Folia 16/17

Immunotherapie

Stamceldonatie

Ruben van Duijvenvoorde

Dendritische celvaccinaties bij melanoompatientent

Dr. Karlijn F. Bol & Prof. dr Jolanda de Vries

Micro-immunotherapie

Christian Fossey

Nieuwe immunomodulerende therapieën voor atopisch eczeem

Drs. Mariëlle Vermeulen, MD, PhD student & Prof. dr. Phyllis l. Spuls, MD, PhD

Behandeling van uitgezaaid melanoom met Til

Dr. Joost H. van der Berg

Try before you die: Cocktails

Jaargang 104
Nummer 2
Januari 2017

Voorwoorden

Redactioneel 4

K. N. P. S. V. 6

G. F. S. V. "Pharmaciae Sacrum" 8

L. P. S. V. „Aesculapius" 9

U. P. S. V. "Unitas Pharmaceuticorum" 11

Ph. V. D. "Hygeia" 13

Wetenschappelijk

Micro immunotherapie 17

Dendritische celvaccinaties 19

Immunomodulerende therapie 27

Behandeling melanoom met TIL 31

Overig

Try before you die 36

Stamceldonatie 38

Geachte leden der K.N.P.S.V.,

Geachte lezers,

Ten eerste wil ik, namens de Folia Pharmaceutica 'Formidabel', iedereen een mooi, gezond en gelukkig 2017 wensen.

Terwijl iedereen vakantie had of hard aan het werken was, zijn wij als commissie druk bezig geweest een mooie tweede editie van de Folia Pharmaceutica voor jullie neer te zetten, dit keer met als thema 'Immunotherapie'.

Immunotherapie is, zoals velen van jullie weten, een therapie die zich richt op het afweersysteem. Hierbij kan er gedacht worden aan het behandelen van kanker of aan andere immuunziekten.

Als commissie hebben wij voor dit onderwerp gekozen voor deze Folia editie, niet alleen omdat het interessant is, maar ook omdat wij het belang van deze vorm van therapie zien en dit graag met jullie willen delen. Alhoewel het hoogstwaarschijnlijk zo is dat deze vorm van therapie allang langs is gekomen in jullie vakgebied of tijdens een college. We hopen toch dat ook wij met deze artikelen jullie kennis over immunotherapie kunnen verbreden.

In deze editie zullen we het hebben over behandelingsvormen voor melanoom, immunomodulerende therapieën voor atopisch eczeem, het belang en proces van stamceldonaties en hebben we het over micro-immunotherapie en onder andere wat precies het verschil is met immunotherapie.

Hopelijk kunnen jullie nog wat nieuwe dingen van ons leren en inspireren wij jullie nog meer om een steentje bij te dragen aan immunotherapie, al is het wat bloed afgeven. Namens de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica 'Formidabel' wens ik jullie allemaal heel veel leesplezier toe!

Liefs,

Carmen de Nier

Geachte leden,
Beste lezer,

De winterse maanden leken zacht te gaan verlopen. De wens naar een witte kerst werd ook dit jaar niet vervuld, de pistes werden voor een groot deel van de vakantie kunstmatig besneeuwd gehouden en zelfs de eerste lammetjes zijn al geboren! De eerste week van januari is het dan toch eindelijk landelijk gaan ijzelen en is er sneeuw gevallen. Rijkswaterstaat heeft in het nieuwe jaar al 13,5 miljoen kilo zout gestrooid om de kans op ongelukken te verkleinen. Ook op het moment van schrijven lijkt het erop dat er weer een stevige winterse bui aan komt.

De kerstvakantie is voor veel studenten geen tijd om te genieten van de rust zo in het midden van het collegejaar. Niet alleen is het tijd voor familiebezoeken, de nieuwjaarsviering en actieve wintersportvakanties, is het ook een tijd van herkansingen. Ik hoop daarom ook van harte dat iedereen die een herkansing had zich daar succesvol doorheen heeft geslagen. Als K.N.P.S.V.-bestuur hebben wij ook niet stil gezeten, aangezien de Algemene Vergadering op 28 januari nu snel nadert. Hopelijk mag ik velen van jullie daar begroeten. Natuurlijk heeft de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica ook hard gewerkt in de vakantie, zoals wel is te zien aan deze, wederom prachtige, editie van de Folia!

Het thema van dit nummer is “Immunotherapie”, waarbij biologicals gebruikt worden als therapie tegen verschillende soorten kanker. Kankercellen laten zich, zeker in een later stadium, vaak niet herkennen door het immuunsysteem, waardoor het lichaam de schadelijke cellen niet zelf op kan ruimen. Immunotherapie draagt bij aan het herkennen van de kankercellen en het versterken van het immuunsysteem, waardoor kankerpatiënten een grotere kans op overleving hebben. De therapie werkt echter nog niet bij alle patiënten, dus is er nog veel onderzoek nodig om erachter te komen welke patiënten in aanmerking komen voor immunotherapie, en welke therapie dan het beste gekozen kan worden.

Aangezien er dus nog veel onderzoek naar gedaan wordt, betekent dat dus ook dat er interessante artikels over het onderwerp zijn. De commissie is dan ook druk op zoek geweest naar welwillende schrijvers die deze interessante artikels voor de Folia Pharmaceutica wilden schrijven. Ik ben daarom ook benieuwd naar de invulling van het blad. Ik wens u dan ook veel leesplezier met deze nieuwe editie van de Folia Pharmaceutica.

Namens het 114e bestuur der K.N.P.S.V.,

Iris Lafeber
h.t. voorzitter

G. F. S. V. "Pharmaciae Sacrum"

Geachte lezer,

Het is alweer 2017 en de goede voornemens worden goed nageleefd of zijn alweer over boord gegooid. De sportscholen staan vol en de kerstvakantie is voorbij. Maar dat betekent wel dat er weer een nieuwe editie van de Folia Pharmaceutica wordt uitgebracht. Dit maal zal deze in het teken staan van 'Immunotherapie'. Als je het mij vraagt een van de meest complexe onderwerpen in onze opleiding, dat maakt het uiteraard enkel interessanter. Vele systemen en cellen in ons lichaam zijn betrokken bij de afweer tegen lichaamsvreemde stoffen. Niet gek dat door deze complexiteit het hier dan ook wel eens mis gaat. Hierdoor kunnen zaken ontstaan als: infecties, allergieën, auto-immuunziekten of zelfs kanker. Immunotherapie kan de oplossing bieden om deze ziekten te behandelen of te genezen. Maar ook vaccinaties zijn een vorm van immunotherapie waarover de laatste jaren steeds meer discussie ontstaat. Het is een breed onderwerp, waarover voldoende te vertellen valt en waarna nog veel onderzoek gedaan kan worden. Ik ben erg benieuwd naar de invalshoek die de commissie heeft gekozen op dit onderwerp. Hopelijk vind ik de oplossing voor een van mijn vele allergieën.

Graagfeliciteerikdecommissiemetweereen mooie editie van de Folia Pharmaceutica en wens in de lezers veel leesplezier.

Met vriendelijke groet,

namens het 135e bestuur der G.F.S.V.
"Pharmaciae Sacrum"

Merel Evers

L. P. S. V. „Aesculapius"

Geachte leden der K.N.P.S.V.,

Allereerst wil ik iedereen, namens het 131e bestuur der L.P.S.V. „Aesculapius", de beste wensen toekennen voor het nieuwe jaar. Een nieuw jaar vol met nog meer mooie activiteiten vanuit de K.N.P.S.V. en haar afdelingen. Een nieuw jaar betekent natuurlijk ook een nieuwe editie van de Folia Pharmaceutica. Het is de tweede editie en dit maal is het onderwerp van de Folia Immunotherapie.

De laatste jaren is er enorm veel innovatie te vinden in het farmaceutische onderzoek. Waar voorheen nog geneesmiddelen werden geproduceerd tegen de grotere ziekten waar veel mensen mee te maken hadden, wordt er op dit moment meer aandacht gestoken in onderzoek naar geneesmiddelen tegen de zogenoemde 'rare' diseases zoals bijvoorbeeld de ziekte van Pompe of de ziekte van Gaucher. In deze gevallen is er meer sprake van personalized medicine of eigenlijk precision medicine. Deze richten zich op een kleinere populatie waarbij ook de juiste dosering bij de juiste persoon wordt gezocht.

Niet alleen is er innovatie in het onderzoek naar geneesmiddelen, maar ook in het onderzoek naar nieuwe therapieën. Enkele voorbeelden zijn gentherapie en immunotherapie. Immunotherapie maakt gebruik van het immuunsysteem van de mens, die allerlei verschillende afweerreacties kan veroorzaken. Zo kunnen er bijvoorbeeld monoklonale antilichamen geproduceerd worden, die ingezet kunnen worden bij het bestrijden van ziekten. Ons instituut, het Leiden Academic Center for Drug Research (LACDR), verricht in samenwerking met het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Leidsch Instituut van de Chemie (LIC) ook onderzoek naar immunotherapie. In februari van dit jaar is er tijdens het Leiden Pharma

Science Symposium de Molecule to Man Award uitgereikt aan een project dat de komende vier jaren kankervaccins zal gaan ontwikkelen die een afweerreactie opwekken tegen mutaties die alleen voorkomen bij tumoren.

Geweldig dus om te zien dat er in Leiden zoveel ontwikkelingen zijn binnen de immunotherapie, die er hopelijk voor kunnen gaan zorgen dat ziektes zoals kanker nog beter behandelbaar worden en zelfs precisiegericht kunnen worden bestreden. De (Bio-)Farmaceut kan op dit gebied een steentje bijdragen aan verbeteringen van behandelingen.

Robbert Wever
h.t. praeses aesculapii

U. P. S. V. "Unitas Pharmaceuticorum"

Waarde leden der K.N.P.S.V.,

Terwijl ik aan dit voorwoord begin, voel ik een fris briesje langs mijn haren waaien uit het raampje die ik ben vergeten dicht te doen. Bedenkelijk kijk ik om mij heen en iets spint door mijn gedachten: "Is het dan eindelijk zover?!". Ja hoor, het Nederlandse landschap is zojuist bedekt met sneeuw. Helaas net wat te laat nu de kerstdagen voorbij zijn, maar aan het uitgeruste en voldane gevoel te merken, kan ik wel stellen dat de uiterst ontspannen winterdagen toch echt zijn aangebroken. Vol goede moed weet ik dat het alweer bijna tijd is voor de volgende editie van de Folia en heb ik weer uitermate veel zin om alle U.P.'ers van alle zorgen vrij te maken. We mogen weer!

In de vorige editie van de Folia met het thema 'Formidabele inventies' heeft u kunnen lezen dat de Universiteit Utrecht en U.P. hier erg veel mee te maken hebben gehad. Ik was dan ook zeer tevreden met het thema om u dit te kunnen mededelen. Wederom hebben wij niet stilgezeten met inventies en ontbrak een tijd aan van ware glorie. Jawel, het was tijd voor onze 122e Dies Natalis. Met kaartjes die als warme broodjes over de toonbank vlogen, hadden we geen grip meer op de kwantiteit aan leden die graag bij elke activiteit wilden zijn. Met diverse uitverkochte activiteiten zoals het symposium en het gala waren wij dan ook zeer trots op onze Diescommissie. Hiernaast wil ik niet alleen alle U.P.-leden bedanken die erbij zijn geweest maar ook de andere afdelingen! Grote delegaties „Aesculapen" en P.S.'ers wilden maar al te graag bij ons gala zijn, wat onze verbroedering zeer ten goede is gekomen.

Naast deze prachtige week hebben er nog verscheidene andere activiteiten plaatsgevonden. Zo zijn ook de VvAA actualiteitenlunch, CPS pubquiz, reünistenborrel, ouderdag, masterclass solliciteren, Damesch- en Heerenactiviteit en de Ziekenhuisfarmacieavond georganiseerd. Zoals u kunt zien hebben

deze activiteiten betrekking op ons hele arsenaalaan U.P.-leden: farmaciestudenten, CPS'ers, reünisten, eerstejaars, ouders en bachelor- en masterstudenten. Geen wonder dat het zo goed loopt momenteel!

Deze editie van de Folia heeft als thema 'Immunotherapie'. Zoals velen van jullie weten is immunotherapie de behandeling met geneesmiddelen die het afweersysteem versterken. Een erg interessant onderwerp waar ik verderop in de Folia graag meer over lees.

Vanzelfsprekend staan er nog genoeg U.P.-activiteiten op de agenda waar ik u graag over informeer. Momenteel staan op de planning: de carrièredag, U.P.-borrels, een bedrijvenbezoek naar Synergy, de Algemene Ledenvergadering, een CPS-lunchlecture, het Almanakonthullingsfeest, de multi-cultiactiviteit, en ménage à trois. Er is weer genoeg te doen dus! Dan rest mij alleen nog u veel leesplezier te wensen in deze editie van de Folia en misschien kom ik u nog wel tegen op het gala van P.S.

Met vriendelijke groeten,
namens het 122e bestuur der U.P.S.V.
"Unitas Pharmaceuticorum",

Mark Deelen
h.t. praeses

Ph. V. D. "Hygeia"

Lieve K.N.P.S.V.'ers,

Hedendaags wordt er veel onderzoek gedaan naar therapieën om verschillende soorten ziekten tegen te gaan. Immunotherapie is een behandeling die is ontworpen om het eigen afweersysteem tegen de ziekte te laten vechten. De therapie kan een immuunreactie opwekken of de afweer verbeteren. In het geval van kanker is het lichaam soms niet in staat om de kankercellen te herkennen als kwaadaardig, waardoor er geen immuunreactie wordt opgezet. In andere gevallen worden de kankercellen wel herkend, maar is de immuunreactie te zwak om de ongecontroleerde proliferatie van kankercellen tegen te gaan, waardoor er een tumor vormt. Het is een prachtige ontwikkeling dat er steeds meer therapieën en behandelingen komen om het lichaam te helpen de juiste cellen te herkennen en te elimineren. Als student (bio-)farmacie is het belangrijk op de hoogte te zijn van actuele ontdekkingen en de vooruitgang in therapieën, wat het een uitstekend thema maakt voor deze Folia Pharmaceutica!

Ook bij het Pharmaceutisch Vrouwen Dispuut 'Hygeia' staan veranderingen en vernieuwingen centraal. Zo zijn laatst onze statuten herzien en weer volledig up-to-date gemaakt en hebben we sinds enige tijd een prachtig roze Vaandel. Nu we in het jaar 2017 zijn geraakt en de eerstejaars steeds meer gewend zijn aan het studerende leven, wordt het ook weer tijd om als dispuut naar een nieuwe lichting te kijken. Binnen 'Hygeia' is daarnaast ook een bestuurlijke verandering opgetreden. Afgelopen november heeft het jaarlijkse najaarsweekend van 'Hygeia' plaatsgevonden, waarvoor we met 21 meiden zijn afgereisd naar het Gelderlandse Stroe om daar gezellig een weekendje samen door te brengen. Op dat weekend heeft 'Hygeia' een nieuw bestuur gekregen: Eva van Haren (U.P.) neemt de taken van

de secretaris op zich, Inge Roelofsen (P.S.) heeft als penningmeester het financiële overzicht en ikzelf („Aesculapius”) vervul de rol van voorzitter.
Niet alleen het bestuur van ‘Hygeia’ wisselt dit collegejaar. Op zaterdag 28 januari zal tijdens de Januari Algemene Vergadering (AV) in Utrecht het 115e kandidaat-bestuur der K.N.P.S.V. worden onthuld. Na afloop van de AV kun je mee dineren en zal aansluitend de jaarlijkse open activiteit van Ph.V.D. ‘Hygeia’ zijn. Er is wegens het succes van de afgelopen jaren wederom gekozen voor een avond zingen en swingen in een karaokebar!
Nog veel leesplezier toegewenst met deze Folia Pharmaceutica en we zien je graag zaterdag 28 januari bij de open karaoke-avond van Ph.V.D. ‘Hygeia’!

Veel liefs en roze kussen,
Janna Hoogduin
h.t. voorzitter

1000 euro verdienen?

Je investering bedraagt slechts 38 euro!

Wat krijg je hiervoor? Het kandidaat-lidmaatschap van de KNMP:

- Het Pharmaceutisch Weekblad, vakblad voor apothekers.
- Gratis nmalig het Informatorium Medicamentorum (2015) tijdens de studie.
- Gratis nmalig het FNA tijdens de studie.
- Standaarden voor Zelfzorg tegen een sterk gereduceerd tarief.
- Toegang tot alle informatie op www.knmp.nl, waaronder de KNMP leden- en apothekenlijst.
- Toegang tot het KNMP Voorjaars- en Najaarscongres voor slechts € 25,- (inclusief btw).

De totale waarde bedraagt meer dan 1000 euro. Dus... word lid!

We hebben je nodig als kandidaat-lid van de KNMP. Alleen met brede steun van (aankomend) apothekers kunnen we effectief je belangen behartigen. D t is wat we doen. Zorgen dat je hoogwaardige farmaceutische pati ntenzorg kunt leveren. Nu en in de toekomst.

Meld je aan via: www.knmp.nl/knmp/lidmaatschap

€ 38,-
An offer you can't refuse!

KNMP

Micro-immunotherapy

By: Christian Fossey

The central pillar of our health

To stay in good health, it is essential to allow the different functions of the body to develop harmoniously. Among the five basic pillars, which are common to all human beings, namely food and external factors, the everyday environment, physical structure and energy, emotional balance and the endocrine system, the immune system is the central pillar of human health.

A large number of factors such as stress, malnutrition and many others can cause the immune system to become dysfunctional. This degradation of the immune system can result in various diseases, such as cancer, neurological disorders, autoimmune diseases, bacterial or fungal infections, reactivation of viruses (CMV, EBV, hepatitis, herpes, HPV, etc.), chronic fatigue syndrome, allergies and a variety of inflammatory reactions.

To remedy this dysfunctional situation and re-establish a balanced immune system, the immune system must be regulated through more efficient deployment of intercellular mediators. That is the role of micro-immunotherapy.

Immunotherapy and micro-immunotherapy, what is (are) the difference(s)?

Immunotherapy drugs

Modern medicine uses four major groups of general immunotherapy drugs:

- immunoglobulins;
- immunomodulators, such as interferons, which are used in chronic immune diseases;
- cancer drugs, such as monoclonal antibodies, or drugs of biological origin, such as aldesleukin (IL-2) (these drugs are used in injectable form at measurable doses);
- allergenic immunotherapy, which is also called hyposensitisation (this makes it possible to desensitise a patient by gradually increasing the dose of an allergen. It is done by the injectable route or, more recently, in a sublingual form (SLIT)).

Specific features of micro-immunotherapy

In the last twenty to thirty years, our knowledge of immunology has exploded. Following all these scientific advances, the discovery and synthesis of cytokines and growth factors have created therapeutic potential which is only beginning to be used cautiously in classical medicine. Why is this? All these substances that occur naturally in the body, more than a hundred of them, work together within the body, in incredibly small concentrations, of the order of 10-9 g/ml. This is one of the many characteristics revealed by discoveries in immunology.

Micro-immunotherapy uses, in high dilutions, ingredients identical to the endogenous substances in our own bodies, which research in immunology is gradually revealing. In particular, these include cytokines, a term which encompasses interleukins (named from IL-1 to IL-35), interferons (IFN α and β), growth factors (CSFs and TGFs) and tumour necrosis factors (TNF α and β). Due to their role in transmitting information, cytokines form the basis of drugs in micro-immunotherapy. New cytokines are regularly being discovered. The ever-deepening understanding of their properties is resulting in a large number of scientific publications every month. Micro-immunotherapy is therefore evolving in step with these international advances to remain at the forefront of medical research.

An example of the difference between immunotherapy and micro-immunotherapy: the treatment of multiple sclerosis

One of the classical immunotherapy treatments used to combat multiple sclerosis is biosynthetic interferon β1a, which is used in an injectable form. Depending on the method of administration, either by the intramuscular route (IM) route or subcutaneously (SC), IFN β1a is injected at a dose of 30 µg per week (IM) or 22 to 44 µg three times per week (SC).

Administration of these drugs causes side-effects including a virtually systemic flu-like syndrome, which has meant that their MA holders have to recommend taking an antipyretic analgesic before injection and for 24 hours after injection. There are many different side-effects and more than one in 10 patients have headaches.

The excipients in these medications are not harmless; specifically, they contain albumin, which can cause allergic reactions in some people even going as far as anaphylactic shock, or benzyl alcohol (2.5 ml per injected dose), which can cause necrosis at the injection site.

These treatments, like other injected immunotherapy treatments, cause autoimmune reactions and the production of anti-substance antibodies which compromise the treatment in the long term and reduce its efficacy in the medium term.

Micro-immunotherapy will also use IFN β1a in treatment of multiple sclerosis. The strain will be given at a low dilution, which is still equivalent to a physiological concentration, in UI/ml. Rather than being injected it will be administered sublingually to allow it to come into direct contact with dendritic cells in the epithelium and unleash the immune reaction.

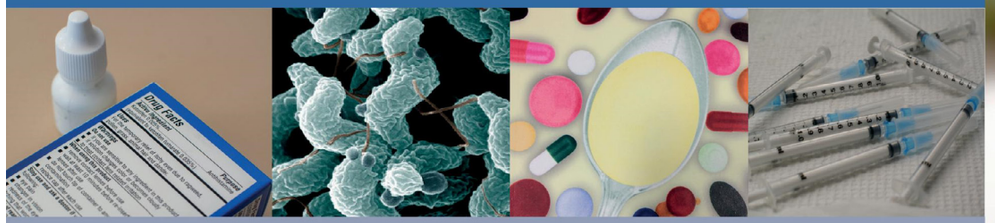
This Ultra Low Dose makes it possible to achieve the greatest possible reduction in the side-effects caused by injections, whether these are given subcutaneously or intramuscularly. No adjuvant is needed when giving the dilution of IFN β1a, because it is impregnated into globules made of lactose-sucrose.

Availability of micro-immunotherapy drugs

The micro-immunotherapy drugs resulting from the discoveries and research carried out by Dr Maurice Jenaer in Belgium since the 1980s are now available in pharmacies in many European countries.

NIA
Vereniging van Nederlandse Industrie-Apothekers

De NIA representeert de industrie-apothekers en vertegenwoordigt hun belangen.



De industriële farmacie biedt een scala aan mogelijkheden. Of het nu een grote multinational, een klein lokaal opererend bedrijf of een consultancy bureau is, er is altijd een belangrijke en uitdagende rol voor de industrie-apotheker weggelegd.

Studenten Farmacie opgelet!

Wanneer je speciale interesse hebt in de industrie kun je nu al gebruik maken van de voordelen die de NIA te bieden heeft. De NIA behartigt de belangen van alle industrieapothekers. Van nu en van de toekomst. Tegen een speciaal tarief heb je toegang tot een breed netwerk van industrie-apothekers en vakinhoudelijke informatie.

Wil je weten wat de NIA voor jou kan betekenen kijk op: www.industrieapothekers.nl of neem contact op met de NIA via: secretariaat@industrieapothekers.nl

Bezoek eens een NIA activiteit of een STIP borrel (Startende Talentvolle Industrie Apotheker) en meld je aan!

Scan deze code om snel naar de website te gaan

Of deze om naar de STIP pagina te gaan

Dendritische celvaccinaties bij melanoompatiënten

Door: Dr. Karlijn F. Bol & Prof. dr. Jolanda de Vries

Immunotherapie is een vorm van behandeling waarmee het eigen afweersysteem beter wordt geactiveerd om tumorcellen te vernietigen. Inmiddels wordt het bij sommige vormen van kanker toegepast als standaardbehandeling en zeer vaak in studieverband. Dendritische celvaccinaties is een vorm van immunotherapie met weinig bijwerkingen en wordt in Nederland met name bij melanoompatiënten in studieverband toegepast.

Melanoom is een vorm van huidkanker die ontstaat uit de pigmentcellen van het lichaam. Het is de meest agressieve vorm van huidkanker en is een relatief zeldzame vorm van kanker. In Nederland krijgen per jaar circa 4600 mensen een melanoom. De gemiddelde leeftijd bij het optreden van de ziekte is 45 jaar. De overgrote meerderheid van de personen met een melanoom van de huid zal na chirurgische behandeling géén metastasen ontwikkelen. Bij een deel van de patiënten ontstaan via de lymfebanen metastasen in de lymfeklieren nabij het oorspronkelijke huidmelanoom, zogenoemde regionale lymfekliermetastasen. Ook kunnen via de bloedbaan metastasen naar andere organen worden verspreid, afstandsmetastasen. In Nederland overlijden er circa 800 patiënten per jaar aan de gevolgen van een gemetastaseerd melanoom. Tot enkele jaren geleden bestond, ondanks veel onderzoek, de standaardbehandeling van het gemetastaseerde melanoom uit chemotherapie (dacarbazine) en was er geen standaard vervolgbehandeling beschikbaar na het falen van chemotherapie. Met de recente introductie van nieuwe behandelmogelijkheden zijn er nu meer systemische behandelopties beschikbaar voor melanoompatiënten en neemt ook de overleving toe. Met name met immunotherapie, onder andere zogenaamde checkpoint inhibitors, bestaat er voor patiënten een kans op langdurige overleving.[1,2] Doelgerichte behandelingen (targeted therapy) zoals BRAF en MEK remmers resulteren in het algemeen alleen in tijdelijke ziektecontrole en niet tot genezing.[3]

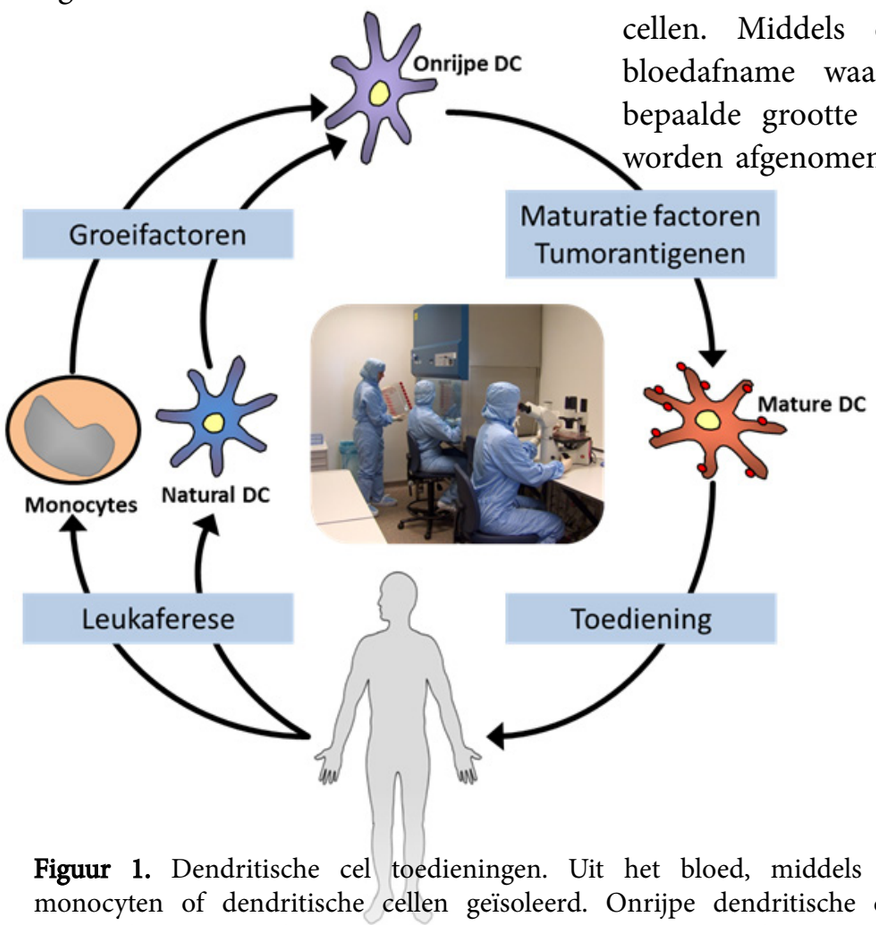
Patiënten met regionale lymfekliermetastasen ondergaan een operatieve verwijdering van de aangetaste lymfeklieren (een klierdissectie van de lies, oksel of hals), soms gevolgd door adjuvante radiotherapie. De radiotherapie verlaagt de kans op terugkomst van het melanoom in het geopereerde gebied, maar geeft geen verbetering van de kans op metastasen elders in het lichaam of op de overleving. De grote kans op het ontstaan van metastasen elders in het lichaam (+/- 50%, afhankelijk van de uitgebreidheid van lymfekliermetastasen) willen we verkleinen met dendritische celvaccinaties.

Het immuunsysteem en kanker

Dat het immuunsysteem een rol speelt bij kanker werd duidelijk toen bleek dat kanker zich vaker ontwikkelt bij mensen met een verzwakt immuunsysteem. Echter, ook bij mensen met een goed functionerend immuunsysteem kan kanker aan de controle van dit systeem ontsnappen. Sommige cellen van het immuunsysteem, in het bijzonder de dendritische cellen, hebben als taak om lichaamseigen cellen en weefsels continue af te zoeken naar afwijkende antigenen, eiwitten op het oppervlak van cellen. Indien antigenen door onrijpe dendritische cellen als lichaamsvreemd worden herkend, zullen ze door de dendritische cel worden opgenomen en worden afgebroken tot fragmenten, zodat ze gepresenteerd kunnen worden. Na stimulatie met signaalstoffen afkomstig van ziekteverwekkers rijpen dendritische cellen uit. Mature dendritische cellen migreren naar de dichtstbijzijnde lymfeklieren en presenteren aldaar het antigeen aan andere cellen van het immuunsysteem, naïeve B en T cellen.

Helaas zijn dendritische cellen niet altijd in staat om tumorcellen te herkennen, omdat de tumorcellen vaak niet als lichaamsvreemd worden gezien, deels vanwege de grote gelijkenis met gezonde cellen. Echter, van het melanoom zijn inmiddels meerdere tumorspecifieke antigenen bekend. Het doel van immunotherapie binnen de oncologie is het eigen immuunsysteem te activeren tegen tumorcellen of de immuunreactie te versterken. Checkpoint inhibitors, een bepaalde vorm van immunotherapie met antilichamen, remmen de negatieve terugkoppeling naar cellen van het immuunsysteem. Als het ware wordt de rem op het immuunsysteem weggenomen en zo de immuunrespons versterkt.

Dendritische celvaccinaties activeren niet het immuunsysteem als geheel maar stimuleren een specifieke immuunrespons tegen bepaalde tumorantigenen. Het voordeel hiervan is dat het specifiek tumorcellen kan aanpakken, hierdoor minder bijwerkingen geeft en dat het een "geheugen" tegen tumorcellen kan ontwikkelen.



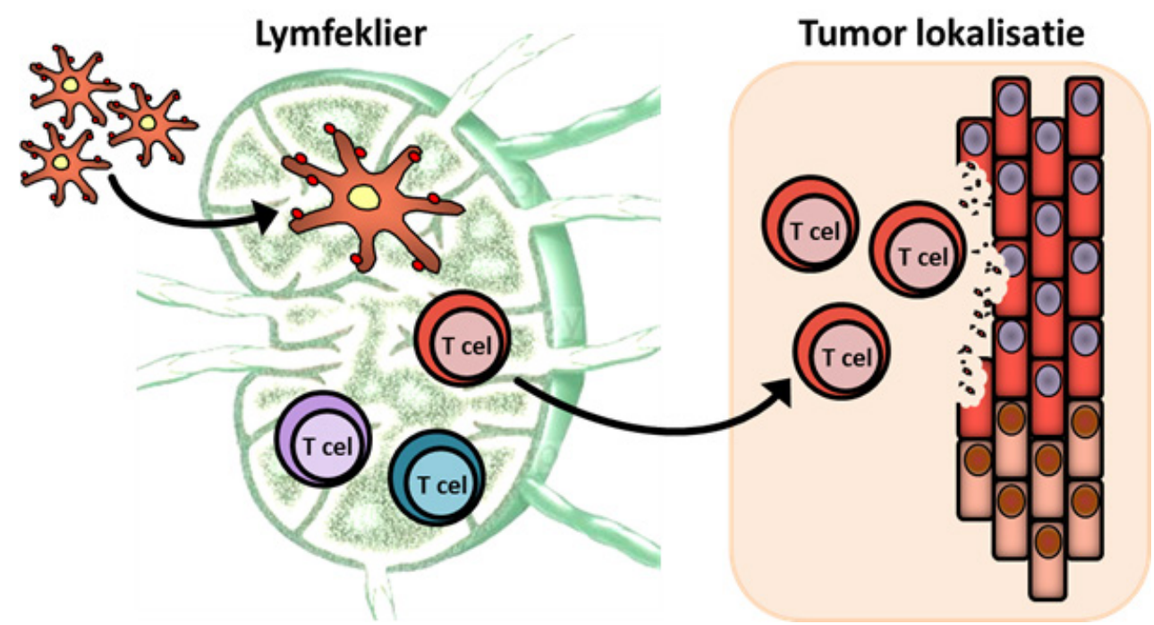
Figuur 1. Dendritische cel toedieningen. Uit het bloed, middels een leukaferese, worden monocyten of dendritische cellen geïsoleerd. Onrijpe dendritische cellen cellen worden geactiveerd/gematureerd en voorzien van tumorantigenen die aan de buitenkant gepresenteerd worden. Deze dendritische cellen worden vervolgens teruggeven aan de patiënt.

Het werkingsmechanisme van dendritische celvaccinaties

Met dendritische celvaccinaties wordt gepoogd het immuunsysteem te activeren tegen tumorcellen en wordt een beroep gedaan op het in het lichaam aanwezige repertoire aan T cellen. Slechts een klein percentage van ons bloed bestaat uit dendritische cellen. Middels een leukaferese, een bloedafname waarbij cellen met een bepaalde grootte en dichtheid kunnen worden afgenomen, worden dendritische

Na maturatie worden dendritische cellen in het laboratorium in contact gebracht met tumorantigenen zodat deze zullen worden gepresenteerd aan het oppervlakte van de dendritische cel. Na antigeenbelading worden de dendritische cellen als vaccin teruggegeven aan de patiënt, middels een injectie in de lymfeklier. Aldaar komen de dendritische cellen in contact komen met naïeve B en T cellen om een immuunrespons tegen de tumor kunnen induceren.

Na activatie vermenigvuldigen de geactiveerde T cellen zich en verlaten vervolgens de lymfeklier op zoek naar cellen die het specifieke tumorantigeen tot expressie brengen om in deze cellen, tumorcellen, vervolgens celdood te induceren (figuur 2).



Figuur 2. Dendritische cellen worden in de lymfeklier ingespoten. Daar liggen diverse cellen van het immuunsysteem te wachten om geactiveerd te worden, maar alleen de cellen die de tumorantigenen herkennen zullen zich gaan delen en de lymfeklier verlaten. In het lichaam zoeken ze naar cellen die de tumorantigenen tot expressie brengen en zullen deze cellen doden, de gezonde lichaamscellen zullen ze niet doden.

Dendritische celvaccinaties bij het melanoom

De eerste klinische studies met dendritische celvaccinaties bij kankerpatiënten vonden plaats eind jaren 90 en toonden de uitvoerbaarheid en potentiële werkzaamheid aan. Dendritische celvaccinaties hebben bewezen veilig te zijn; ernstige toxiciteit wordt niet waargenomen. Bijwerkingen zijn meestal beperkt tot kortdurende klachten van griepachtige verschijnselen, lokale zwelling op de plaats van de injectie en moeheid. De tot dusverre enige gerandomiseerde fase-III-studie met dendritische cellen liet geen verschil in overleving zien ten opzichte van chemotherapie.[4] Deze studie werd echter in een heel vroege fase van de ontwikkeling van dendritische celvaccinatie opgestart. Hierdoor werden geen optimaal gematureerde dendritische cellen gebruikt.

De huidige vaccins in fase-I/II-studies zijn echter steeds vaker in staat tumorspecifieke T cellen te induceren; de verwachting is dat deze verbeterde immunologische resultaten correleren met klinische resultaten, echter een nieuwe fase-III-studie met 'het optimale dendritische celvaccin' zal dit moeten uitwijzen. Bij enkele patiënten kunnen na vaccinatie tumorspecifieke T cellen in het bloed worden aangetoond, vaker kunnen tumorspecifieke T cellen worden gekweekt uit huidbiopten na een huidtest. Bij deze test worden kleine hoeveelheden met tumorantigeen beladen dendritische cellen in de huid ingespoten, waarna na 48 uur huidbiopten worden genomen van de injectieplaatsen. In deze huidbiopten wordt vervolgens de aanwezigheid van tumorspecifieke T cellen onderzocht.

In 25-30% van de patiënten met gemetastaseerd melanoom worden na dendritische celvaccinaties T cellen die melanoomcellen herkennen gevonden in de huidtest. Bij deze patiënten correleert de aanwezigheid van functionele tumorspecifieke T cellen met een betere overleving.[5] Bij patiënten met regionale lymfekliermetastasen van het melanoom zien we veel vaker, in bijna 75%, van de patiënten een functionele tumorspecifieke T cel respons in de huidtest na vaccinatie. Deze patiënten worden 'adjuvant', na chirurgische resectie van regionale lymfekliermetastasen, behandeld met dendritische celvaccinaties. In vergelijking met een gematched cohort van controle patiënten, patiënten die na chirurgische resectie zijn geobserveerd (huidige standaard therapie), heeft dendritische celvaccinatie een positief effect op de overleving.[6] Deze veelbelovende resultaten worden momenteel onderzocht in een prospectieve, gerandomiseerde studie. Hierbij wordt het effect van toediening van dendritische cellen vergeleken met dat van een placebo.

Referenties

1. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic elanoma. The New England journal of medicine 363, 711-723 (2010).

2. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England journal of medicine 373, 23-34 (2015).

3. Long, G.V., et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. The New England journal of medicine 371, 1877-1888 (2014).

4. Schadendorf, D., et al,.Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 17, 563-570 (2006).

5. Aarntzen, E.H., et al., Skin-test infiltrating lymphocytes early predict clinical outcome of dendritic cell based vaccination in metastatic melanoma. Cancer research, 72:6102-6110 (2012).

6. Bol, K.F., et al., Favorable overall survival in stage III melanoma patients after adjuvant dendritic cell vaccination. Oncoimmunology 5, e1057673 (2016).

Nieuwe immuno-modulerende therapieën voor atopisch eczeem

Door: Drs. Mariëlle Vermeulen, MD, PhD student &
Prof. dr. Phyllis I. Spuls, MD, PhD

Atopisch eczeem (AE) is de meest voorkomende chronische, jeukende, inflammatoire huidziekte die voorkomt bij 15-30% van alle kinderen en adolescenten en 2-10% van alle volwassenen in Europa en een substantiële impact op de kwaliteit van leven heeft.

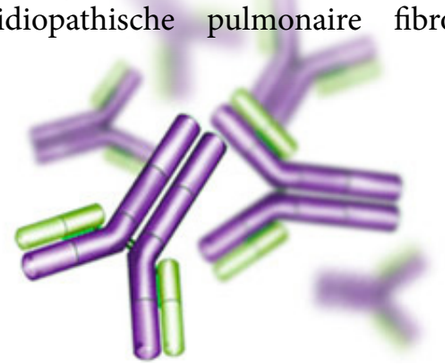
Er zijn verschillende factoren die een rol spelen bij de oorzaak van atopisch eczeem; aan de ene kant is er een verstoorde barrière functie van de huid en aan de andere kant is er sprake van inflammatie gedreven door T cellen. AE heeft een acute en een chronische variant, en bij beide varianten spelen verschillende T helper cellen een rol.

Hierbij eerst een overzicht van de huidige behandelingen voor AE. Voor de mildere varianten worden emollientia, corticosteroïd- en teerpreparaten en calcineurine remmers gebruikt. Wanneer dit niet voldoende helpt wordt overgegaan op lichttherapie of systemische therapie. Momenteel is cyclosporine het enige in Nederland voor AE geregistreerde systemische middel, hoewel azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetyl, orale corticosteroïden, tacrolimus en intraveneuze immunoglobulines ook toegepast worden. Er is voor elk van deze behandelingen enige evidence van (met name korte termijn en veelal kleine) randomised controlled trials beschikbaar (Roekevisch E et al., 2013; www.greatdatabase.org.uk). Niet alle patiënten komen in aanmerking voor deze behandelingen en voor niet alle patiënten zijn deze behandelingen afdoende. Ze worden gestopt vanwege te weinig effect, te veel bijwerkingen of een uitdovend effect.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar de door T helper cellen opgewekte inflammatie binnen AE. Uit deze onderzoeken zijn verschillende potentiële aangrijpingspunten voor nieuwe immunomodulerende medicijnen naar voren gekomen.

Zo is uit recent onderzoek gebleken dat bij AE patiënten CD4- en CD8 positieve cellen verhoogd zijn. Deze cellen produceren de cytokines IL-4 en IL-13 welke vervolgens via eenzelfde recepter (IL-4Rα) in verdere cascades in het immuunsysteem bijdragen aan het ontwikkelen van AE.

Dupilumab is een medicijn dat ingrijpt op deze cascade. Verwacht wordt dat dit medicijn het komende jaar op de markt gaat komen. Het is een monoclonaal antilichaam dat zowel IL-4 als IL-13 blokkeert via de IL-4Rα receptor en zodoende ervoor zorgt dat zowel IL-4 als IL-13 geen signalen meer door kunnen geven. Verschillende studies hebben het klinische effect van Dupilumab al laten zien; hierbij worden resultaten gezien waarbij tot bijna 75% verbetering van AE optreedt (in combinatie met topicale steroïden) (Thaçi D et al.,2016). De uitkomstmaat die hiervoor gebruikt wordt is de Eczema Area and Severity Index (EASI), een veel gebruikte score die de ernst en uitgebreidheid van eczeem aangeeft. Ook de jeuk, 1 van de meest belastende symptomen van AE, wordt beduidend minder (gemeten via de pruritus Numeric Rating Scale (NRS)). Het veiligheidsprofiel van Dupilumab lijkt goed te zijn; buiten virale herpes infecties, conjunctivitis, nasopharyngitis, exacerbaties van AE, hoofdpijn en bovenste luchtweg infecties worden tot nu toe geen ernstige bijwerkingen gemeld. Lebrikizumab is een ander monoclonaal antilichaam dat aangrijpt op IL-13. Het is getest in een dubbelblinde gerandomiseerde studie waarbij verbeteringen werden gezien tot bijna 83% (wederom gemeten met behulp van de EASI). Ook van dit middel lijkt het veiligheidsprofiel tot nu toe goed te zijn; ook bij deze studie worden virale herpes infecties en conjunctivitis gerapporteerd. Omdat beide middelen aanleiding geven tot een type 1 IgE gemedieerde immuunrespons zal onderzocht worden of deze medicijnen ook toegepast kunnen worden bij patiënten die leiden aan astma en idiopathische pulmonaire fibrose.



Een ander aangrijpingspunt voor nieuwe medicijnen is de p40 subunit van de cytokines IL-12 en IL-23. Ustekinumab (welke een belangrijke biological is bij de behandeling van o.a. psoriasis) is een medicijn dat hierop ingrijpt; dit is ook een monoclonaal antilichaam. Van IL-23 wordt gedacht dat dit zorgt voor een toename van Th17 en Th22 cellen, welke weer een rol zouden spelen bij de acute fase van AE. Ook van dit middel is in verscheidene studies aangetoond dat het effect heeft op AE hoewel de resultaten minder overtuigend lijken dan bij Dupilumab. Het veiligheidsprofiel lijkt, hoewel dit alleen getest is op kleine schaal, goed te zijn. getest is op kleine schaal, goed te zijn.

Crisaborole zalf (dus geen systemisch middel, maar wel een middel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme) is een medicijn dat een fosfodiësterase 4 (PDE4) remmer bevat. PDE4 is een intracellulair enzym dat tijdens inflammatie in een verhoogde mate aanwezig is in macrofagen, T cellen, monocyten en neutrofielen en de productie van IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13 controleert. Door PDE4 te remmen gaat crisaborole zalf de bij AE bekende inflammatiecyclus tegen. Uit een aantal kleinschalige studies blijkt dat crisaborole zalf een positief effect heeft op AE ten opzichte van placebo. De gemelde bijwerkingen waren mild tot matig in ernst.

Tot slot is er apremilast (Otezla), een selectief systemisch immunosuppressivum dat ook PDE-4 remt in inflammatoire cellen, waardoor een downregulatie van de inflammatoire respons optreedt, met een afname in inflammatoire cytokinen zoals TNF-α, IL-23 en IL-17 en een stijging van anti-inflammatoire cytokinen zoals IL-10. Het heeft dezelfde aangrijpingspunten als crisaborole zalf en heeft in een aantal kleine studies goede resultaten gegeven met een verbetering tot 71% van het AE gemeten met de EASI. De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, overgeven en diarree.

ABT-494 is een medicijn dat zich momenteel in een vroege testfase bevindt. Dit is een Janus kinase inhibitor (JAK inhibitor) welke effectief ingrijpt op de Th2 gemedieerde inflammatie. JAK inhibitoren zijn echter nog niet heel specifiek; hierdoor hadden eerdere JAK inhibitoren onder andere anemie als bijwerking. Doordat ABT-494 voornamelijk op JAK1 ingrijpt zou deze bijwerking minder of niet optreden.

Nadat de ontwikkeling van de behandeling van atopisch eczeem jarenlang vrijwel stil heeft gestaan zijn er nu gelukkig weer nieuwe ontwikkelingen op dit gebied. Hopelijk zal dit leiden tot voor de korte en langere termijn effectieve, veilige medicijnen voor vele patiënten met atopisch eczeem.

Omdat er nog een gebrek is aan evidence betreffende zowel de bestaande (off-label) als nieuwe behandelingen van AE, en er naar verwachting weinig vergelijkend onderzoek zal worden verricht in afzienbare tijd, is observationeel onderzoek nuttig.

De TREAT Registry Taskforce is een internationaal samenwerkingsproject met als doel het creëren van een centraal data platform voor (inter-) nationale registers waarin gegevens worden opgenomen van een observationele prospectieve, klinische multicenter cohorten. In dit platform zullen gegevens worden verzameld van een core data set waarover middels een eDelphi survey en een internationale consensusmeeting met verschillende stakeholders inmiddels consensus is bereikt. Data van kinderen en volwassenen gediagnosticeerd met AE die beginnen op foto- of systemische immuno-modulerende therapieën (conventioneel bijv. methotrexaat of nieuwe geneesmiddelen bijv. dupilumab, lebrikizumab) zullen worden bijgehouden in deze TREAT registers.

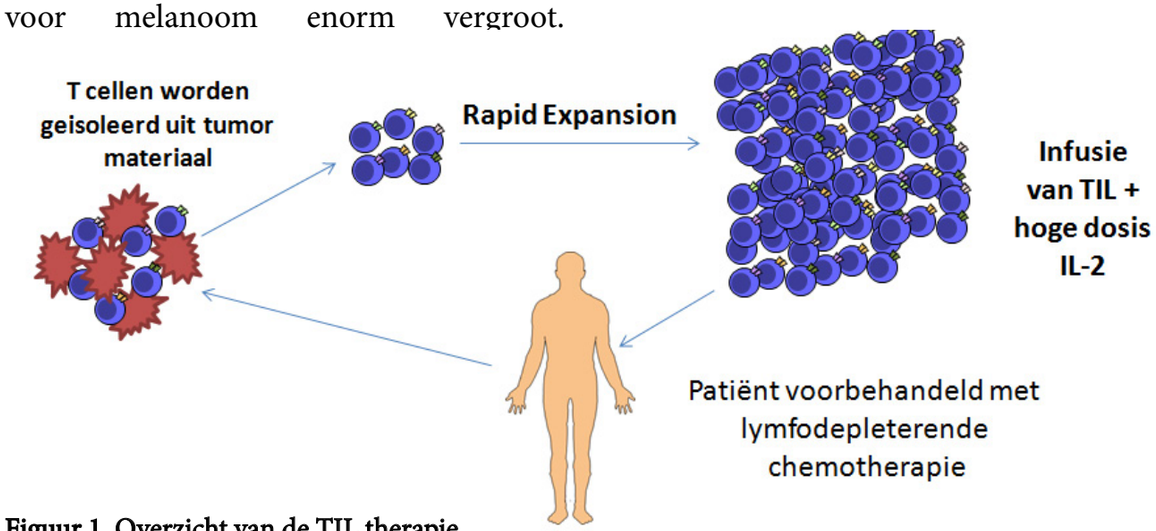
Behandeling van uitgezaaid melanoom met TIL

de T cel als levend geneesmiddel

Door: Dr. Joost H. van den Berg, apotheker

Inleiding

Melanoom is een agressieve vorm van huidkanker met een stijgende incidentie in de Westerse wereld. Tot 2010 werden patiënten met een gemetastaseerd melanoom enkel behandeld met het chemotherapeuticum dacarbazine, waarmee een gemiddelde progressie-vrije overleving (PFS) van slechts twee maanden gehaald werd[1]. De opkomst van de immunotherapie heeft de behandel mogelijkheden voor melanoom enorm vergroot. Sinds enkele jaren zijn de zogenaamde checkpoint inhibitors geregisteerd voor de behandeling van melanoom. Deze checkpoint inhibitors zijn monoclonale antilichamen gericht tegen de moleculen CTLA-4 en PD-1. CTLA-4 en PD-1 komen tot expressie aan het oppervlakte van T cellen aanwezig in de tumor. Door deze moleculen te blokkeren worden deze T cellen ge-(her)activeerd om te tumor aan te vallen. [2-4].

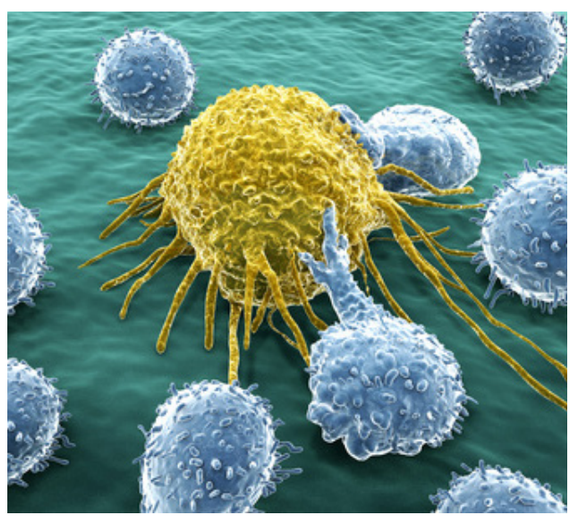


Figuur 1. Overzicht van de TIL therapie.

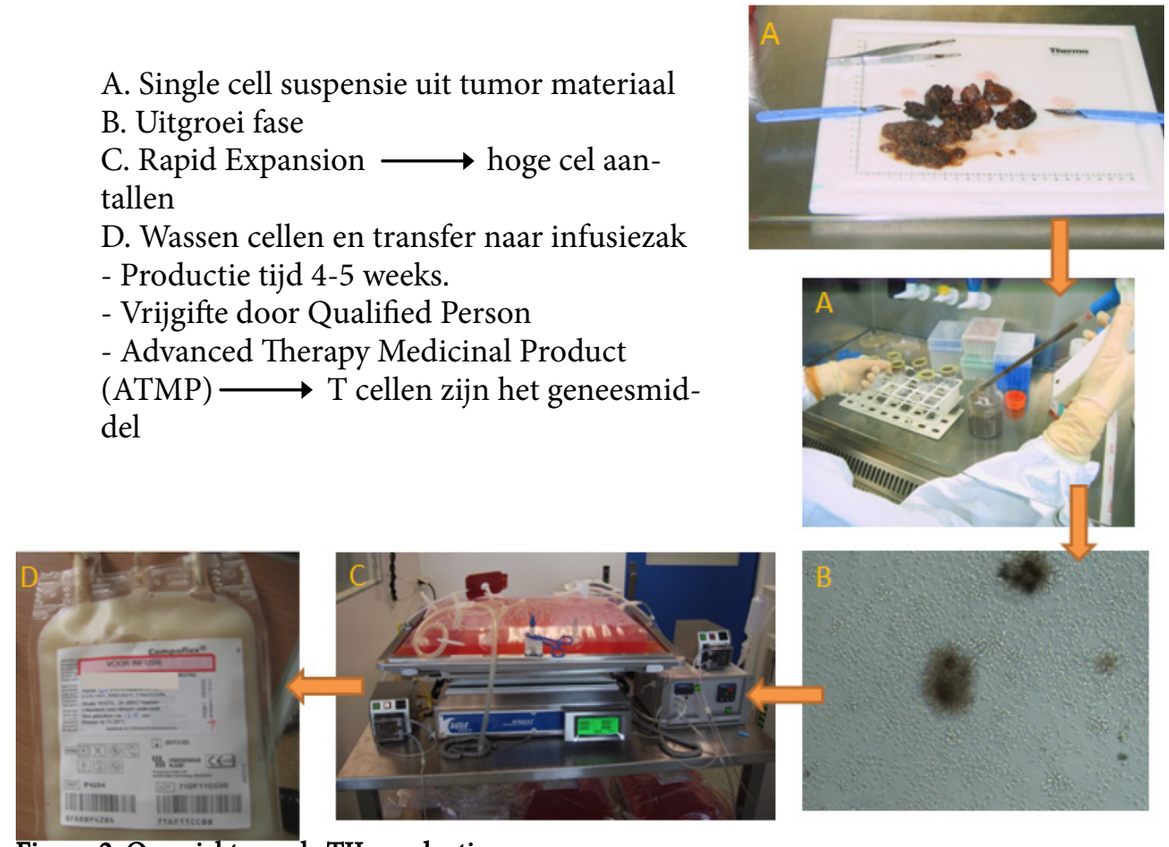
Tumorinfiltrerende lymfocyten

Een andere mogelijkheid om patiënten met gemetastaseerd melanoom te behandelen is met tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL). Bijna 150 jaar geleden beschreef Rudolf Virchow de aanwezigheid van lymfoïde cellen in tumorweefsel en dacht hij na over een mogelijke interactie tussen ontsteking en kanker [5]. Deze TILs blijken vaak aanwezig te zijn in melanomen. Een deel van deze TILs blijken reactief te zijn tegen het melanoom en kunnen worden ingezet als behandeling. Daarvoor worden deze TILs eerst uit een metastase geïsoleerd, verder opgegroeid en vervolgens terug gegeven aan dezelfde patiënt.

TIL therapie is voor het eerst uitvoerig klinisch getest door Dr. Steven Rosenberg van The National Cancer Institute in de VS. Voor behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom met TIL, wordt een metastase van minimaal twee tot drie centimeter chirurgisch verwijderd. Deze metastase wordt gebruikt voor het uitgroeien van de T lymfocyten in de aanwezigheid van interleukine-2, een voor T cellen belangrijke groeifactor. Zodra voldoende TIL zijn verkregen, meestal in een periode van 2-3 weken, volgt een zogenaamde snelle expansie van deze cellen tot zeer grote aantallen. Dit gebeurt in de aanwezigheid van een oplosbaar anti-CD3 monoklonaal antilichaam, hoge dosis IL-2 en bestraalde autologe, dan wel allogene, “feeder” cellen. Dit zijn perifeer bloed mononucleaire cellen, die voldoende factoren produceren om de groei van de TIL te bevorderen. Op deze wijze wordt in een tijdsbestek van de 4-5 weken 1-20x 1010 TIL opgekweekt voor infusie. In de week voor infusie wordt de patiënt behandeld met chemotherapie bestaande uit cyclofosfamide en fludarabine om zogenaamde lymfodepletie te bewerkstelligen. Deze lympfodepletie zorgt voor fysieke ruimte voor het infusieproduct en veranderd het immuun suppressieve milieu van de tumor. Spontaan beenmergherstel gebeurt eigenlijk altijd. Na infusie worden de patiënten blootgesteld aan hoge doses IL-2 gedurende enkele dagen. TIL therapie is een eenmalige behandeling.



A. Single cell suspensie uit tumor materiaal
B. Uitgroei fase
C. Rapid Expansion ⟶ hoge cel aantallen
D. Wassen cellen en transfer naar infusiezak
- Productie tijd 4-5 weeks.
- Vrijgifte door Qualified Person
- Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) ⟶ T cellen zijn het geneesmiddel



Figuur 2. Overzicht van de TIL productie

TIL therapie wordt op dit moment toegepast in meerdere centra in de VS, Israël en Europa, allemaal in klinisch trials. Inmiddels zijn wereldwijd meer dan 600 patiënten met een uitgezaaid melanoom met TIL behandeld in meerdere kleine of grotere fase II studies [6-8]. De kans op een objectieve respons varieert van studie tot studie tussen de 38% en 72% van de behandelde patiënten[6-9]. Tussen de 10-20% van de genezing kan worden gesproken. Ook in Amsterdam hebben wij enkele melanoom patiënten die na behandeling met TIL een met een complete remissie lieten zien.

Fase III Klinische trial

Om de plaats van behandeling met TIL bij het gemetastaseerd melanoom te bepalen is in Europa besloten tot het verrichten van een gerandomiseerde fase III trial. Deze fase III studie is op dit moment open in twee Europese centra, te weten het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam en het Herlev Hospital in Kopenhagen, Denemarken. In deze fase III studie worden patiënten met een niet resectabel (stadium IIIc), of gemetastaseerd (stadium IV) melanoom in een 1:1-verhoudening gerandomiseerd tussen TIL en ipilimumab, een voor deze ziekte geregistreerd monoklonaal antilichaam tegen het eiwit CTLA4 op geactiveerde T cellen (zie ook de inleiding). Het primaire doel van deze studie is om de progressievrije overleving (PFS) op 6 maanden te vergelijken tussen patiënten die behandeld zijn met TIL en die met ipilimumab. Secundaire uitkomsten zijn kans op respons, totale overleving en veiligheid van de behandeling. Voor het vinden van een verschil in PFS op 6 maanden van 50% ten gunste van de TIL therapie moeten 168 patiënten worden gerandomiseerd. Ziekte progressie wordt bepaald door middel van CT scans. Er zal in de studie ook naar kosteneffectiviteit en kwaliteit van leven worden gekeken. TIL therapie wordt voor de Nederlandse patiënten tijdelijk vergoed in het basispakket.

De T cel als geneesmiddel

Het TIL product is een zogenaamd Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP). Doordat de T cellen langdurig worden gekweekt met cytokines zijn dit geavanceerde therapieën die vallen onder de geneesmiddelenwet. De T cel is in dit geval dus het geneesmiddel. Dit betekend dat de centra een Good Manufacturing Practice (GMP) vergunning moeten hebben van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) voor de productie van TIL. Belangrijke zaken voor het verkrijgen een vergunning zijn robuustheid van het productie proces, kwaliteitscontrole, traceerbaarheid en personeel kwalificatie. Het nadeel van dit soort celproducten is dat deze per patiënt geproduceerd dienen te worden, wat erg arbeidsintensief maakt. De productieduur is ongeveer een maand, wat voor sommige kankerpatiënten met een snelle ziekteprogressie te lang is. Het ATMP veld is een interessant werkgebied voor de (bio)farmaceut met een interesse in product (innovatie) en wetenschappelijk onderzoek. Er wordt gewerkt in een multidisciplinair team bestaande uit (ziekenhuis) apothekers, oncologen, verpleegkundigen, pathologen en immunologen.

Wat herkennen de TILs?

TILs zijn een relatief slecht gekarakteriseerd geneesmiddel… Op het moment van infusie weten wij niet welke antigenen van de tumor herkend kunnen worden. Over het algemeen herkent tussen de 1 en 40% van het cel product het autologe tumor materiaal. Onderzoek heeft ons laten zien dat de volgende antigenen herkend kunnen worden. 1.) Melanocyt differentiatie eiwitten, die betrokken zijn bij de synthese van melanine waaronder gp100, tyrosinase en MART-1/melan-A. 2.) Cancer/testis eiwitten, die een rol spelen tijdens embryogenese, maar daarna worden uitgeschakeld, echter door tumoren soms weer kunnen worden ingeschakeld. 3.) Gemuteerde genproducten, waarvan CDK4 en β-catenine de eerste voorbeelden waren [10, 11]. In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat door de extensieve DNA schade door UV licht reactiviteit van TIL het meest gericht is tegen die gemuteerde eiwitten in melanoomcellen. Deze mutaties zijn bij alle patiënten weer anders. Wij hebben in het laboratorium aangetoond dat mutatie specifieke T cellen in sommige gevallen 3 jaar (!) na infusie nog steeds terug te vinden zijn in het bloed van patiënten behandeld met TIL.

Conclusie

In de afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in de behandeling van het gemetastaseerde melanoom. Van een voorheen nauwelijks behandelbare vorm van kanker is het nu een ziekte geworden met goede behandelopties. Niet alleen door de ontdekking van doelgerichte therapie en immunotherapie, maar ook door de implementatie van celtherapie zoals TIL. De vraag blijft welke positie celtherapie uiteindelijk bij de behandeling van het gemetastaseerde melanoom en andere soorten tumoren in zal gaan nemen. Dat zal afhangen van zowel de kosten als klinische effectiviteit (uitkomst fase III studie) van de verschillende behandelopties. Op dit moment zijn wij TIL therapie ook aan het ontwikkelen voor andere kankersoorten en gebruiken wij ook genetisch gemodificeerde T cellen als behandeloptie.

Referenties

1. Patel PM, Suciu S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer 2011; 47: 1476-1483.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34.
3. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532.
4. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-330.
5. Virchow R. Cellular Pathology. Philadelphia: 1863.
6. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res 2011; 17: 4550-4557.
7. Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M et al. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients. Clin Cancer Res 2012; 18: 6758-6770.
8. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O et al. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Metastatic Melanoma Patients: Intent-to-Treat Analysis and Efficacy after Failure to Prior Immunotherapies. Clin Cancer Res 2013.
9. Pilon-Thomas S, Kuhn L, Ellwanger S et al. Efficacy of adoptive cell transfer of tumor-infiltrating lymphocytes after lymphopenia induction for metastatic melanoma. J Immunother 2012; 35: 615-620.
10. Herr W, Schneider J, Lohse AW et al. Detection and quantification of blood-derived CD8+ T lymphocytes secreting tumor necrosis factor alpha in response

Try Before You Die:
Cocktails

Ook voor deze editie wilde we weer iets leuks doen voor onze Try Before you Die pagina. Daarom zijn we woensdag 11 januari met onze leuke commissie (helaas zonder Carmen) en Willard afgereisd naar Bar Lunar in Amsterdam om een paar lekkere cocktails te produceren. Om een beetje in de stemming te komen zijn we maar begonnen met een paar biertjes. Toen de groep voor ons klaar was, was het de beurt aan ons. Eerst werden bepaalde technieken uitgelegd die we gingen gebruiken voor het maken van de cocktails. Als eerste hebben we allemaal een Mojito gemaakt. Tim, Milan en Laurens mochten vandaag beginnen, zodat de meiden nog even toe konden kijken hoe het ook alweer moest. Zo bleek dat, ondanks de uitleg van de leuke barman, een goeie cocktail maken toch wel moeilijker was dan verwacht. Uitspraken als; “Moeten de muntblaadjes nou eerst? Of toch eerst de rum? Ohja wacht eens ik ben de spa rood vergeten!” hoorden we regelmatig over de bar vliegen. Uiteindelijk is het ondanks alle complicaties iedereen toch gelukt om een heerlijke Mojito te maken. We hebben hieronder het recept, zodat jullie het allemaal zelf ook eens kunnen maken!

Ingredienten:
- 2 barmaatjes rum
- 1 barmaatje suiker
- 2 barlepels suiker
- Spa Rood
- 3 kwartjes Limoen
- Een handje munt
- Crushed ice

Bereiding:
- Begin met de suikersiroop, de suiker en 2 kwartjes limoen in het glas te doen. Dit moet je goed muddlen om alle smaken te mengen.
- Pak nu een handje muntblaadjes en sla hier een keer stevig op. Door op de muntblaadjes te slaan komt de aroma vrij.
- Voeg nu de rum en crushed ice toe.
- Daarna schenk je spa rood in het glas tot net onder de rand.
- Roer dit met je barlepel allemaal goed door elkaar zodat het goed mengt. Let er hierbij op dat de limoentjes en munt blaadjes “zweven” in je glas en niet on derin blijven liggen.
- Voeg als finishing touch nog wat extra crushed ice en een limoentje toe.
- Geniet nu van je overheerlijke zelf ge maakte Mojito!

De volgende cocktail die we gemaakt hebben was de Cosmopolitan, een mooie roze cocktail, die volgens de barman wel héél erg sterk zou zijn. Ondanks de waarschuwingen van de barman dat we de sterke drank in de shaker moesten doen aan de hand van maatbekertjes vond Milan het toch niet nodig om hiernaar te luisteren. Hij vond een cocktail met maar 1 shot Wodka en 1 shot Triple Sec natuurlijk niet sterk genoeg, dus besloot hij om deze hoeveelheden maar te verdubbelen. Toen hij na het shaken zijn drankje overschonk in zijn glas viel het de barman op dat het glas wel erg vol zat. Hij proefde een slokje en zijn blik verstijfde onmiddellijk. “Ik weet niet hoeveel Wodka je hierin hebt gedaan, maar ik weet niet of je nog kunt lopen straks” was zijn antwoord op dit ongecontroleerde drankje. Gelukkig kon hij er wel om lachen en mocht Milan zijn Wodkapolitan opdrinken. Ook voor deze cocktail staat het recept hieronder. En maak je geen zorgen, dit zijn de normale hoeveelheden alcohol. Voor het recept van de Wodkapolitan

Ingredienten:
- 1 barmaatje Vodka
- 1 barmaatje Triple Sec
- 1 barmaatje Cranberrysaap
- 2 limoen kwartjes
- IJs

Bereiding:
- Vul eerst je martiniglas met ijs om het te koelen. Omdat de cocktail in de shaker zo koud wordt, is het belangrijk dat je het in een glas schenkt die ook zo koud is.
- Schenk de Vodka, de Triple Sec en het Cranberrysap in de shaker.
- Voeg hieraan het sap van de 2 limoen kwartjes toe.
- Doe daarna flink was ijs in de shaker en sluit deze af.
- Shake dit goed!
- Verwijder het ijs uit je inmiddels ge koelde martiniglas en schenk je Cosmo politan over. Zorg er wel voor dat je dit overschenkt met een zeefje omdat je geen ijs in je glas wilt.
- Geniet van je ijskoude Cosmopolitan!

moet je Milan even berichten. Helaas was onze cocktailworkshop alweer voorbij, maar de avond nog lang niet. Daarom besloten we even in deze gezellige bar te blijven hangen, waar we zelfs een gratis shotje Sourz kregen. Toen we allemaal voorzien waren van een biertje om de zure smaak van de Sourz weg te spoelen, viel ons oog op de drankkaart. Hierop zagen we dat we voor 15 euro 10 shots Jägermeister of 10 shots Sambuca konden bestellen. Dit wilden we natuurlijk niet aan ons voorbij laten gaan, dus bestelden we als eerste 10 shots Sambuca. Toen we daarna ook nog 10 shot Jäger bestelden zei de barman: "Als je morgenvroeg wakker wordt en je denkt; waar ging het mis?, dan is dit het moment. Ondanks dat het

heel gezellig was besloten we toch maar weer terug te gaan naar Leiden. Tijdens de terugreis in de trein begon de alcohol bij Willard toe te slaan en kon hij het niet meer aan om wakker te blijven. Gelukkig had ik een rug die lekker lag, dus heeft hij tot leiden heerlijk kunnen slapen. We hebben met ons allen een hele leuke avond gehad, die zeker voor herhaling vatbaar is!

Liefs,
Imke Bruns
h.t. secretaris Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica 2016-2017 "Formidabel"

Stamceldonatie – Geef en red een leven!

Door: Ruben van Duijvenvoorde

Van alle vormen van donatie is de stamceldonatie wellicht een van de minst bekende. Gelukkig krijgt dit onderwerp steeds meer aandacht in de media en groeit het aantal donoren jaar op jaar. Het besef dat een stamceldonatie een laatste redmiddel voor een patiënt kan zijn, overtuigt steeds meer gezonde mensen om zich in te schrijven als stamceldonor. Ook ik deed dit in januari 2015 met als gevolg dat ik nog geen anderhalf jaar later daadwerkelijk stamcellen mocht doneren. In dit stuk wil ik de lezer informeren over het doel van stamceldonatie, hoe dit in zijn werk gaat en mijn persoonlijke ervaring. Ik hoop dat je na het lezen overtuigd bent van de noodzaak van stamceldonatie.

De patiënt

Bij patiënten waarbij het beenmerg niet goed functioneert, kan dit herstelt worden door gezonde hematopoëtische stamcellen te transplanteren. Patiënten lijden vaak aan een vorm van bloedkanker, waarvan leukemie waarschijnlijk de bekendste is maar de noodzaak voor stamceltransplantatie kan ook voortkomen uit lymfeklierkanker of bepaalde bloedziekten. In het stadium dat stamceltransplantatie een serieuze optie wordt, heeft de patiënt al meerdere andere behandelingen ondergaan. Als al deze behandelingen niet bijdragen aan het herstel van de patiënt, wordt stamceltransplantatie overwogen. Om stamceltransplantatie te starten, zal er een bron van de stamcellen nodig zijn. Er zijn drie verschillende bronnen van de stamcellen, de zogenaamde graft types:

1) Autologe stamceltransplantatie, waarbij de stamcellen afkomstig zijn van de patiënt zelf.
2) Syngene stamceltransplantatie, waarbij de stamcellen afkomstig zijn van een eeneiige tweeling.
3) Allogene stamceltransplantatie, waarbij de stamcellen afkomstig zijn van een verwante of niet-verwante donor.

Er worden bepaalde afwegingen genomen om het graft type te bepalen. Als autologe transplantatie niet mogelijk is, bijvoorbeeld als er een kans is dat de kanker terugkomt, zal er snel overgegaan worden op allogene transplantatie. Dit brengt echter een belangrijk probleem met zich mee: om een graft-versus-hostreactie te vermijden, is het van belang dat de Humane Leukocytenantigenen (HLA) van de donor

Bij een graft-versus-hostreactie vallen de immuuncellen in het transplantaat het weefsel van de patiënt aan. Door middel van een HLA-typering kan dit risico verminderd worden.

De zoektocht naar een donor

Als eenmaal duidelijk is dat de patiënt een allogeen transplantaat zal ontvangen, start de zoektocht naar een donor. Bij HLA-typering wordt er gekeken naar tien genen, waarvan er vijf van de vader en vijf van de moeder zijn ontvangen. Hierdoor is de kans dat een broer of zus een geschikte donor is maar 25%. De genen van de ouders zijn vaak maar voor 50% identiek aan de genen van de kinderen, waardoor ouders meestal geen donor kunnen zijn voor het kind of andersom. Mocht er binnen de familie geen donor gevonden kunnen worden, zal de patiënt afhankelijk zijn van niet-verwante donor. De behandelend arts zal dan een internationaal netwerk van donor-instanties raadplegen om te bepalen of er een donor is met een soortgelijke HLA-typering. De kans hierop is ongeveer 1 op 50.000.

De donor-instantie

In Nederland wordt de database van donoren beheerd door Stichting Matchis. Deze stichting geeft voorlichting, werft donoren en begeleidt de donoren tijdens een donatie. Ook worden hier de inkomende en uitgaande verzoeken voor een donor behandeld. Donoren kunnen zich inschrijven via de website en leveren wangslijmvlies in voor de HLA-typering. Omdat de kans op een match heel klein is, worden ongeveer 1 op de 1000 donoren ieder jaar opgeroepen om stamcellen te doneren. Daadwerkelijke stamceldonatie vindt dus pas plaats na een match met een patiënt.

Voorafgaand aan de donatie

Als een ingeschreven donor een potentiele match is, wordt hij of zij benaderd door Matchis. Vaak worden er meerdere donoren (vier tot zes) opgeroepen om de kans op een definitieve donor te vergroten. Een donor wordt uitgebreid medisch gekeurd om de risico's voor de donor én de patiënt zo laag mogelijk te houden. Ook wordt de HLA-typering nogmaals bepaald, deze keer via een uitgebreidere test. Aan de hand van de medische keuringen maakt de behandelend arts een keuze tussen de potentiele donoren. Hierna geeft de donor-instantie door aan alle donoren of zij wel of niet stamcellen kunnen doneren.

MATCHIS

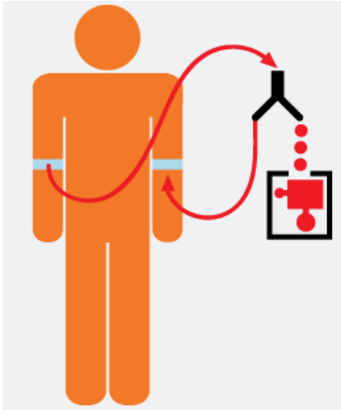
HET NEDERLANDS CENTRUM VOOR STAMCELDONOREN

De donatie

Vaak wordt onterecht gedacht dat stamceldonatie alleen via beenmergafname mogelijk is. Dit gebeurt echter nog maar in 10% van de gevallen. De overige afnames gaan via perifere stamceldonatie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een groeifactor, waardoor stamcellen uit het bloed kunnen worden afgenomen. De donor kan voorkeur geven aan een bepaalde vorm van donatie. Hieronder worden kort beide vormen van donatie beschreven.

Perifere stamceldonatie

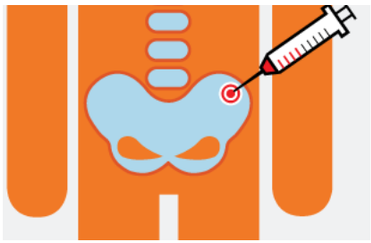
Bij perifere stamceldonatie wordt bij de donor vijf dagen lang filgrastim (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) toegediend. Dit zorgt ervoor dat hematopoëtische stamcellen delen en zich mobiliseren in de bloedbaan. Na de mobilisatie kunnen deze stamcellen afgenomen worden uit het bloed middels aferese. Dit is een techniek waarbij bestanddelen uit het bloed op soortelijke massa kunnen worden gescheiden.



Een bepaalde fractie (in dit geval de stamcellen) kan zo worden afgenomen en het restant van het bloed wordt via infuus weer toegediend aan de donor. De aferese voor stamcellen duurt meestal vier tot zes uur. Het lab van het ziekenhuis houdt bij of de gewenste hoeveelheid behaald is. Zoals wellicht bekend, kan filgrastim voor enkele bijwerkingen zorgen, voornamelijk bot- en spierpijn. Verder is het risico voor de donor zeer laag.

Beenmergafname

Bij een beenmergafname worden de stamcellen direct uit het beenmerg gehaald. Dit gebeurt onder algehele narcose. In de bekken wordt aan de bovenzijde aan beide kanten zes tot tien maal geprikt, waaruit maximaal 4% van het totale beenmerg wordt afgenomen. Daarmee wordt maximaal anderhalve liter bloed afgenomen. De donor kan nog enkele dagen tot weken een beurs gevoel op de afnameplaatsen houden en sneller vermoeid zijn. De grootste risico's voor de donor zijn de bijwerkingen van de narcose (dufheid, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn en eventueel zelfs overgeven).



Ondertussen bij de patiënt

Terwijl de donatie bij de donor in volle gang is, wordt de patiënt voorbehandeld. Bij jonge patiënten wordt er vaak een myeloablatieve voorbehandeling toegepast. Hier krijgt de patient uitgebreide chemotherapie, eventueel met een volledige lichaamsbestraling. Het doel hiervan is om alle tumorcellen te doden, maar het beenmerg wordt hierbij ook flink aangetast. Hierdoor zijn allogene stamcellen nodig. Oudere patiënten ondergaan meestal een non-myeloablatieve voorbehandeling. Deze behandeling doodt aanzienlijk minder cellen, omdat het bestaat uit lichte chemotherapie en een eenmalige volledige lichaamsbestraling. Deze behandeling legt richt zich vooral op het verminderen van het immuunsysteem om afstoting van het transplantaat te voorkomen. Omdat het immuunsysteem bij drastisch gedeactiveerd wordt, is er een verhoogd risico op infecties. De patiënten worden preventief behandeld met antibiotica en een antifungaal middel. Ook is het van belang dat gedurende de voorbehandeling zo hygiënisch mogelijk wordt gehandeld door behandelaar en patiënt. Verder ontvangt de patiënt voorafgaand aan de transplantatie immunosuppressiva om afstoting en omgekeerde afstoting (graft-versus-host) te voorkomen.

De transplantatie

Als de donor klaar is met de donatie zal een koerier de stamcellen ophalen en deze vervoeren naar de patiënt, waar ook ter wereld. De behandelend arts zal de stamcellen via infuus toedienen. Bij myeloablatieve voorbehandeling is de werking van allogene stamceltransplantatie tweezijdig: enerzijds nemen de hematopoëtische stamcellen van de donor de productie van bloedcellen in de patiënt over, anderzijds treedt er een vanuit de immuuncellen van de donor een reactie op tegen tumorcellen, de graft-versus-tumorreactie. Bij non-myeloablatieve voorbehandeling wordt het effect van de transplantatie vooral behaald door de graft-versus-tumorreactie.

Na de transplantatie

De patiënt moet na de transplantatie nog enige tijd in het ziekenhuis verblijven. Vaak worden immunosuppressiva voor langere tijd toegediend om de graft-versus-hostreactie te verminderen. Dit leidt ertoe dat het patiënten opnieuw gevaccineerd moeten worden voor kinderziekten zoals mazelen en polio. De overlevingskansen van een patiënt verschillen en zijn afhankelijk van verschillende factoren zoals de ziekte, HLA-match en leeftijd.

Mijn ervaring

Zoals eerder genoemd heb ik zelf stamcellen mogen geven. Ik werd in juni gebeld dat ik een potentiele match was met een patiënt. In eerste instantie keek ik er even van op, omdat de kans dat er een match is, heel klein is. Eerst moest ik naar een kleine medische keuring, die vooral bestond uit een vragenlijst, bloedafname (voor extra HLA-typering, bloedwaarden en ziekten), bepalen van massa en lengte en een auscultatie. Met deze gegevens bepaalde de behandelend arts dat ik de definitieve donor zou worden. Hierna moest ik nogmaals langs, nu voor een uitgebreide keuring. Deze omvatte ook een longfoto, een hartfilmpje en een gesprek met de donorarts. Tijdens dit gesprek werd ook gevraagd of ik een voorkeur had voor een bepaalde vorm van afnamen. Ik heb aangegeven dat het voor mij niet uitmaakt, zolang het maar het beste is voor de patiënt. Dit betekende dat de behandelend arts de methode zou bepalen. Nadat ik ook voor deze keuring was goedgekeurd was het duidelijk: ik mocht gaan doneren. In overleg tussen de behandelend arts en de donorarts werd een tijdschema opgesteld, wat betekende dat ik begin juli moest doneren. Mijn ouders hebben hun vakantie verzet zodat ik tijdens de behandeling bij hen kon verblijven. De eerste dag, een vrijdag, ging ik langs de afdeling Hemaferese in het LUMC, waar de eerste keer filgrastim werd toegediend. Verder kreeg ik voor het weekend twee dagdoseringen mee. 's Avond merkte ik nog weinig van de bijwerkingen en ik besloot een klein biertje in de stad te doen. De volgende ochtend moest ik de volgende dosering toedienen en na enkele uren kreeg ik de eerste lichte bijwerkingen. Het begon met wat botpijn precies op de plek waar ik mijn enkel ooit heb gebroken. Wat pijnstillers mochten helaas niet baten. Toch besloot ik om 's avonds naar een BBQ te gaan, weliswaar met de auto.

Op de zondag begon ik de bijwerkingen echt te voelen. Naast botpijn had ik ook spierpijn, vooral in de onderrug. Het voelde alsof de spier overbelast was. Ik heb de hele dag series liggen kijken. Op maandagochtend had ik moeite met uit bed komen en liep ik scheef van de pijn. Ik moest die maandag naar het LUMC toe waar de mobilisatie getest zou worden. Indien dit niet voldoende zou zijn, zou de dosering nog aangepast kunnen worden. Dit was niet het geval en na het toedienen van de laatste dosering mocht ik weer naar huis. De rest van die dag heb ik vooral veel pijnstillers moeten nemen. Op dinsdagochtend was het zo ver: ik mocht gaan doneren! Ik keek er naar uit, want mij was beloofd dat de bijwerkingen spoedig daarna zouden verdwijnen. Bij de aferese kreeg ik een stalen naald in m'n linkerarm die het bloed afvoerde en via een flexibel infuus in de rechterarm kreeg ik het bloed (met minder stamcellen) weer terug. Tijdens de aferese is het vooral stil liggen, dus ik had een laptop mee om een film te kijken. Na een uurtje werd het eerste monster genomen om te bepalen of er voldoende stamcellen waren afgenomen. Toen de uitslag van de test binnenkwam, bleek dat er al bijna voldoende was afgenomen. Er werd direct een tweede monster genomen en naar het lab verstuurd. Nadat hiervan de uitslag binnen was, bleek dat ik binnen twee uur al klaar was, twee uur sneller dan normaal. Het bleek dat ik zeer goed op de filgrastim had gereageerd, waardoor de bijwerkingen ook wat heftiger waren. Tijdens het afkoppelen kwam de donorarts vermelden dat ik voor een 53-jarige vrouw had gedoneerd. De komende vijf jaar mag ik ieder jaar opvragen hoe het met haar gaat en eenmaal mag er anonieme correspondentie worden uitgewisseld. Na de donatie was ik nog twee weken sneller moe dan normaal, maar daarna weer volledig hersteld. Zou ik het nog een keer doen? Ja, zonder twijfel. Als geneesmiddelen niet meer werken, kun je als (bio-) farmaceut alsnog je steentje bijdragen.

Wil jij dit ook doen of wil je meer informatie? Ga naar www.stamceldonor.nl!

Agenda

K. N. P. S. V.

28/01 Januari AV + KB onthulling
28/01 Open activiteit Ph. V. D 'Hygeia'
03/02 STIP borrel
14/02 - 17/02 Teddy Bear Hospital Utrecht
24/02 Eventuele Buitengewone AV
10/03 - 12/03 Twin
20/03 - 24/03 Teddy Bear Hospital Leiden
18/03 Personal Development Day

G. F. S. V. "Pharmaciae Sacrum"

07/02 P.S.-borrel
08/02 - 18/02 Lustrumweek
22/02 FaMe avond
28/02 LOS sportavond
03/03 Ouderdag Ouderejaars
07/03 P.S.-borrel
10/03 Carrièredag
21/03 EJC-feest
24/03 Ouderdag Eerstejaars
28/03 ALV

L. P. S. V. „Aesculapius"

06/02 BUEX informatieavond
11/02 Ouderdag
13/02 Middagsymposium
15/02 Lunchlezing
16/02 Science Club Aesculapius
21/02 DDB
03/03 - 05/03 OJW
08/03 - KB onthullingsfeest
20/03 Buitengewone ALV
21/03 Reunisten DDB
29/03 Panaceafeest

U. P. S. V. "Unitas Pharmaceuticorum"

04/02 Carrièredag
06/02 U.P.-borrel
08/02 Bezoek Synergy Health BV
15/02 ALV
21/02 CPS Lunchlecture
22/02 Almanak onthullingsfeest
13/03 U.P.-borrel
15/03 Multiculti activiteit
22/03 EFC-feest
27/03 U.P.-borrel

Colofon

Deze Folia Pharmaceutica 'Immunotherapie' is gepubliceerd op 27-01-2017

Redactie Folia Pharmaceutica 2016-2017 "Formidabel"

Carmen de Nier	Voorzitter
Imke Bruns	Secretaris
Laurens Zur Muhlen	Penningmeester
Tim Kroon	Redacteur I
Milan van der Vlugt	Redacteur II
Anne van Reeuwijk	Redacteur III

Dankwoord
Onze dank gaat uit naar iedereen die heeft meegewerkt aan de totstandkoming van deze Folia Pharmaceutica. In het bijzonder de auteurs van alle bijdragen, en het 114e bestuur der K.N.P.S.V.

Kopij
Redactie Folia Pharmaceutica t.a.v. Imke Bruns, folia@knpsv.nl

Advertenties

KNMP	pag. 15
NIA	pag . 19
VNA	pag. 26

Realisatie
Deze Folia Pharmaceutica is gepubliceerd met Flippingbook Professional.
Lettertypen: Minion Pro, Century Gothic
Software: Adobe InDesign CC 2015.

Copyright
Copyright 2016-2017- Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar worden gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica 2016-2017 "Formidabel"