

rologen noodzakelijk, hetgeen door het huidige stramien van de Richtlijnen Wet Ziekenhuisvoorzieningen op z'n zachtst gezegd ernstig bemoeilijkt wordt. Nu reeds is het aantal gastro-enterologen bij gebruik van de norm van 1 functie-eenheid per 592.000 inwoners ouder dan 15 jaar reeds bijna 25% boven het toegestane aantal gelegen. Bij deze norm kunnen vele kanttekeningen geplaatst worden. Dit blijkt ook uit een onlangs verschenen rapport over de gastro-enterologie.¹⁰ Zo is bij de opstelling van de norm geen rekening gehouden met de ongelijkmatige verdeling van de erkende gastro-enterologen over het land, is nauwelijks rekening gehouden met de grote verwevenheid met de inwendige geneeskunde en is op geen enkele wijze rekening gehouden met toekomstige medische ontwikkelingen, laat staan dat er sprake is van een reële behoefte.

In dit licht zal het duidelijk zijn dat het voor het specialisme 'gastro-enterologie' van het grootste belang is om tot een goede profilering van het vakgebied – en dan met name in relatie tot dat van de inwendige geneeskunde – te komen. Vragen omtrent de problematiek van de taakafbakening moeten daarbij wederzijds niet ontweken worden. Hier ligt een belangrijke taak voor de wetenschappelijke verenigingen.

Ten slotte hebben ook de diverse patiëntenorganisaties op dit terrein belang bij deze ontwikkeling. Het gemeenschappelijke doel is immers te komen tot een

betere aanpak van de problemen van mensen met ziekten van het spijsverteringsstelsel.

LITERATUUR

- ¹ De Nederlandse Lever Darm Stichting. Spijsverteringsziekten. Ernst & omvang. Breukelen: De Nederlandse Lever Darm Stichting, 1991.
- ² Centraal Bureau voor de Statistiek. Maandberichten Gezondheidsstatistiek. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1981-1989.
- ³ Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG). Landelijke Medische Registratie – jaarboeken. Utrecht: SIG, 1981-1989.
- ⁴ Vink LPHJ. Het ontstaan en de geschiedenis van de Specialisten Registratie Commissie. Utrecht: Specialisten Registratie Commissie, 1985.
- ⁵ Statistiek geneeskundigen. Den Haag: ministerie voor Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, 1989.
- ⁶ Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG). Landelijke medische registratie, 1982. Utrecht: SIG, 1982.
- ⁷ Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG). Landelijke medische registratie, 1989. Utrecht: SIG, 1989.
- ⁸ Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG). Classificatie van ziekten. Utrecht: SIG, 1980.
- ⁹ Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg (SIG). Regio-Atlas. Utrecht: SIG, 1983 en 1986.
- ¹⁰ Nationale Ziekenhuisraad (NZR)/Nationaal Ziekenhuisinstituut (NZI). Gastro-enterologie (maag-darm-leverziekten). Basis- of superspecialisme? Utrecht: NZR/NZI, 1991.

Aanvaard op 23 september 1991

De ziekte van Gaucher; nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van lysosomale stapelingsziekten

C.E.M. HOLLAK, J.M.F.G. AERTS EN R. GOUDSMIT*

De ziekte van Gaucher is de meest voorkomende lysosomale stapelingsziekte. Deze autosomaal recessief erfelijke ziekte ontstaat als gevolg van een verminderde activiteit van het lysosomale enzym glucocerebrosidase.¹ Hierdoor ontstaat accumulatie van het glycosfingolipide glucosylceramide, ook glucocerebroside genoemd, in de lysosomen van macrofagen. Glucosylceramide is een natuurlijk tussenproduct in de afbraak van gangliosiden en globosiden (gangliosiden en globosiden zijn normale membraancomponenten van onder meer bloedcellen). De afbraak van deze complexe glycosfingolipiden vindt plaats in de lysosomen. Vooral in macrofagen is dit kwantitatief een belangrijk proces vanwege de aanzienlijke aanvoer van membraanmateriaal afkomstig uit de

'turnover' van bloedcellen. Tijdens de lysosomale afbraak worden stapsgewijs de aangehechte suikers van de complexe glycosfingolipiden afgesplitst, waarbij uiteindelijk glucosylceramide ontstaat. Lysosomen van alle bestudeerde celtypen bevatten het enzym glucocerebrosidase, een hydrolase dat de splitsing van glucosylceramide tot glucose en ceramide katalyseert. Het gevormde ceramide wordt vervolgens gemetaboliseerd tot vetzuur en sfinosine, waarna deze hydrofobe producten evenals de vrijgemaakte suikers het lysosoom verlaten voor hergebruik door de cel.

Bij patiënten met de ziekte van Gaucher kunnen in het beenmerg de karakteristieke met glucocerebroside beladen macrofagen, de Gaucher-cellen, gevonden worden. De diagnose wordt definitief gesteld door meting van de verminderde glucocerebrosidase-activiteit, die op eenvoudige en betrouwbare wijze aangetoond kan worden in celextracten (leukocyten, huidfibroblasten)² of urine.³ Met behulp van deze enzymactiviteitsbepalingen kan dragerschap in een aantal gevallen niet met zekerheid worden uitgesloten. Het enzym glucocerebrosidase is een

*Mede namens de Gaucher Vereniging Nederland.

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Afd. Interne Geneeskunde: mw. C.E.M. Hollak, assistent-geneeskundige; prof. dr. R. Goudsmit, internist-hematoloog. Laboratorium voor Biochemie: dr. J.M.F.G. Aerts, biochemicus. Correspondentie-adres: mw. C.E.M. Hollak.

van de meest bestudeerde lysosomale hydrolasen. De laatste jaren is dan ook veel over het gen en de eiwit-samenstelling van het enzym bekend geworden.

De ziekte kent verschillende verschijningsvormen. Type 1, de niet-neuropathische vorm, komt het meest voor. Infiltratie van lever, milt en beenmerg door Gaucher-cellen treedt bij deze vorm op. Hoewel dit type wereldwijd voorkomt, wordt een grotere prevalentie onder de Asjkenazische joodse bevolking gevonden. Bij de typen 2 en 3 is ook het centrale zenuwstelsel betrokken. Deze vormen zijn uiterst zeldzaam en worden gecompliceerd door een bij jonge patiënten snel fataal (type 2) of geleidelijk progressief (type 3) verlopende neurologische stoornis.

In Nederland zijn er naar schatting 100-150 Gaucher-patiënten (type 1). Het klinisch beeld van de type-1-patiënt kenmerkt zich meestal door een hepatosplenomegalie gepaard gaande met pancytopenie en botafwijkingen.⁴ Er is echter een grote variabiliteit in klinische expressie. Op de kinderleeftijd kunnen zich al ernstige manifestaties voordoen, maar een geheel asymptomatisch beloop kan eveneens optreden. Meestal ontstaan er klachten op de volwassen leeftijd. De initiële symptomen bestaan over het algemeen uit een pijnloze splenomegalie gepaard gaande met pancytopenie. Indien in milde vorm aanwezig kunnen deze verschijnselen jaren onopgemerkt blijven. Hepatomegalie treedt meestal pas later op. In het verloop van de ziekte kunnen de hepaten vooral de splenomegalie enorm toenemen, waarbij de milt soms tot in het kleine bekken reikt. Miltinfarcten komen hierbij regelmatig voor. Ook de anemie en trombocytopenie kunnen klachten gaan veroorzaken. Degeneratieve botafwijkingen bepalen een belangrijk deel van de morbiditeit. Ook hierin is een grote spreiding wat betreft ernst en uitgebreidheid. Veel patiënten maken periodes van botpijnen door, maar ook aseptische botnecrose van met name de femurkop, pathologische fracturen en osteomyelitis kunnen voorkomen en maken chirurgisch ingrijpen soms noodzakelijk. Ondanks al deze complicaties is de levensverwachting van een type-1-Gaucher-patiënt normaal.

De behandeling van de ziekte van Gaucher bestond tot voor kort meestal uit niet veel meer dan het bestrijden van de complicaties. Splenectomie, soms partieel, orthopedische interventies en adequate pijnbestrijding kunnen soms belangrijke verlichting van symptomen geven. Op een aantal manieren is getracht het oorzakelijke enzymdefect te behandelen. Transplantaties van milt en nier zijn weinig succesvol gebleken.^{5,6} Met beenmergtransplantatie zijn incidenteel goede resultaten bereikt,⁷ maar de ernstige complicaties van deze ingreep en de beperkte ervaring op dit gebied maken dat grote terughoudendheid voorlopig geboden is.⁸

De beschikbaarheid van cDNA en genomisch DNA voor het humane glucocerebrosidase heeft onderzoek gestimuleerd naar de mogelijkheid van gentherapie bij de ziekte van Gaucher. Transfer van het humane gen met behulp van een retrovirale vector naar hematopoëtische stamcellen wordt met een muizenmodel bestudeerd.⁹ Een groot aantal obstakels dient nog overwonnen te

worden voordat een dergelijke therapie werkelijk bij patiënten toegepast kan worden.

Sinds de jaren zeventig is toediening van het enzym glucocerebrosidase aan Gaucher-patiënten als therapie overwogen en bestudeerd door Brady en medewerkers.^{10,11} Reeds in het begin van de jaren tachtig was door Barranger en Brady waargenomen dat intraveneuze toediening van gezuiverd placentair glucocerebrosidase weinig effectief was, omdat het voornamelijk door hepatocyten werd opgenomen.¹² De oorzaak hiervan is de aanwezigheid van eindstandige galactoseresiduen in het enzym, waardoor zeer gemakkelijk de via een (asialoglycoproteïne)receptor verlopende opname door hepatocyten kan plaatsvinden. Door Barranger en medewerkers werd de suikerketensamenstelling van het placentaire glucocerebrosidase gewijzigd: behandeling van het enzym met neuraminidase, galactosidase en hexosaminidase resulteerde in een enzym met suikerketens die eindstandige mannoseresiduen bevatten.¹³ De vooral op macrofagen aanwezige mannoreceptor maakt vervolgens een veel selectievere opname van het enzym door de macrofagen mogelijk.

Zeer recentelijk is door Barton en medewerkers succesvolle intraveneuze behandeling van type-1-Gaucher-patiënten met dit gemodificeerde glucocerebrosidase (Ceredase, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, V.S.) gerapporteerd.¹⁴ Bij alle patiënten werd een gunstige reactie op de therapie vastgesteld. Het eerste resultaat, een stijging van het hemoglobinegehalte, trad na 3 tot 4 maanden therapie op, later gevolgd door een stijging van het aantal trombocyten en een reductie van milt- en levervolume. Hoewel subjectief de botpijnen verminderden, waren er slechts bij enkele patiënten (geringe) verbeteringen van het skelet röntgenologisch aantoonbaar na 6 maanden behandeling. Vergelijkbare positieve resultaten zijn verkregen door andere onderzoekers in de V.S.,¹⁵ en zeer onlangs is goedkeuring door de Food and Drug Administration verkregen voor de toepassing van Ceredase bij de behandeling van type-1-Gaucher-patiënten. Onderzoeken naar optimale dosering en doseringsintervallen zijn nu gestart.

In Nederland wordt in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam Ceredase sinds kort in onderzoeksverband toegediend. De aandacht gaat hierbij in het bijzonder uit naar de effectiviteit van de therapie bij een relatief lage dosering en een hoge frequentie van toediening. Een niet onaanzienlijk nadeel van de therapie is dat het enzym intraveneus moet worden gegeven, hetgeen voor de patiënten uiteraard een belasting is. Bovendien is het enzym nu nog zeer kostbaar, gezien de grote hoeveelheden placentamateriaal die nodig zijn voor het verkrijgen van kleine hoeveelheden glucocerebrosidase. Onderzoek om het enzym met behulp van recombinant-DNA-technieken te produceren is nu in gang en verwacht wordt dat het op deze wijze verkregen enzym binnen afzienbare tijd beschikbaar zal komen voor gebruik.

Het lijkt voor de hand te liggen dat bij patiënten zonder symptomen een behandeling met het enzym complicaties van de ziekte zal kunnen voorkómen. Indien er met de

therapie goede resultaten in ons land worden verkregen, zal het streven dan ook zijn om in de toekomst in Nederland vrijwel alle type-1-patiënten te gaan behandelen.

Enzymvervanging als behandeling van lysosomale stofwisselingsziekten is het allereerst bij de ziekte van Gaucher succesvol toegepast. Het lijkt aannemelijk dat andere lysosomale stapelingsziekten eveneens op deze wijze benaderd kunnen gaan worden.

LITERATUUR

- ¹ Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221-5.
- ² Daniels LB, Glew RH. β -glucosidase assays in the diagnosis of Gaucher's disease. *Clin Chem* 1982; 28: 569-77.
- ³ Aerts JMF, Donker Koopman WE, Koot M, Barranger JA, Tager JM, Schram AW. Deficient activity of glucocerebrosidase in urine from patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 1986; 158: 155-64.
- ⁴ Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, Raghavan SS, Topol J, Sullivan JL. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comments on type 2 patients. In: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA, eds. *Gaucher disease: a century of delineation and research*. New York: Alan R Liss, 1982: 1-30.
- ⁵ Groth CG, Hagenfeldt L, Dreborg S, et al. Splenic transplantation in a case of Gaucher's disease. *Lancet* 1971; i: 1260-4.
- ⁶ Desnick SJ, Desnick RJ, Brady RO, et al. Renal transplantation in type 2 Gaucher's disease. *Birth Defects* 1973; 9: 109-19.

- ⁷ Erikson A, Groth CG, Mannson JE, Percy A, Ringdan O, Svennerholm L. Clinical and biochemical outcome of marrow transplantation for Gaucher disease of the Norrbottnian type. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 680-5.
- ⁸ Rapoport JM, Barranger JA, Ginns EI. Bone marrow transplantation in Gaucher disease. *Birth Defects* 1986; 22: 101-9.
- ⁹ Barranger JA, Ginns EI. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989: 1677-98.
- ¹⁰ Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous administration of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1913-6.
- ¹¹ Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekabab AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1974; 291: 989-93.
- ¹² Furbish FS, Steer CJ, Barranger JA, Jones EA, Brady RO. The uptake of native and desialylated glucocerebrosidase by rat hepatocytes and Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 81: 1047-53.
- ¹³ Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. *Biochem Biophys Acta* 1981; 673: 425-34.
- ¹⁴ Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: effectiveness of macrophage-targeted glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-70.
- ¹⁵ Beutler E, Saven A, Garver P, Dawson A. Enzyme replacement therapy in Gaucher disease. Abstract. *Blood* 1990; 10 (suppl 1): 177a.

Aanvaard op 12 augustus 1991

Capita selecta

Celbiologie in medisch perspectief. VI. Energievoorziening van de cel

A.J.J. MEIJER EN C.J.F. VAN NOORDEN

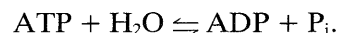
VI.1. INLEIDING

Voor het in leven houden van de cel is energie nodig. In de cel fungeert adenosine-trifosfaat (ATP) als de voornaamste trait d'union tussen energieproducerende en -verbruikende reacties. Dit wordt geïllustreerd in figuur VI.1, die de zogenaamde ATP-cyclus weergeeft. Afbraak (katabolisme) van macromoleculaire stoffen in ons voedsel (koolhydraten, vetten, eiwitten) door middel van oxidatie levert het ATP nodig om energievragende processen (anabolisme) te kunnen drijven. In rust wordt ongeveer 50% van de oxidatie-energie gebruikt om ATP te produceren. De rest komt vrij als warmte.

In dit hoofdstuk zullen wij ingaan op de mechanismen waarvan de levende cel zich bedient om in zijn energie-

De reeds verschenen artikelen uit deze serie zijn gepubliceerd op bl. 1626, 1627, 1725, 1835, 1951 en 2064.

behoefte te voorzien. Teneinde iets te begrijpen van de wijze waarop energieproducerende reacties energievragende reacties kunnen drijven, is het noodzakelijk een enkel woord te wijden aan de energieveranderingen die chemische omzettingen vergezellen. Als voorbeeld beschouwen wij de hydrolyse van ATP:



De verandering in energie bij constante temperatuur en druk, de zgn. verandering in vrije energie (ΔG), die deze reactie vergezelt, is vastgelegd in de formule:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

E.C. Slater Instituut voor Biochemisch Onderzoek: dr. A.J. Meijer.
Laboratorium voor Celbiologie en Histologie: dr. C.J.F. van Noorden.
Correspondentie-adres: prof. dr. J. James.