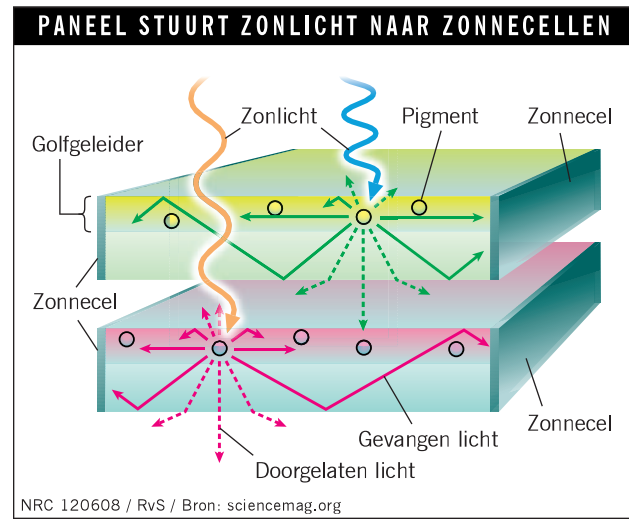
EGFR-mutaties komen voor bij gemiddeld 10 procent van de longkankerpatiënten. Deze mensen reageren goed op medicijnen die de receptor blokkeren: tyrosine kinase inhibitoren. Helaas worden veel patiënten binnen een jaar resistent tegen het middel en krijgen een terugval. De receptor blijkt dan vaak een nieuwe mutatie verworven te hebben, T790M. Er is een tweede generatie tyrosine kinase inhibitoren in ontwikkeling, die werken ook bij patiënten met T790M-mutaties. Volgens de onderzoekers kan de chip na verdere ontwikkeling patiënten selecteren die baat hebben bij tyrosine kinase inhibitoren en bepalen of ze de eerste dan wel tweede generatie van het middel moeten krijgen. **Berber Rouwé**

Oranje raampje heeft zonnecel in de 'kozijnen'

Zonlicht bundelen op een zonnecel kan niet alleen met parabolische spiegels, maar ook met een één of twee platte panelen die niet bewegen. Als deze technologie verder wordt uitgewerkt, kunnen ramen gemaakt worden waarin het invallende licht wordt getransporteerd naar zonnecellen in de kozijnen eromheen. Wetenschappers van het Massachusetts Institute of Technology maakten millimetersdikke plaatjes met kleurstoffen die zonlicht absorberen en het licht op een andere golflengte uitzenden (*Science*, 11 juli). Dit uitgezonden licht wordt gevangen in het paneel, een zogeheten golfgeleider. Dat is interessant, omdat het

zonlicht dan wordt ingevangen met een groot en relatief goedkoop te fabriceren oppervlak. Er zijn dan minder dure zonnecellen nodig. De Amerikanen halen een rendement van 6,8 procent, dank-

zij betere kleurstoffen, maar ook omdat ze dure en efficiëntere zonnecellen toepassen. In Nederland werkt het Eindhoven bedrijf Maxxun aan een vergelijkbare technologie met goedkopere zonnecellen en



NRC 120608 / RvS / Bron: sciencemag.org

Koraalriffen worden ernstig bedreigd

Ruim tweehonderd koraal-soorten die in de westelijke Stille Oceaan en het Caraïbisch gebied voorkomen, blijken zo ernstig bedreigd dat ze op de rode lijst van de International Union for Conservation of Nature (IUCN) terecht komen. De lijst wordt een keer per jaar in het wetenschappelijk tijdschrift *Science* gepubliceerd en is de belangrijkste inventaris van bedreigde diersoorten en plantensoorten.

Het is de eerste keer dat er een wereldwijd onderzoek is gedaan naar de leefomstandig-

heden van koraalsoorten. Een internationaal team van meer dan veertig experts heeft 845 koraalsoorten onderzocht (*Science Express*, 10 juli). Daaruit blijkt dat het aantal bedreigde koraalsoorten tien keer groter is dan werd aangenomen. Op de rode lijst stonden 21 bedreigde koraalsoorten; dat worden er nu 230. Het gaat om de koralen die verantwoordelijk zijn voor het bouwen van riffen. Die riffen vormen de basis van een rijk ecosysteem. De koraalsoorten delen hun huisvesting met zogeheten zooxanthellae. Dit zijn algen, die op hun beurt voedsel voor vissen en de koralen zelf. De koralen en de algen leven

in symbiose. Maar door de opwarming van de aarde en van de zee raken de koralen van slag. Zij stoten de algen uit die voor de prachtige kleuren van de koralen zorgen. Na het verbleken sterven koralen vaak. Een andere bedreiging is dat door klimaatverandering de zee langzaam aan verzuurt. Daardoor is het voor de nog levende koralen moeilijker om nieuwe ‘bomen’ of ‘skeletten’ van kalk te bouwen. De koralen worden ook nog bedreigd door overbevissing, koraalroof en het hoge tempo van ontwikkeling aan de kust

• **Zeesterren op een gezond rif in de westelijke Stille Oceaan.** FOTO SCIENCE

Enkel virusgen verantwoordelijk voor koortslip

Hoe één enkel virusgen maakt dat iemand die eenmaal een koortslip heeft opgelopen, levenslang besmet blijft, is ontdekt door Amerikaanse onderzoekers (*Nature*, 3 juli). Wie geïnfecteerd is met het herpes simplexvirus, de verwekker van een koortslip, komt er nooit meer vanaf. Als de koortslip is genezen, blijft het virus latent aanwezig in een tak van de aangezichts-zenuw. Als de drager verbrandt in de zon of een verminderde weerstand of koorts heeft, kan

het virus ineens de kop opsteken en keert de koortslip terug. Bekend was al dat in een latent koortslipvirus een gen actief is

dat niet voor een eiwit codeert. Het gen wordt wel afgelezen, maar het RNA-molecuul dat dan ontstaat is instabiel en valt snel uit elkaar.



Nu blijkt dat de brokstukken, zogeheten micro-RNA's, interessanter zijn dan het eigenlijke genproduct. Deze micro-RNA's blokkeren de vorming van de eiwitten die het virus in zijn actieve vorm nodig heeft, ontdekten de Amerikanen. De micro-RNA's doen dat op een hoogst ongebruikelijke manier. Normaal hechten micro-RNA's zich aan DNA en verhandelen zo dat genen worden afgelezen. De micro-RNA's van herpes simplex binden echter aan messenger-RNA's. Wanneer het latente virus ‘gewekt’ wordt (bijvoorbeeld door koorts)

• **Koortslip.** FOTO KLAAS FOPMA/HH

balans. Deze problemen waren al bekend, maar pas nu is het effect op soorten wereldwijd onderzocht.

Hilde van Halm



nen zo veel messengers produceren dat de aanwezige micro-RNA's dat niet meer kunnen bijhouden. De rem schiet los. Mogelijk werkt dit bij andere herpesvirussen ook zo. Ook de herpesvirussen die waterpokken, gordelroos, genitale herpes en de ziekte van Pfeiffer veroorzaken, blijven na een infectie levenslang latent aanwezig.

De onderzoekers testen nu een middel dat de micro-RNA's bindt. Latent virus wordt dan weer tot leven gewekt en wordt daarmee gevoelig voor antivirale geneesmiddelen. Zo kunnen dragers mogelijk definitief van een koortslip verlost worden. **Huip Dassen**