

Samenvatting

Door in de gezondheidszorg meer nadruk te gaan leggen op een gezondheidsbevorderende benadering ('health promotion') in aanvulling op een ziektebestrijdende benadering ('fighting disease') kan ingespeeld worden op een aantal belangrijke ontwikkelingen in de gezondheidszorg in Nederland van de laatste decennia: de prognose van een hogere levensverwachting voor zowel mannen als vrouwen in Nederland, de daaraan gerelateerde hogere prevalentie van chronische ziekten en hoge kosten van de gezondheidszorg, de veranderde rol van patiënten in competente patiënten, en de toenemende wereldwijde belangstelling van patiënten voor complementaire vormen van geneeskunde. Het is daarom van belang valide, (kosten)effectieve en veilige strategieën te ontwikkelen die het patiënten mogelijk maken om actief bij te dragen aan hun eigen gezondheid- en ziekte-toestand. Daarmee bevorderen zij hun gezondheid op een preventieve en/of curatieve manier. De verwachting is dat dit naast gezondheidswinst tevens een bijdrage levert aan het in de hand houden van de kosten in de gezondheidszorg.

Hoewel er wereldwijd al veel geld en menskracht is geïnvesteerd, moet er nog veel wetenschappelijk werk en werk in de zorgpraktijk verricht worden om de *gezondheidsbevorderende aanpak* te ontwikkelen tot één die even evidence-based en professioneel ontwikkeld is als de *ziektebestrijdende aanpak*. Dit proefschrift richt zich op een aantal conceptuele, methodologische en empirische aspecten van het verder ontwikkelen van professionele preventieve en curatieve gezondheidsbevordering als een bijdrage aan de verdere innovatie van de geneeskunde en de gezondheidszorg.

Hoofdstuk 2 analyseert de definitie van gezondheid van de World Health Organization (WHO) uit 1948 en huidige gezondheidsdefinities en reviseert en presenteert een nieuwe definitie: 'gezondheid door zelfregulatie'. Door de interne consistentie van de definitie te analyseren, en de overeenstemming met andere wetenschappelijke concepten (bijvoorbeeld de concepten van de epigenetica, de systeembioïologie en de emergentie) en met empirische feiten vast te stellen, wordt de kwaliteit van de definitie onderzocht. Vervolgens worden aan twee voorbeelden (hooikoorts en chronische, psychologische traumatisering) de mogelijkheden van een integratieve behandeling met ziektebestrijdende en gezondheidbevorderende onderdelen gedemonstreerd. Ten slotte worden theoretische en praktische implicaties van deze nieuwe definitie beschreven.

In hoofdstuk 3 wordt de basale wetenschappelijke discussie over holisme versus reductionisme samengevat. Aannemelijk werd gemaakt dat er een aantal argumenten bestaat tegen het huidige, in de wetenschap gangbare, reductionistische standpunt. Deze argumenten bieden een wetenschappelijke opening voor een meer holistisch, systeembioïologisch georiënteerde definitie van gezondheid en een meer holistische, systeembioïologie georiënteerde methodologische benadering in de geneeskunde.

Hoofdstuk 4 beschrijft een nieuwe, op de systeembioïologie georiënteerde, methodologische benadering bij de ontwikkeling van immunologische biomarkers voor het monitoren van effecten

van de behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR) (hooikoorts). Met behulp van gepermuteerde stapsgewijze regressie ('permuted stepwise regression') werden patroonvariabelen ontwikkeld en getest die de activiteit van het immuunsysteem op systeemniveau monitoren. Bij de ontwikkeling van de patroonvariabelen is uitgegaan van een dataset uit een gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin twee toedieningswijzen (neusspray en subcutane injecties) van Citrus/Cydonia comp. werden vergeleken. De SAR gerelateerde cytokineproductie scores (IL-1 β , IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ en TNF- α) en de ernst van de symptoomscores van 22 SAR patiënten werden vóór en na zes weken behandeling vergeleken. Op basis van deze resultaten wordt geconcludeerd dat het geïndiceerd is om patroonvariabelen-biomarkers met behulp van grotere datasets verder te ontwikkelen en te valideren, waarbij de gegevens van SAR patiënten tevens vergeleken moeten worden met de gegevens van gezonde personen.

Hoofdstuk 5 vat de ervaringen van 39 Nederlandse huisartsen samen die een antroposofische SAR-behandeling hebben voorgeschreven. De resultaten van dit onderzoek vormen de eerste practice-based evidence van de positieve resultaten van de behandeling Citrus/Cydonia comp. voor SAR.

In hoofdstuk 6 worden twee *in-vitro* onderzoeken beschreven waarbij de immunologische werkingsmechanismen van de effecten van Citrus/Cydonia comp. op voor SAR relevante cytokineproductie scores in het bloed van een gezonde en een allergische donor zijn geanalyseerd. Mononucleaire cellen werden geïsoleerd uit perifere bloed (PBMCs) en *in-vitro* geanalyseerd na polyklonale stimulatie van T-cellen. De veiligheid en de effecten op Th1 (IFN- γ) en Th2 (IL-5) cellen werden onderzocht. Citrus/Cydonia comp. heeft een selectief effect op de differentiatie van Th-cellen wat zichtbaar wordt in het produceren van relatief meer IL-10 dan IL-12. Het lijkt ook een effect te hebben op de inductie van regulatoire (IL-10 producerende) T-cel subsets. Het geneesmiddel is *in-vitro* in staat om gedeeltelijk de veranderingen, kenmerkend voor SAR, ten aanzien van rijping, differentiatie en activiteit van het immuunsysteem, te neutraliseren. De conclusie van het onderzoek is dat Citrus/Cydonia comp. mogelijk de verstoorde toestand van het immuunsysteem van SAR-patiënten zodanig kan herstellen, dat de allergische symptomen permanent verdwijnen.

In hoofdstuk 7 worden de effecten onderzocht van het gecombineerde product, *Citrus e fructibus/ Cydonia e fructibus* (Citrus/Cydonia), en de aparte producten Citrus en Cydonia op de immunologische 'pathways' van SAR. Perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) van vijf gezonde en vijf graspollen-allergische donoren werden geïsoleerd en *in-vitro* geanalyseerd, na toediening van de extracten van de drie producten en aansluitend polyklonale en allergeen-specifieke stimulatie van T-cellen. De analyses toonden acceptabele overlevingscijfers van de immuuncellen, zonder tekenen van toxiciteit. Citrus had vooral een selectief effect op het verminderen van de allergische chronische ontsteking (TNF- α) en de Th2 (IL-5) activiteit. Zowel Cydonia als Citrus/Cydonia hadden vooral invloed op de inductie van de Th1 (IFN- γ) 'pathway'. Citrus en Cydonia blijken verschillende werkingsmechanismen bij de behandeling van SAR te hebben. Bij het combinatieproduct werden geen grotere effecten aangetoond dan bij de afzonderlijke preparaten. Geconcludeerd werd dat verder onderzoek naar effectiviteit en werkingsmechanismen van de afzonderlijke producten en het combinatieproduct bij SAR *in vivo* geïndiceerd is.

In hoofdstuk 8 wordt een groep van 13 patiënten onderzocht met een gemiddelde voorgeschiedenis van 9 jaar hooikoorts (graspollenallergie), die in voorgaande jaren tijdens het pollenseizoen conventionele hooikoortsmedicijnen gebruikten in verband met de ernst van hun symptomen. Gencydo (Citrus/Cydonia comp.) injecties werden toegediend aan 12 patiënten vóór aanvang en tijdens het graspollenseizoen, en bij één patiënt tijdens het graspollenseizoen alleen. De ernst van de nasale en niet-nasale hooikoortssymptomen, het gebruik van ‘rescue’ medicatie (antihistaminica of corticosteroiden), en de subjectieve ervaringen van patiënten werden gebruikt als uitkomstmaten. Er werd geconcludeerd dat er duidelijke aanwijzingen zijn dat de Gencydo behandeling effectief is in een grote subgroep van de onderzoekspopulatie.

Hoofdstuk 9 beschrijft een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van twee toedieningswijzen (subcutane injecties (SI) versus neusspray (NS)) van Citrus/Cydonia comp. in een nationale, gerandomiseerde, vergelijkende klinische trial met twee parallelle groepen. 23 patiënten voldeden aan de inclusie- en exclusiecriteria. Na een één- of tweeweekse washout periode waarin patiënten geen hooikoorts medicatie gebruikten, werden 23 patiënten gerandomiseerd naar een van de twee behandelgroepen voor een behandelperiode van zes weken. Effectmaten waren SAR-gerelateerde immunologische veranderingen, ernst van de SAR-symptomen en veiligheid. De immunologische analyses werden geblindeerd voor de groepstoewijzing uitgevoerd. Geconcludeerd werd dat beide toedieningswijzen veilig zijn en immunologische en klinische effecten geven. Wel zijn er grotere inflammatoire - en ‘innate’ immunologische effecten bij de NS-groep en grotere allergeen-specifieke en klinische effecten in de SI-groep.

Hoofdstuk 10 beschrijft een onderzoek dat gericht was op het beoordelen van de veiligheid van antroposofische en homeopathische injectievloeistoffen door middel van een systematische evaluatie van de gemelde bijwerkingen (Adverse Drug Reactions, ADR’s). ADR’s werden geëxtraheerd uit de farmacovigilantie (geneesmiddelenbewaking) databases van acht Duitse antroposofische en homeopathische fabrikanten over de periode van 2000-2009. Deze acht fabrikanten vertegenwoordigen in totaal bijna 95% van de verkochte antroposofische en homeopathische injectievloeistoffen in Duitsland. De resultaten demonstreren een uitstekend veiligheidsprofiel van therapeutisch toegepaste injectievloeistoffen in de antroposofische geneeskunde en de homeopathie, waarbij de totale incidentie van bijwerkingen geassocieerd kan worden als zeer zeldzaam.

Hoofdstuk 11 beschrijft de algemene discussie van dit proefschrift. Allereerst werden samenvattend de belangrijkste resultaten van dit proefschrift gepresenteerd: een gereviseerde WHO definitie van gezondheid; een methodologie om veranderingen in gezondheidstoestand te kunnen monitoren met zogenaamde patroonvariabelen op systeemniveau; bewijzen van veiligheid en immunologische en klinische effectiviteit van Citrus/Cydonia comp. op seizoensgebonden allergische rhinitis als een voorbeeld van curatieve gezondheidsbevordering; en een voorbeeld van kosten-effectiviteit van integratieve geneeskunde in Nederland. De theoretische en praktische implicaties van de resultaten van dit proefschrift werden besproken. Tevens werd, vanwege het feit dat Citrus/Cydonia comp. een antroposofisch geneesmiddel is, op het wetenschappelijke fundament van de antroposofische geneeskunde gereflecteerd. De analyse van de methodologische en epistemologische verschuivingen in de gezondheidszorg van een veelal reductionistische naar

een meer holistische benadering laat zien, dat de antroposofische gezondheidszorg steeds meer in overeenstemming komt met de hedendaagse wetenschappelijke methodologieën en concepten. Tot slot zijn scenario's beschreven voor de implementatie van nieuwe onderzoeklijnen, voor de verdere ontwikkeling van professionele preventieve en curatieve gezondheidsbevordering als een bijdrage aan de verdere innovatie van de geneeskunde en gezondheidszorg, en voor de investering in CAM/IM/AG (Complementary & Alternative Medicine, Integrative Medicine, Anthroposophic Medicine) onderzoek.

In de bijlage zijn de resultaten van een kosten-effectiviteitsonderzoek gepresenteerd waarin de mogelijke bijdrage van integratieve geneeskunde (Integrative Medicine) aan de kostenreductie van de gezondheidszorg werd onderzocht. In deze studie werden de praktijken vergeleken van huisartsen die, na het behalen van hun reguliere huisartsopleiding, een gecertificeerde aanvullende opleiding in CAM hadden afgerond, met die van huisartsen die geen aanvullende CAM-opleiding hadden gevolgd. Bij patiënten van wie de huisarts een extra CAM-opleiding heeft afgerond blijkt in de verschillende analyses van 0 tot 30 procent minder gezondheidszorgkosten gemaakt te worden. Bovendien zijn de sterftcijfers significant lager. De leeftijdsgroep en de aard van de CAM-behandeling waren bepalende factoren voor de uiteindelijke kostenbesparing. De lagere kosten zijn het gevolg van minder verblijf in het ziekenhuis en minder voorgeschreven geneesmiddelen. Deze verschillen blijken zeer waarschijnlijk onafhankelijk te zijn van sociaal-economische omstandigheden zoals opleiding en woonsituatie. Mogelijke verklaringen voor de lagere kosten en sterftcijfers zijn selectie (bijvoorbeeld mensen die zo min mogelijk medische interventies willen, kiezen wellicht eerder voor CAM) en kwalitatief beter werkende praktijken (bijvoorbeeld minder overbehandeling en/of meer aandacht voor preventieve en curatieve gezondheidsbevordering) door huisartsen met kennis van complementaire geneeskunde. Meer gecontroleerde studies (repliatie studies, onderzoek op basis van meer uitgebreide gegevens, kosten-effectiviteit studies naar CAM voor specifieke diagnostische categorieën) zijn geïndiceerd.

Met het voorbeeld van Citrus/Cydonia comp. voor de behandeling van hooikoorts laat dit proefschrift de veiligheid, effectiviteit en specifieke immunologische werkingsmechanismen van dit geneesmiddel zien. Aan het voorbeeld wordt tevens duidelijk dat CAM werkzaam *kan* zijn en dat het een belangrijk kostenbesparend potentieel heeft. Het proefschrift als geheel ondersteunt de geldigheid van het concept van preventieve en curatieve gezondheidbevordering.