



*Myeloma:
Dressed To Kill*

Oratie Henk Lokhorst



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Myeloma: Dressed To Kill

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van de leerstoel
Hematologie, in het bijzonder multipel myeloom,
aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht,
op 23 september 2010, te 16.15 uur, door Henk Lokhorst

Inhoud

Opening 4

Korte historie, oorzaak & symptomen 6

Ontwikkeling in behandeling 11

Is this all there is...? 16

Kan “donorstamceltransplantatie” genezen? 18

Dressed to kill myeloma without killing the patient: Het (her)program-
meren van de donor-Killer-T-Cellen 23

Nieuwe behandeling: anti-stof tegen myeloom 28

Monitoring in 30

Leeftijd of vaardigheid & kennis prematuur? 34

Dank 40

Illustraties

- Ill. 1* Eerste beschrijving multipel myeloom bij jonge vrouw (1844) 6
- Ill. 2* Kwaadaardige myeloomcellen in het beenmerg 7
- Ill. 3* Gaten in schedel myeloompatiënt 8
- Ill. 4* Aangetaste wervelkolom van myeloompatiënt 9
- Ill. 5* Gemiddelde tijd tussen eerste klacht en diagnose van de myeloompatiënt 9
- Ill. 6* Omslag Merg & Been 11
- Ill. 7* De middelen Melphalan en Prednison 12
- Ill. 8* Verbijsterende gevolgen Softenon; later medicijn voor myeloompatiënten 14
- Ill. 9* Geneesmiddelen van de nieuwe generatie 15
- Ill. 10* Kapitein Haddock, als Dr. Bart Barlogie, rukt tegen de vijand op 16
- Ill. 11* Donorstamceltransplantatie schematisch voorgesteld 18
- Ill. 12* De huid van een myeloompatiënt bij chronische graft versus host disease 21
- Ill. 13* De T-killer-cellen vallen ook orgaanweefsel aan 23
- Ill. 14* Net als de Minor Mini doen “minors” ertoe in nieuwe myeloomtherapie 24
- Ill. 15* Aanval van Minor-T-killer-cellen op kwaadaardige cellen 25
- Ill. 16* Identificeren van minors is een tijdrovende, kostbare klus 26
- Ill. 17* Muizen behandeld met antistof tegen myeloomcellen 28
- Ill. 18* HOVON-logo: St. Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland 30
- Ill. 19* Joop Zoetemelk, de “Wieltjesplakker”, wint de Tour de France 34
- Ill. 20* Een zwoegende Lance Armstrong in de Tour 35
- Ill. 21* Eens komt de leeftijd, dat “rijden van kop” wat stugger verloopt... 35
- Ill. 22* Met de hele ploeg de col op 36
- Ill. 23* ...maar met de jaren, wordt zelfs “vals plat” afzien 37
- Ill. 24* Bob Kyle (Mayo Clinic): Op hoge leeftijd actief en grootste fund raiser 37
- Ill. 25* Het multipel myeloom-onderzoeksteam van UMC Utrecht (2010) 41
- Ill. 26* “Adieu” vanuit het auditorium; “Hello” in de kliniek van UMC Utrecht 43

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur van de Universiteit van Utrecht, Leden van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Geachte Collega's, Zeer Gewaardeerde Toehoorders:

De meest gebruikte openingszin van de honderden artikelen, die er de laatste jaren zijn verschenen over de behandeling van het multipel myeloom, luidt als volgt: »Hoewel er veel vooruitgang is geboekt in de behandeling, blijft de aandoening ongeneeslijk en uiteindelijk zullen alle patiënten aan de ziekte overlijden.«

En dit is ook wat uw arts u zal vertellen, mocht u door de ziekte worden getroffen: »U hebt multipel myeloom, ook wel de *ziekte van Kahler* genoemd; dat is een kwaadaardige aandoening van het beenmerg; de aandoening is aanvankelijk goed te behandelen; u kunt mogelijk nog jaren leven, hopelijk met een redelijk tot goede kwaliteit, maar uiteindelijk zal uw ziekte niet meer gevoelig zijn voor therapie en zult u aan de aandoening overlijden. Gemiddeld is dat 4-5 jaar na het stellen van de diagnose, tenminste als u jonger bent dan 65 jaar. Als u geluk hebt, is dat langer. Als u pech hebt, is dat korter. Bent u ouder dan 65 jaar, dan zult u nog ongeveer 3 jaar leven.«

Myeloma: Dressed To Kill

Het myeloom is bewapend met uiterst slimme en fatale verdedigings- en aanvalsmechanismen, waardoor overlijden aan de ziekte onvermijdelijk zal zijn.

Ik hoop, dat we binnen afzienbare tijd de patiënt een positiever toekomstperspectief kunnen aanbieden, als wij hem of haar de diagnose moeten vertellen.

In mijn rede vandaag wil ik met u bespreken hoe we de levensverwachting, maar ook de kwaliteit van leven van de myeloompatiënt denken te gaan verbeteren in de komende jaren en met name wat wij daar in Utrecht aan willen bijdragen. Als inleiding hierop wil ik kort ingaan op de historie van de ziekte, de oorzaak, de symptomen en de huidige behandelingsmogelijkheden. Het laatste deel van mijn rede wil ik besteden aan het belang van klinisch onderzoek, dat wil zeggen wetenschappelijk onderzoek bij patiënten. Essentieel hierbij is, hoe we de veiligheid van patiënten die aan wetenschappelijk onderzoek deelnemen, kunnen waarborgen zonder al te ingewikkelde procedures en voorschriften.

Tenslotte wil ik de verplichte AOW-leeftijd voor wetenschappers, die een waardevolle bijdrage leveren aan onze samenleving, ter discussie stellen.

Korte historie, oorzaak & symptomen

Laat me beginnen met de historie, de oorzaak en de symptomen van de aandoening. De ziekte is voor het eerst beschreven in 1844(*) bij een jonge vrouw van 39 jaar die bij haar dokter klaagde over moeheid en botpijn. Het bleek, dat zij spontaan beide armen en benen had gebroken, zoals te zien is op de tekening die van haar is gemaakt.



Ill. 1: Eerste beschrijving multipel myeloom bij jonge vrouw (1844).

Patiënte overleed, en ze overleed al gauw. Toen er obductie werd gedaan, bleken er grote gaten in de botten te zitten. Er werd toen gedacht, dat de ziekte werd veroorzaakt door een ontsteking van de bloedvaten, waardoor het bot werd opgelost en de resten afgevoerd wer-

(*) Solly, S.: *Remarks on the pathology of mollities ossium with cases.* Med Chir Trans Lond 1844; 27:435-461.

den door de nieren. De dokter zat er niet ver naast. Botafbraak is het belangrijkste symptoom van het multipel myeloom.

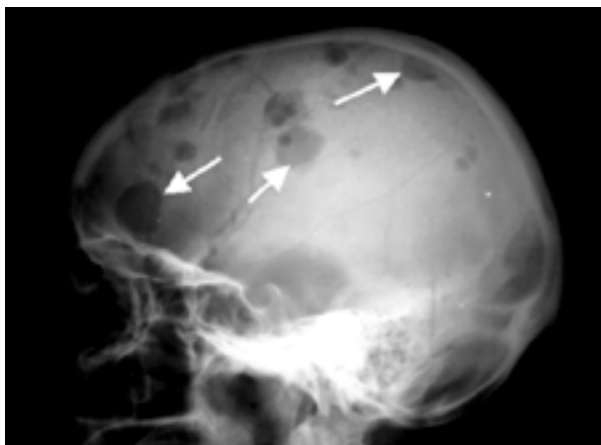
In 1875 werd ontdekt, dat de ziekte wordt veroorzaakt door een kwaadaardige woekering van plasmacellen in het beenmerg. Bij patiënten, die we verdenken van de aandoening, doen we een beenmergpunctie; of uit het borstbeen, of uit het bekken. En hier ziet u de microscopische vergroting van zo'n punctie van een myeloompatiënt, die vol bleek te zitten met uiterst kwaadaardig uitziende cellen.



III. 2: Kwaadaardige myeloomcellen in het beenmerg.

De belangrijkste symptomen zijn moeheid, verhoogde gevoeligheid voor infecties, botpijn en spontane botbreuken. De moeheid wordt veroorzaakt door bloedarmoede. De kwaadaardige plasmacellen remmen de aanmaak van de rode bloedlichaampjes. De hardnekkige, vaak ernstige infecties zijn het gevolg van een sterk verminderde weerstand. De belangrijkste symptomen zijn echter botpijn, spontane botbreuken en wervelinzakkingen. De kwaadaardige cellen maken stoffen, die bot-

ten afbreken, alsook stoffen die de normale botaanmaak remmen. Vooral op plekken in het lichaam, waar veel beenmerg aanwezig is, wordt het bot afgebroken. Bijna alle myeloompatiënten hebben typische gaten in de schedel, waar ze gelukkig bijna nooit last van hebben.

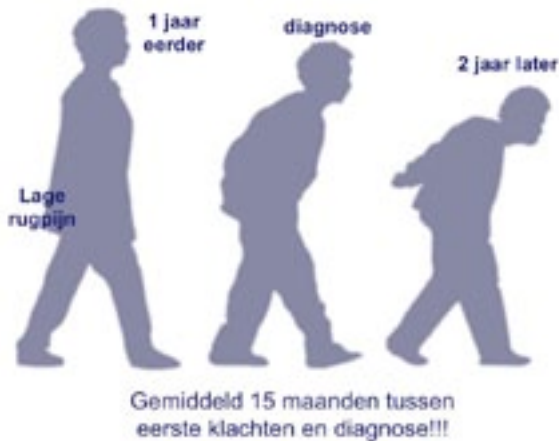


III. 3: Gaten in schedel myeloompatiënt.

Chronische rugpijn is een van meest voorkomende symptomen. Dit kan u zich voorstellen, als u de wervelkolom ziet van een patiënt, die tijdens zijn ziekte steeds krommer ging lopen.



III. 4: Aangetaste wervelkolom van myeloompatiënt.



III. 5: Gemiddelde tijd tussen eerste klacht en diagnose van de myeloompatiënt.

U kunt zich voorstellen, dat als meerdere wervels zijn ingezakt, patiënten wel 30 cm krimpen tijdens hun ziekte. Omdat de symptomen vaak heel geleidelijk ontstaan, kan het lang duren, voordat de diagnose wordt

gesteld. Uit recentelijk onderzoek van de patiëntenmyeloomvereniging bleek, dat er gemiddeld 15 maanden zat tussen de eerste symptomen van de ziekte en het stellen van de diagnose. Veel patiënten hadden al een jaar fysiotherapie voor rugklachten achter de rug. Hierdoor is dan vaak al veel schade aangericht aan het skelet, welke voorkomen had kunnen worden door een eerdere behandeling. Dit vraagt om een betere voorlichting over de ziekte.

Ontwikkeling in behandeling

Er zijn ruim 3000 patiënten met myeloom in Nederland. Jaarlijks wordt bij ongeveer 800 nieuwe patiënten de diagnose gesteld. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65 jaar, slechts 5 % van de patiënten is jonger dan 40 jaar en heel zeldzaam wordt de diagnose gesteld bij patiënten onder de 30 jaar.

De myeloompatiënten hebben een goed georganiseerde patiëntenvereniging met een eigen kwartaalblad, dat vroeger toepasselijk *Merg & Been* heette (maar tegenwoordig *Emergo*), een internetsite en



III. 6: Omslag *Merg & Been*, toenmalig verenigingsblad CKP (thans CMWP).

een jaarlijkse algemene ledenvergadering, waar de nieuwste ontwikkelingen door Nederlandse hematologen worden besproken. Het is erg belangrijk, dat er een goede samenwerking is tussen de beroepsgroep en de patiëntenvereniging. Patiënten willen op de hoogte blijven van de nieuwste ontwikkelingen. Ook is de samenwerking belangrijk om als één front te kunnen onderhandelen met het Ministerie, met name als het gaat om het beschikbaar stellen in Nederland van nieuwe effectieve, helaas vaak extreem dure anti-myeloommiddelen. Een belangrijke rol hierbij namens de beroepsgroep heeft *Pierre Wijermans*. Ook *Els Borst* is jarenlang actief geweest als adviseur van de vereniging. Haar echtgenoot had multipel myeloom en was destijds een van mijn eerste patiënten die ik heb behandeld. *Els Borst* is nu de voorzitter van de »Nederlandse Vereniging van Kankerpatiënten«.

Toen ik in 1981 mijn opleiding als internist begon, was de gemiddelde levensverwachting van de myeloompatiënt slechts 2,5 jaar. De standaardbehandeling was toen *melphalan* en *prednison*, een tablettenkuur van 4 dagen, welke elke 4-6 weken werd herhaald. De kans, dat je op deze behandeling reageerde was slechts 50-60%.



III. 7: De middelen Melphalan en Prednison.

Ik heb het geluk gehad, dat tijdens mijn loopbaan de behandeling en ook de vooruitzichten van de patiënten sterk zijn veranderd.

Een eerste mijlpaal is geweest de introductie van de intensieve therapie in de jaren 80 van de vorige eeuw door *Dr. McElwain* in Engeland. In plaats van de melphalan verspreid in kleine dosis te geven, werd bij de intensieve kuur een mega-dosis van de melphalan in een keer in een infuus toegediend. Patiënten moesten hiervoor gemiddeld 3 weken worden opgenomen en door alle heftige bijwerkingen was het lachen bij de patiënt in het algemeen wel snel vergaan.

Het overgrote deel van de patiënten reageerde bijzonder goed op de hoge dosis melphalan-therapie en bij zelfs 20% van de patiënten was de ziekte niet meer aantoonbaar. Helaas betekende dit geen genezing, want de ziekte kwam in vrijwel 100% van de gevallen weer terug.

Destijds waren wij, mede op initiatief van *Ad Dekker*, in het UMC Utrecht het eerste centrum in Nederland, dat intensieve therapie bij het myeloom toepasten. Hoge dosis melphalan-therapie, nu ondersteund met stamceltransplantatie, is nog altijd een essentieel onderdeel van de behandeling bij jongere patiënten onder de 65 jaar.

Een andere belangrijke mijlpaal was de introductie eind jaren 90 van *thalidomide*. Thalidomide is beter bekend onder de naam *softenon*.



III. 8: In het verleden waren de gevolgen van Softenon verbijsterend; later werd het een medicijn voor myeloompatiënten.

De aangeboren afwijkingen, geen ontwikkeling van armpjes en been-
tjes, waren het gevolg van remming van de aanleg van bloedvaten. Een
zoon van een uitbehandelde myeloompatiënt heeft toen bedacht, dat
bloedvaatjes ook bij de groei van myeloomcellen weleens belangrijk
zouden kunnen zijn. Hij heeft *Dr. Barlogie* uit de vs na lang aandringen
overtuigd om zijn vader, die in eindstadium van de ziekte verkeerde, te
behandelen met thalidomide; met een verbluffend goed resultaat.

Thalidomide is nu een standaardonderdeel van de myeloombehande-
ling in Nederland.

Daarna zijn middelen ontwikkeld, die nog effectiever zijn en minder
bijwerkingen hebben, waaronder *velcade* en het van thalidomide afge-
leide *lenalidomide*.

Door al deze ontwikkelingen is de levensverwachting van de myeloom-
patiënt in de afgelopen 10 jaar verbeterd, vooral bij de jongere patiënt

door de combinatie van intensieve therapie en de nieuwe anti-myeloommiddelen.

**Improved survival in multiple myeloma
and the impact of novel therapies**
Shaji K. Kumar, Blood, 2008



III. 9: Geneesmiddelen van de nieuwe generatie.

Echter ook met deze positieve ontwikkelingen blijft het myeloom voornog voor het overgrote deel een ongeneeslijke aandoening en hebben we er een chronische ziekte van gemaakt. Een chronische aandoening vergelijkbaar met AIDS en reumatoïde artritis, welke onder controle wordt gehouden door het levenslang slikken van medicijnen. Controle van de aandoening zonder genezing is een goede optie, mogelijk vooral voor die patiënten, waarbij we op basis van nieuwe diagnostische hulpmiddelen, waaronder DNA-onderzoek van de myeloomcel, kunnen voorspellen dat hun ziekteverloop relatief gunstig kan zijn.

Is this all there is...?

De vraag is, moeten we naar meer streven? Bijvoorbeeld totale genezing en wat voor offers moeten daarvoor gebracht worden? *Dr. Bart Barlogie*, afkomstig uit Duitsland maar al vele jaren werkzaam in de vs, is ervan overtuigd, dat genezing mogelijk is en heeft de totale oorlog verklaard aan het myeloom. Dat wil zeggen, hij zet alle beschikbare middelen in, die er nu zijn, inclusief twee transplantaties bij al zijn patiënten. Hij noemt zijn therapie dan ook *TOTAL THERAPY*.



Ill. 10: Kapitein Haddock rukt, als Dr. Bart Barlogie, met "duizend bommen en granaten" tegen de vijand op. (Uit de serie "Kuifje")

En vergeeft u me deze dia. Als u *Dr. Bart Barlogie* zou kennen, zou de sprekende gelijkenis, de uitstraling van die van kapitein Haddock hier tentoon gespreid, direct opvallen. Het motto van *Dr. Barlogie* is: *DRESSED TO KILL MYELOMA BY ALL MEANS* («alle middelen zijn geoorloofd»).

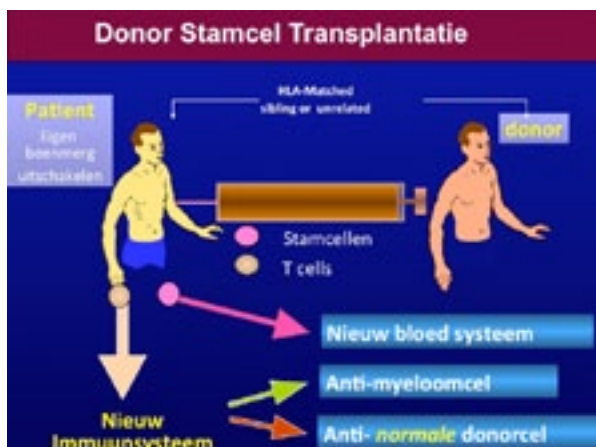
De praktijk is, dat *Barlogies* patiënten, mits ze het volhouden, 3 jaar lang continu intensief worden behandeld. Dit vraagt veel van de patiënten en betekent ook, dat alleen fitte patiënten deze *total therapy* aankunnen.

Een ander probleem met deze aanpak is, wat heb je nog over als de ziekte toch nog terugkomt? En dat is toch ook bij het merendeel van de patiënten het geval. De overlevingsduur is dan in het algemeen beperkt.

Kan “donorstamceltransplantatie” genezen?

Kan *donorstamceltransplantatie* het myeloom genezen? Dit is al vele jaren een belangrijk onderwerp van onderzoek in Utrecht. Bij donorstamceltransplantatie wordt gebruik gemaakt van een HLA-identieke donor, een broer of zuster, een donor uit de donorbank of stamcellen van navelstrengbloed. We kunnen tegenwoordig voor 85% van de patiënten een geschikte donor vinden.

Hoe verloopt een donor stamceltransplantatie? Eerst wordt het beenmerg van de patiënt uitgeschakeld, vervolgens worden gezonde beenmergstamcellen van de donor afgenomen; tegenwoordig bijna altijd uit het bloed. Het transplantaat wordt vervolgens via een infuus aan de patiënt toegediend. De stamcellen nestelen in het beenmerg en gaan bloedcellen maken.



III. 11: Donorstamceltransplantatie schematisch voorgesteld.

Als alles volgens plan verloopt, heeft de patiënt na 3-4 weken beenmerg en bloed, dat afkomstig is van de donor. Bij de transplantatie worden ook immuuncellen van de donor overgebracht. Dit zijn T-cellen. Deze T-cellen gaan zich ook ontwikkelen in de patiënt en de patiënt krijgt uiteindelijk het immuunsysteem van de donor.

Dit nieuwe immuunsysteem is alles bepalend omtrent hoe succesvol een donortransplantatie gaat verlopen. Gaat het nieuwe immuunsysteem met de Killer T-cellen de resterende achtergebleven kwaadaardige cellen opruimen, de leukemiecellen, de myeloomcellen, dan is de kans groot dat de patiënt wordt genezen. We noemen dat het *Graft versus leukemie* of bij myeloom het *Graft versus myeloom* effect: Het transplantaat ruimt de kwaadige cellen op.

Echter vallen de nieuwe immuuncellen de organen van de patiënt aan, de lever, de nieren, de darmen, de huid, dan kunnen ernstige, soms fatale bijwerkingen ontstaan. Hoewel donorstamceltransplantatie de enige genezende behandeling is voor bepaalde vormen van acute en chronische leukemie en het maligne lymfoom is donorstamceltransplantatie niet automatisch de eerste keuze voor deze aandoeningen. Ook na donorstamceltransplantatie kan de ziekte weer terugkomen en de behandeling gaat soms met ernstige bijwerkingen gepaard, waaronder dodelijke.

In het begin van de tachtiger jaren, toen we begonnen met transplanteren, was het overlijdensrisico in de eerste 3 maanden 40%, vooral door onbehandelbare virusinfecties. Russische roulette, met fatale afloop als je pech had.

Donortransplantatie is tegenwoordig minder gevaarlijk, maar nog altijd bedraagt het overlijdensrisico anno 2010 minimaal 15%.

In 1991 hebben wij de eerste myeloom patiënten getransplanteerd. Twee van de eerste drie patiënten zijn nog in leven en 20 jaar na transplantatie nog ziektevrij. De derde is onlangs overleden in een verpleeghuis; naar alle waarschijnlijkheid genezen. Vanwege zijn Alzheimer hadden wij hem de laatste jaren niet meer gecontroleerd. In een helder moment 3 maanden voor zijn overlijden belde hij nog naar Wil, onze polisecretaresse, en vroeg haar of de wetenschap na zijn overlijden nog belangstelling voor zijn lichaam had. Ik heb zijn aanbod niet aangenomen.

In het UMC Utrecht hebben wij meer dan 100 myeloompatiënten getransplanteerd. Een deel van deze patiënten is zeer waarschijnlijk genezen, omdat we met de meest gevoelige technieken geen ziekteactiviteit meer kunnen aantonen.

Toch is donorstamceltransplantatie bij het myeloom omstreden. Niet in de laatste plaats, omdat de myeloompatiënt meer gevoelig lijkt voor dodelijke bijwerkingen, maar ook lijkt het therapeutisch effect van het transplantaat minder sterk, dan bijvoorbeeld bij acute en chronische leukemie. In een landelijke studie, die we vanuit Utrecht hebben gecoördineerd, bleek dat myeloompatiënten die een donortransplantatie ondergingen, niet langer overleefden, dan patiënten die met hun eigen stamcellen waren getransplanteerd.

Behalve de bloedvorming wordt geleidelijk aan ook het immuunsysteem van de donor overgenomen. Het nieuwe immuunsysteem van de donor, waar de T-cellen, de *killercellen*, een belangrijk onderdeel van vormen, moeten niet alleen de patiënt beschermen tegen infecties van bacteriën en virussen, maar zij moeten ook de resterende kwaadaardige

cellen, de leukemiecellen, de lymfoomcellen en de myeloomcellen opruimen. We noemen dat, als gezegd, het Graft versus leukemie-effect of in het geval van myeloom het Graft versus myeloom-effect: transplantaat versus leukemie/myeloom-effect.

Helaas zijn de donor-T-cellen niet geprogrammeerd om alleen kwaadaardige cellen op te ruimen. Ze kunnen zich ook richten tegen het lichaam en schade toebrengen aan de organen van de gastheer, de patiënt. We noemen die symptomen *Graft versus host-ziekte*, de belangrijkste complicatie van de stamceltransplantatie. Op dit moment kunnen we voor de individuele patiënt niet voorspellen of zijn of haar ziekte door de donorstamceltransplantatie wordt genezen, maar we kunnen ook niet voorspellen of en in welke mate er bijwerkingen zijn en of hij of zij de transplantatie gaat overleven.

Op dit moment hebben patiënten met ernstige chronische afweerverschijnselen – *Graft versus host-disease*; u ziet hier een voorbeeld van chronische afstoting van de huid – de meeste kans op genezing.

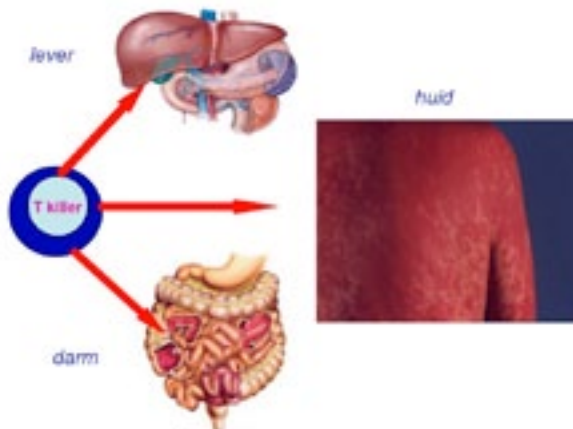


III. 12: De huid van een myeloompatiënt bij een chronische graft versus host disease.

Dat is een hoge prijs. We moeten effectiever en veiliger gaan transplanteren, anders zal over pakweg 10 jaar donorstamceltransplantatie geen geaccepteerde behandeling meer zijn die op grote schaal wordt uitgevoerd.

Hoe kunnen we transplantatie veiliger en effectiever maken?

Dressed To Kill Myeloma Without Killing The Patient: Het (her)programmeren van de donor-Killer-T-Cellen



Ill. 13: De T-killer-cellen vallen ook orgaanweefsel aan.

Operatie geslaagd en de patiënt nog in leven. Dit kan als we de donorkiller-T-cellen kunnen programmeren, zodanig kunnen opvoeden, dat ze alleen maar de kwaadaardige cellen aanpakken en de normale weefselcellen ongemoeid laten. Daar zijn meerdere mogelijkheden voor, die op dit moment worden onderzocht. Een van de methoden die wij binnenkort in de kliniek gaan toepassen, is het *vaccineren met zogenaamde minors*.

Minor staat voor *minor histocompatibility antigenen*. Denkt u maar aan de Morris Minor. De liefhebbers van deze mini-auto hebben een website: Minor Matters.

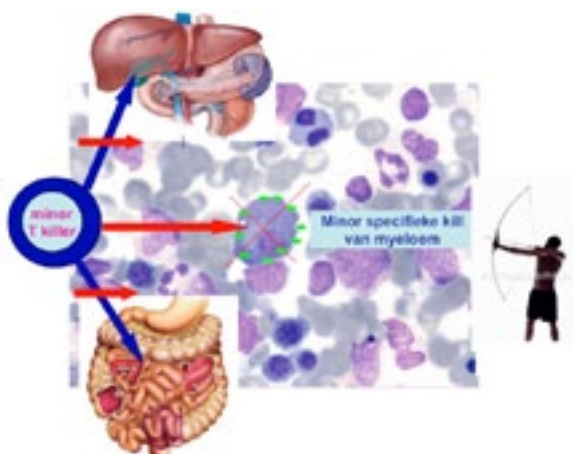


III. 14: De Morris Mini is een betekenisvolle auto. Net als de Minor Mini doen "minors" ertoe in een nieuwe myeloomtherapie.

De Morris Minor doet er toe: hij is klein, maar zie hem niet over het hoofd! *Minors matter also in myeloma*. Minors spelen een cruciale rol bij donortransplantaties. Zij zijn betrokken bij het opruimen van de kwaadaardige cellen (Graft versus tumor), maar ook bij de bijwerkingen van de transplantatie, de Graft versus host-ziekte.

Minors zijn kleine eiwitten op de oppervlakte van cellen en betrokken bij allerlei immuunreacties. Er zijn duizenden minors, misschien wel meer dan 10.000 en tussen patiënt en donor kunnen grote verschillen bestaan in aanwezigheid van deze minors. Als een donor-killer-T-cel in het lichaam van de patiënt een minor tegenkomt die hij als vreemd herkent, elimineert de killer-T-cel de cel die die minor draagt. Is die cel een myeloomcel, dan is er sprake van Graft versus tumor-effect. Is de cel een weefselcel, dan wordt de weefselcel aangevallen en treedt er omgekeerde afstoting op.

Er zijn 15 minors bekend die alleen op bloedcellen voorkomen en niet op weefselcellen, dus ook op de myeloom- en leukemiecellen. Dit zijn ideale targets voor immunotherapie, want kunnen we een donor-T-cel minor-specifiek maken, dan valt de donor-T-cel alleen de kwaadaardige tumorcellen aan en niet de weefselcellen van de patiënt.



III. 15: Schematische voorstelling van een aanval van Minor-T-killer-cellen op kwaadaardige cellen.

Graft versus myeloom zonder graft versus host-ziekte. Acht van de 15 minors zijn geschikt voor deze immunotherapie en dit jaar nog zullen wij de eerste myeloompatiënten gaan behandelen met T-cellen die we minor specifiek hebben gemaakt. Dit mede dankzij een subsidie van het KWF.

Er zijn helaas nog maar 8 bloedcel minors die geschikt zijn voor immunotherapie. Dat houdt in dat maar 30-40% van de patiënten in

aanmerking komt voor een dergelijke behandeling. Voorwaarde is dat de minor bij de patiënt aanwezig is en niet bij de donor.

Er zijn maar zo weinig bloedcel minors, omdat het identificeren van minors ongelofelijk moeilijk en tijdrovend is. Het heeft ons 6 jaar gekost om een van de 15 bloedminors te identificeren. Recent hebben wij in ons laboratorium een nieuwe methode ontwikkeld, die het mogelijk maakt binnen 3 maanden nieuwe minors te identificeren en ook mede dankzij een andere subsidie van het KWF gaan we in de komende jaren proberen zoveel mogelijk minors te identificeren, zodat veel meer patiënten van deze behandeling gebruik kunnen maken. Een van de nieuwe minors die we op deze manier ontdekt hebben, gaan we bij het *non-hodgkin lymfoom* gebruiken.



Ill. 16: Identificeren van minors is een tijdrovende, kostbare klus. Er lijkt vooruitgang geboekt te worden om dit op te lossen.

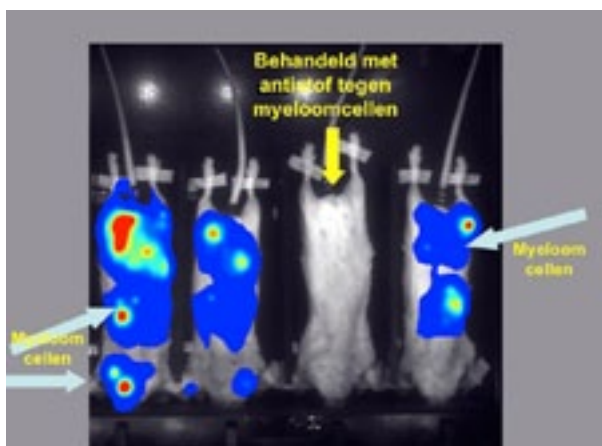
Een klinische studie die we samen met andere academische centra in Nederland gaan uitvoeren.

Herprogramming van T-cellen alleen zal niet voldoende zijn om transplantatie effectiever en veiliger te maken. Kwaadaardige cellen kunnen hun minor expressie veranderen, waardoor ze niet meer herkend worden. De kwaadaardige tumorcellen kunnen stoffen produceren die T-cellen onwerkzaam maken, ook geprogrammeerde T-cellen. Bij het myeloom hebben we recent zo'n stof geïdentificeerd. Ook het milieu van het beenmerg, waarin de myeloomcel groeit, is een mogelijk doelwit van behandeling. De kwaadaardige myeloomcel is afhankelijk van omliggende steuncellen in het beenmerg, o.a. via productie van stimulerende groeifactoren bij de aanleg van bloedvaatjes die de cellen van bloed voorzien.

Wij hebben recent gevonden, dat het beenmergmilieu de myeloom cellen ook beschermd tegen killer T-cellen. Twee promovendi in ons laboratorium zijn full time bezig te onderzoeken hoe we het milieu van de steunvormende beenmergcellen rondom de myeloomcellen zodanig kunnen beïnvloeden, dat T-cellen weer effectief worden, inclusief de geherprogrammeerde. We hebben onder ander gevonden, dat de nieuwe anti-myeloommiddelen, waaronder het van thalidomide afgeleide lenalidomide, de remmende werking van het beenmergmilieu opheft. Een bijzonder elegante manier van indirecte eliminatie van het myeloom via zijn omgeving: *DRESSED TO KILL MYELOMA SOFTLY.*

Nieuwe behandeling: anti-stof tegen myeloom

Datgene wat we leren in het laboratorium en waarvan we denken dat het een mogelijk waardevolle behandeling is, kunnen we uittesten in muizen, waarin menselijke myeloomcellen groeien. We noemen dit een *muizen-myeloom-model* en dit model is ontwikkeld in een samenwerkingsverband met *Anton Martens* en *Richard Groen*. Als we deze muizen inspuiten met myeloomcellen van patiënten dan gaan de myeloomcellen groeien in de beenderen van de muis en krijgen we precies hetzelfde ziektebeeld als bij de mens, inclusief afbraak van de botten.



Ill. 17: Muizen behandeld met antistof tegen myeloomcellen.

Met een nieuwe methode kunnen we de tumoren in de muis zichtbaar maken. Het klinkt wreed, maar het is beter om nieuwe, potentieel waardevolle maar mogelijk gevaarlijke therapieën, eerst in de muis uit te testen en pas daarna in de patiënt. In de myeloommuis hebben we de veiligheid en de effectiviteit van een nieuw veelbelovende anti-stof

tegen myeloom cellen uitgetest. Deze anti-stof tegen *CD 38, daratumumab*, is ontwikkeld in samenwerking met *Genmab* en dit jaar nog zullen we hiermee de eerste myeloompatiënten in ons centrum behandelen.

Natuurlijk zijn we blij met de nieuwe ontwikkelingen die van myeloom mogelijk een chronische ziekte kunnen maken met een goede levensverwachting. Ook is het waarschijnlijk dat we met de nieuwe anti-myeloom middelen een deel van de patiënten gaan genezen. Echter ik ben ervan overtuigd dat we ook andere gereedschappen in handen hebben om genezing van het myeloom te bereiken. De meest indrukwekkende en ook blijvende tumorreacties heb ik gezien na een simpele infusie van donor bloed-T-cellen bij patiënten met een recidief na stamceltransplantatie. Het graft versus myeloom-effect van allogene stamceltransplantatie is potentieel de meest krachtige anti-myeloom strategie die er bestaat. Echter we, en daar bedoel ik ook mee wij hier in Utrecht samen met anderen, zullen er keihard aan moeten werken om hiervan een veilige en effectieve strategie van te maken, welke toepasbaar is voor mogelijk een selecte groep van patiënten die niet in aanmerking komen voor de optie control of myeloma.

Monitoring in

De waarde en veiligheid van nieuwe veelbelovende behandelingen moet bewezen worden alvorens ze op grote schaal toegepast kunnen worden. De *Stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland* (HOVON), de beroepsvereniging van hematologen in Nederland, heeft sinds 1985 meer dan 100 studies uitgevoerd bij patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten, waaronder myeloom.



Ill. 18: Het HOVON-logo: Stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland.

HOVON heeft samen met de *Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten Verenigingen* (de NFK), waaronder de myeloom-patiëntenvereniging, vastgelegd hoe de kwaliteit en de veiligheid van de HOVON-studies is gewaarborgd. Calamiteiten in de meer dan 100 HOVON-studies hebben zich niet voorgedaan. Belangrijk hierbij is de echelonering van zieken-

huizen, die aangeeft welke behandelingen in welk ziekenhuis uitgevoerd mogen worden. HOVON onderscheidt hierbij 4 niveaus: A, B, C en D. In de 8 A-ziekenhuizen, de academische centra, kunnen alle hematologische behandelingen verricht worden, inclusief donorstamceltransplantatie. Een D-ziekenhuis moet zijn acute leukemiepatiënten doorsturen naar een B- of A-ziekenhuis. Op dit moment is er veel discussie gaande hoe de kwaliteit en vooral de veiligheid van patiënten die aan studies deelnemen, moet worden gewaarborgd. Hiervoor is een *monitorsysteem* opgesteld. Dat wil zeggen een onafhankelijk kwaliteitsfunctionaris, de monitor, bezoekt het ziekenhuis en controleert of alles volgens de regels is uitgevoerd. Net zoals de boer, de slager en de melkboer op kwaliteit worden gecontroleerd door keurmeesters.

Een discussiepunt is: hoe intensief moet je controleren. Moeten alle studies gecontroleerd worden of kun je volstaan met een steekproef? Controleer je 1 of 2 biefstukken of controleer je ze allemaal? Bij de steekproef komt de monitor 1 à 2 maal per jaar langs, in het andere geval misschien wel 10 tot 20 maal. Een monitorbezoek kost gemiddeld 2000 euro. Als u bedenkt, dat een monitorbezoek door de HOVON zelf betaald moet worden, begrijpt u ook dat dit een enorme kostenpost is voor een stichting die geen eigen inkomsten heeft en voor haar financiering grotendeels afhankelijk is van ondersteuning door farmaceutische industrieën. Er zijn al studies van de HOVON niet doorgegaan, omdat de industrie het niet eens was met de opzet en ondersteuning weigerde. Door de huidige ontwikkelingen, door de ingewikkelde procedures en de enorme kosten onder andere van monitoring, wordt de voortgang van het onafhankelijk klinisch onderzoek bedreigt. Hier moet een oplossing voor gevonden worden, mogelijk een aparte finan-

ciering voor monitorkosten en ik ben dan ook erg blij met de constructieve gesprekken die *Peter Huijgens* voorzitter van de HOVON op dit moment voert met de NFU, de *Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra*. De NFU is bezig bindende richtlijnen op te stellen hoe in Nederland medisch wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen moet worden uitgevoerd.

In onze regio Midden-Nederland hebben we volgens de HOVON-echelonering A-, B- en C-ziekenhuizen en er is sprake van een uitstekende onderlinge samenwerking. De tijd dat we elkaar als concurrenten beschouwden, ligt achter ons. Maar ik zou nog verder willen gaan en dat is de verwezenlijking van een “Hematologie Centrum Midden-Nederland”, waar de verschillende afdelingen hematologie een onderdeel van uitmaken. We zijn op die manier nog beter in staat de patiëntenstromen te regelen met het beperkt aantal bedden dat we hebben. In plaats van de hematologische koek in 6 à 7 partjes te verdelen, kunnen we bepaalde behandelingen en ook klinische studies concentreren in bepaalde ziekenhuizen, waardoor de expertise vergroot wordt en uiteindelijk de patiënt de beste zorg krijgt. Ik noem als voorbeelden autologe stamceltransplantaties in het Antonius Ziekenhuis, moeilijk te behandelen CLL-patiënten bij collega *Wittebol* in Amersfoort, en myeloompatiënten, nieuw gediagnosticeerde en als second opinion komend naar het UMC Utrecht. Deze patiënten worden op 1 dag volledig gestageerd, inclusief DNA-onderzoek, en zij krijgen volledig skeletonderzoek en vervolgens gaan de patiënten met hun advies weer terug naar hun eigen arts. Indien nodig kunnen snelle interventies, zoals radiotherapie, vertebroplastiek of wervelkolom-correctie worden verricht. Besprekingen hoe we dit moeten organiseren, onder andere met collega

Oner van de orthopedie, zijn gaande. (Voor patiënten vallen de muren weg tussen de verschillende ziekenhuizen en zullen ze ongetwijfeld begrijpen, dat ze soms naar een andere kliniek gaan, omdat daar meer expertise is voor hun aandoening of het stadium van hun aandoening.) Het biedt ook grote voordelen voor de opleiding van de hematologen, die nu eenzijdig is, omdat deze uitsluitend in de academische centra plaatsvindt, maar nu dan deels in de perifere ziekenhuizen kan worden gevolgd. Ik ben erg blij met het enthousiasme van onze collega's uit de regio voor deze plannen en ik kan u zeggen dat dit jaar (2010) al de eerste stappen zijn gezet en afspraken zijn gemaakt voor intensivering van de samenwerking.

Leeftijd of vaardigheid & kennis prematuur?

In 1984 werd *Joop Zoetemelk* 39 jaar oud wereldkampioen wielrennen.



Ill. 19: Joop Zoetemelk, de "Wieltjesplakker", wint de Tour de France.

Het is niet iedere sportman gegeven op hoge leeftijd te presteren, maar *Joop* was een zuinige rijder. Hij werd niet voor niets "Wieltjesplakker" genoemd. Voor *Lance Armstrong*, 37 jaar, was de tour van 2010 er één teveel.



Ill. 20: Een zwoegende Lance Armstrong in de Tour.

Voor een fanatiek duursporter, zoals ik, is het soms een hard gelag om te merken, dat je ouder wordt en minder kan presteren. De tijd dat ik regelmatig voor het wielerpeloton uitfietste in de zomer, of in de winter in de kopgroep zat bij marathonschaatswedstrijden, is voorbij.



Ill. 21: Eens komt de leeftijd, dat "rijden van kop" wat stugger verloopt...

Ook dit jaar heb ik weer een flinke stap terug moeten doen. Al vele jaren gaan we (we zijn een aantal schaats- en fietsvrienden) een week lang achter elkaar zoveel mogelijk, zo hoog mogelijke bergen befietsen; dat doen we als een eerste serieuze training voor het marathonschaatsseizoen.



Ill. 22: Met de hele ploeg de col op.

Dit jaar hadden we een tocht gepland van Martigny in Zwitserland naar Nice. Iedere dag stonden er 3 cols op het programma, waarvan de hoogste was de Col de l'Iséran, 2770 meter hoog. Ik moet bekennen, dat ik dit jaar meer heb afgezien dan ooit. Bergen die ik een aantal jaren geleden bij wijze van spreke fluitend nam, en mijn jongere fietsvrienden doen dat nog steeds, kostten mij dit jaar de grootste moeite om te bedwingen.



Ill. 23: ...maar met de jaren, wordt zelfs "vals plat" afzien.

Wat betreft fysieke uitdagingen heb ik de lat altijd zo hoog mogelijk gelegd, maar ik zal moeten accepteren dat er een leeftijdsafhankelijke teruggang is en dat de lat lager moet. We hebben inmiddels afgesproken, dat onze fietsweek volgend jaar niet meer in het hooggebergte, maar in het middengebergte wordt gepland.

TIME TO QUIT: Hoe is dat met het hoog- en middengebergte in de wetenschap in relatie tot de leeftijd van de onderzoeker? Moet hier ook de lat op hogere leeftijd lager gelegd worden? Dat geldt zeker niet voor *Bob Kyle*, van wie u hier een foto ziet.



*Ill. 24: Bob Kyle, specialist aan de Mayo Clinic.
Op hoge leeftijd actief aan de kliniek en de grootste fund raiser.*

In 1961, toen ik nog maar net van de lagere school af was, werd *Bob Kyle* staflid aan de “*Mayo Clinic*” in Rochester, vs. Tijdens zijn opleiding tot internist had hij een speciale belangstelling gekregen voor de hematologie. Hij heeft als eerste de monoclonale gammopathie beschreven, het zogenaamd onschuldige eiwitje “paraproteïne”, dat een eerste teken kan zijn van een zich ontwikkelend myeloom. Nu 81 jaar oud en 50 jaar later is hij nog altijd actief staflid bij de Mayo-kliniek. Hij heeft tot zijn 72e jaar actief patiënten behandeld en is nu nog iedere dag om 8.00 uur ’s morgens op zijn werk, 5 dagen in de week. Het afgelopen jaar heeft hij meer dan 15 artikelen gepubliceerd.

Waarom vertel ik u dit? In de eerste plaats, omdat hij een van de belangrijkste en grootste onderzoekers op het gebied van het myeloom is, maar ook om te illustreren, dat wetenschappers tot op hoge leeftijd kunnen functioneren en dat hiervoor in de vs kennelijk goede mogelijkheden bestaan, meer mogelijkheden dan in Nederland. In 1994 hebben de meeste universiteiten in de vs de verplichte pensionering opgeheven en kunnen wetenschappers die goed functioneren, fulltime blijven doorwerken. Deze ontwikkeling is zelfs bedreigend aan het worden voor jonge onderzoekers omdat de oudere onderzoekers heel goed in staat zijn subsidies voor onderzoek binnen te halen, zoals onlangs is gepubliceerd in the tijdschrift *Science*. Als de ontwikkeling zo doorgaat, zullen de wetenschappers ouder dan 68 jaar meer subsidies binnenhalen dan de aankomende wetenschappers onder de 40 jaar. De oudste onderzoeker die een subsidie van de NIH (*National Institutes of Health*, vs), de belangrijkste Amerikaanse subsidiegever voor onderzoek, heeft gekregen, was 87 jaar.

Als ik mijn eigen wetenschappelijke prestaties mag noemen, dan lijkt het ook, dat ik op rijpere leeftijd beter presteer. De afgelopen 3 jaar heb ik het dubbele aan subsidiegeld binnengehaald in vergelijking met de 10 jaar daarvoor en publiceert onze onderzoeksgroep 15-20 artikelen per jaar. Toch valt in Nederland het doek voor de wetenschapper als hij 65 jaar is, tenminste als hij/zij verbonden is aan een universitair instituut. Soms kan met een zogenaamde “0-aanstelling” op vrijwillige basis wat verlenging worden gecreëerd, maar zo’n “0-aanstelling” na je pensioen kan ook dodelijk zijn voor je aanzien – “Daar heb je hem weer” –, en je creativiteit (dit geldt niet voor *Jan Sixma*). Wetenschappelijk onderzoek is een creatieve bezigheid. De mooiste en rijpste kunstwerken worden vaak op hoge leeftijd gemaakt. Dit kan ook gelden voor de wetenschap, maar ook voor andere vaardigheden, zoals het leiding geven aan een afdeling of simpelweg het uitoefenen van je vak. We moeten natuurlijk voorkomen, dat academische instituten verstopt raken met oudere academici, waardoor de doorstroming van jong talent wordt belemmerd. Maar waar ik voor pleit, is een meer flexibele pensioenleeftijd voor academische wetenschappers, waarbij de mogelijkheid bestaat om in goed overleg en op basis van objectieve gronden een afscheiddatum kan worden afgesproken. Ik ben blij, dat ik u kan meedelen dat onze raad van bestuur al heeft aangegeven, dat – natuurlijk afhankelijk van mijn functioneren in de komende jaren – verlenging van mijn aanstelling na mijn 65e jaar bespreekbaar is.

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om een aantal personen te bedanken:

Ik wil beginnen met de patiënten met een hematologische aandoening in het bijzonder de multipel myeloom-patiënten. Het lijkt alsof alleen aardige mensen deze ziekte krijgen. Ik ben altijd weer onder de indruk van de enorme strijd lust, de bereidheid er volop tegen aan te gaan, het kunnen genieten van de kleinste dingen, het blij zijn met de geringste vooruitgang, het verwerken van al die tegenslagen als er weer een behandeling niet aanslaat, het verdragen van de chronische pijn en de uiteindelijke berusting die er komt als de strijd voorbij is en er geen therapeutische mogelijkheden meer zijn. Voor de myeloompatiënt is het glas altijd half vol of nog een heel klein beetje vol en maar zelden halfleeg of bijna helemaal leeg. Ik ben dankbaar voor al het vertrouwen, dat ik de afgelopen jaren van de patiënten heb gekregen.

Mijn opleiding: Ik dank *Ab Struyvenberg* die me al na één gesprek een opleidingsplek tot internist aanbood. Ik dank *Jan Sixma* die me aangenomen heeft als staf lid bij de hematologie. *Jan Sixma* is graag de beste op alle gebied of het nu zijn eigen vak betreft, het bridgen of tennis. Ik memoreer ons partijtje tennis op leven en dood, dat we ooit tijdens een congres in Parijs hebben gespeeld, waar Jan me uiteindelijk op karakter heeft verslagen. Het is nooit tot een revanche gekomen helaas. Ik dank *Ad Dekker*, mijn leermeester in de klinische hematologie, de beste clinicus die ik ken. Ik heb hier nog dagelijks profijt van. Ad heeft me mede gestimuleerd me met het myeloom bezig te houden.

Voor wat betreft het onderzoek: Dank ik mijn co-promotor *Bert Bast* die me destijds overgehaald heeft om te switchen van onderzoek van de immuunfunctie bij bejaarden naar onderzoek bij het multipel myeloom. Het onderzoek, dat ik na mijn promotie heb voortgezet met *Andries Bloem*. Ik heb erg goede herinnering aan de vruchtbare, maar ook de bijzonder gezellige samenwerking met Andries. Mijn huidige sparring partner in het laboratorium is *Tuna Mutis*. Tuna jij hebt het myeloomonderzoek een geweldige stimulans gegeven en mede dankzij jou kunnen we nu de inzichten die we in het laboratorium hebben verkregen, in de kliniek gaan toepassen. Mede dankzij jou telt onze huidige onderzoeksgroep 16 mensen, promovendi, post-docs en analisten en zijn we een van de grootste myeloom-onderzoeksgroepen geworden.



III. 25: Het multipel myeloom-onderzoeksteam van UMC Utrecht (2010).

Belangrijk voor de nabije toekomst is, dat we de al bestaande nauwe samenwerking met de onderzoeksgroepen van *Jurgen Kuball*, de kinderhematologie en de klinische immunologie nog verder intensifiëren en we uiteindelijk tot een geïntegreerd hematologisch onderzoekslaboratorium kunnen komen, waar jij een belangrijke rol in zult hebben.

Ik prijs me bijzonder gelukkig dat ik de leiding mag geven aan zo'n enthousiaste groep hematologen en aan de hematologenopleiding. Ik noem *Eefke, Monique, Liane, Reinier, Jurgen, Roger, Katlijn, Evelien, Goris* en de aandachtsgebieders *Niels, Evelien, Hanneke, Ellen* en *Anke*. Dankzij jullie inzet telt onze afdeling weer volop mee in hematologisch Nederland.

Maar dit zou niet kunnen zonder onze verpleegafdeling, ons secretariaat en al het andere personeel van onze afdeling. *Sjouk*, ik ken je al bijna 30 jaar en je bent nog steeds de meest enthousiaste en stimulerende hoofd-verpleegkundige die ik ken. Onze verpleegkundige zorg op de afdeling is topzorg, hoor ik als maar weer van onze patiënten. *John Heijstek*, cluster hoofd Zorg, wat jij in één jaar voor onze afdeling voor elkaar hebt gebokst, is onwaarschijnlijk. Mede dankzij jou mogen we het aantal bedden op onze afdeling uitbreiden, ondanks alle bezuinigingen. Ik vrees de dag, dat je een fantastische aanbieding van elders krijgt. *Monique Knies*, je bent een kei van een secretaresse, een rots in de branding, betrouwbaar, ongelofelijk snel en creatief.

Ook wil ik het College van Bestuur van de Universiteit van Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht danken voor het vertrouwen, dat zij in mij gesteld hebben. Professor *Hans Stoof* wil ik nogmaals bedanken voor het feit, dat hij mijn benoeming per 15 februari 2010

voor elkaar heeft gekregen, ondanks de studentenbezetting van het bestuursgebouw. Hierdoor kon ik 14 dagen later als kersvers hoogleraar mijn eerste cum laude-promovendus zijn bul uitreiken in toga.

Douwe Biesma, vanaf deze plek dank ik je nogmaals voor wat je voor onze afdeling hebt gedaan en je inzet om mij te benoemen als afdelinghoofd. Dat heb je niet alleen gedaan en daarom wil ik in deze dank ook betrekken de andere leden van de divisieleiding: *Elsken van der Wall*, *Geranne Engwirda*, haar opvolgster *Inge de Wit*, en *Ineke Haasnoot*.

Ik heb gezegd.



Ill. 26: "Adieu" vanuit het auditorium, "Hello" in de kliniek van UMC Utrecht.

Colofon

Uitgave

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht; januari 2012

Eindredactie

Hans Honders, Aarts Productions, Eindhoven/Sydney

Foto cover

Tirza Luijten, Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

Opmaak

Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

Druk

ZuidamUithof Drukkerijen, Houten

Oplage

1000

UMC Utrecht

Bezoekadres:

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Postadres:

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Tel 088 75 572 30

Fax 088 75 555 84

E-mail h.lokhorst@umcutrecht.nl

www.umcutrecht.nl

Henk Lokhorst werd geboren in 1947. Hij studeerde diergeneeskunde in Utrecht en was verbonden als dierenarts aan de kliniek voor inwendige ziekten van grote huisdieren van 1971 tot 1974. Hij behaalde het arts-examen 1 maart 1980 en de specialisatie tot internist werd voltooid 1 maart 1985 en tot hematoloog 1 maart 1986. Het jaar 1982 werkte hij in het kader van Europese uitwisseling in het Universiteitsziekenhuis Eppendorf in Hamburg. Hij promoveerde 25 april 1989 op het onderwerp *»pathogenese en behandeling van het multipel myeloom«*.

Sinds 1986 is hij stafid bij de afdeling Hematologie van het UMC Utrecht. Hij werd tot hoofd van de afdeling benoemd op 1 mei 2009.

Het speerpunt van onderzoek van Henk Lokhorst is de verbetering van de behandeling van patiënten met multipel myeloom. Enerzijds als coördinator van nationale en internationale multicenter studies. Anderzijds via het initiëren en coördineren van translationeel onderzoek betreffende humorale en cellulaire immuuntherapie bij het multipel myeloom.

Henk Lokhorst zal zijn werkzaamheden met speciale aandacht voor het multipel myeloom ook na het bereiken van de leeftijd van 65 jaar voortzetten.

Henk Lokhorst startte als wedstrijddrijder in de Elfstedentocht van 1997 en finishte als 113e, ruim een uur na de overwinnaar Henk Angenent.

