



OMGAAN MET SCHAARTSE

HEROLD J. METSELAAR

OMGAAN MET SCHAARSTE

Oplage 1200
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-65-45

© Herold J. Metselaar, oratiereeks Erasmus MC
11 april 2008

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

OMGAAN MET SCHAARSTE

REDE

in aangepaste vorm uitgesproken ter gelegenheid
van het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Leverfalen en Levertransplantatie aan het
Erasmus MC, faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 11 april 2008

door

HEROLD J. METSELAAR

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC
Leden van het bestuur van de Vereniging Trustfonds
Zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's en overige toehoorders*

Inleiding

Schaarste, het thema van mijn oratie, is één van de centrale begrippen in de economie. Volgens Van Dale is schaarste de omstandigheid dat iets in onvoldoende hoeveelheid beschikbaar is. Dagelijks ervaren we de schaarste aan een bepaald goed. Er zijn te weinig betaalbare huizen voor jonge mensen en te weinig leraren in het onderwijs. Soms is er een tekort aan bedden op de afdeling of onvoldoende MRI capaciteit. Maar ook het ontbreken van tijd en geld om die wereldreis te maken met je geliefde is een vorm van schaarste. Kortom schaarste hoort bij het leven..... en bij de dood. Want die is vaak heel nabij als door een tekort aan organen de transplantatie van een nier, lever of hart niet mogelijk is. Schaarste dwingt tot het maken van keuzes. Schaarste stimuleert ook het zoeken naar creatieve oplossingen. Soms is schaarste de reden voor revolutie en misdaad, aldus de Griekse filosoof Aristoteles. In het tweede gedeelte van mijn oratie zal ik aantonen dat de zorg voor ernstig zieke leverpatiënten soms tekortschiet door schaarste aan donororganen, nog ontbrekende wetenschappelijke kennis, schaarste aan hepatologen en schaarste aan transplantatiechirurgen. Dat zijn geen natuurverschijnselen die ons overkomen, maar problemen die of met politieke wil of met voldoende onderzoeksgeld zijn op te lossen. Ik zal daarvoor een aantal suggesties doen. Maar eerst zal ik in het kort de geschiedenis van de levertransplantatie (LTx) schetsen. Uiteraard kijk ik daarbij ook speciaal naar Rotterdam.

De geschiedenis van levertransplantatie

De eerste levertransplantatie werd uitgevoerd toen ik 8 jaar was en er al van droomde later dokter te worden. Ik heb toen zeker niet gedacht dat ik ooit terecht zou komen in deze tak van sport. De chirurg Thomas Starzl voerde in 1963 in Denver, Amerika voor de eerste maal een orthotope levertransplantatie uit. Hierbij wordt de eigen lever verwijderd en de donorlever op dezelfde plaats gezet. Hij voerde de ingreep uit bij een jong kind, dat helaas overleed tijdens de operatie. Ook andere centra in de wereld, waaronder Arnhem, deden levertransplantaties. Tussen 1963 en 1975 zijn wereldwijd, in 30 centra, 130 transplantaties uitgevoerd. In 1976 waren nog maar 12 patiënten in leven en dus 118 overleden. Een zeer teleurstellend resultaat. Maar het weerhield Chris Gips, Ruud Krom en Gauke Kootstra niet om in Nederland te starten met levertransplantatie. In maart 1979 werd de eerste succesvolle levertransplantatie in ons land verricht. Daarmee behoorde Groningen naast Parijs, Hannover, Cambridge en Innsbruck tot de vijf Europese centra die deze behandeling regelmatig uitvoerden. 1983 was een bijzonder jaar. Johan Cruijff kwam naar Feyenoord en zorgde weer eens voor een kampioenschap. In het Dijkzigt ziekenhuis zag de eerste reageerbuisbaby het levenslicht.

Het was het jaar van de geruchtmakende ontvoering van Freddy Heineken en Spanje plaatste zich ten koste van Nederland voor het EK van 1984. Wie herinnert zich niet de gekochte overwinning op Malta (12-1). Maar het was ook het jaar van de NIH consensus over levertransplantatie. Op basis van de resultaten van vier centra, waaronder Groningen, stelde de NIH in een slotverklaring vast dat levertransplantatie zich voldoende had bewezen als behandeling voor patiënten met leverfalen.¹ Deze vaststelling plaveide de weg voor veel centra om (opnieuw) te starten met een programma. Zo ook in Rotterdam. Solko Schalm en Onno Terpstra maakten plannen om te starten met levertransplantaties. Alleen was de situatie in Nederland - zoals zo vaak - extra gecompliceerd. Ondanks de consensus is levertransplantatie in ons land nog lang beschouwd als een experimentele behandeling, die daarom slechts in één centrum, namelijk Groningen, mocht worden uitgevoerd.

Zoals ik al aangaf: schaarste leidt vaak tot creatieve oplossingen. Onder de vlag van een ontwikkelingsgeneeskunde project startte Rotterdam met een andere vorm van transplantatie, namelijk de auxiliaire. Bij deze techniek laat men de zieke lever met rust en plaatst men de donorlever onder de eigen lever. Na uitvoerige testen in varkens, startte een klinisch programma. Op 24 oktober 1986 was de eerste Rotterdamse levertransplantatie een feit.

Zoals de foto (figuur 1) laat zien had het programma een grote aantrekkingskracht. Hij is genomen in de zomer van 1987 bij Solko Schalm thuis. Hij staat rechts boven op de foto. Verder zijn te zien Willem Weimar als de transplantatie-expert, de chirurgen Baumgartner en Reuvers en de anesthesisten Groenland en Visser. Deze zijn beide nog steeds werkzaam bij het levertransplantatieteam. Verder de intensivisten Bruining en de helaas te vroeg overleden Evelien Ong. Links van het midden staat de jonge

Terpstra en boven in het net de oude Terpstra. Hij was verantwoordelijk voor de donatieprocedures en de rolletjes pepermunt.



Figuur 1: Levertransplantatiegroep gefotografeerd in de tuin van huize Schalm in de zomer van 1987. Op de bovenste rij van links naar rechts: Groenland, Tronchet, van Berkel, Metselaar, Porte, de Rave, Vos en Schalm. 1e rij van boven: Willemse, T. Terpstra, O. Terpstra, van Ewijck, de Maat, Hopman, Zonderland, Versteeg, Bakker, Gerards, Engel. Op de 2e rij van boven: Kothe, Ong, Dijkens, Knot, Kusuma, Kodde, Visser, ten Kate, Peters, van Noord, Lameris en Reuvers. Onderste rij: Antonic, Bruining, Stibbe, Weimar, Dekker en Baumgartner. In de basket J. Terpstra.

Op de achterste rij staat de medisch student Robert Porte. Ook hij is groter geworden. Enkele weken geleden heeft hij zijn oratie gehouden als hoogleraar HPB en LTx in Groningen. Dat ik ook op deze foto sta is toeval. Ik was namelijk op dat moment geen lid van het team, maar Willem Weimar had mij overgehaald om mee te gaan. Waarschijnlijk is deze barbecue het begin geweest van mijn carrière in dit bijzondere vakgebied.

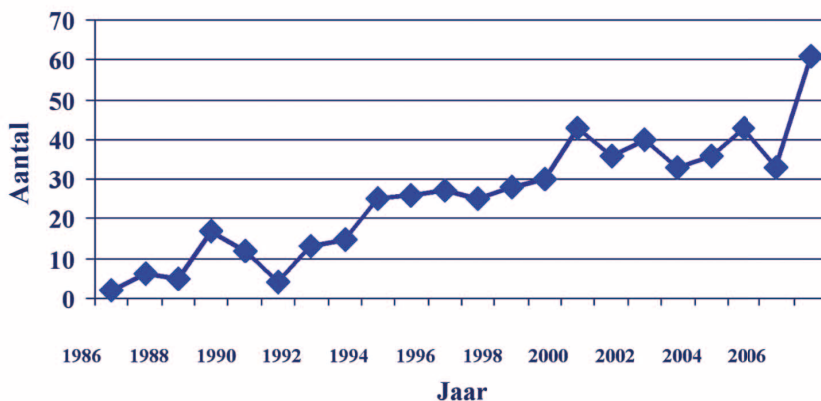
Toen ik in september 1988 bij het team kwam, had het 7 auxiliaire transplantaties verricht. Na aanvankelijke euforie bleek dat de lange termijn resultaten van de auxiliaire vorm inferieur waren aan die van de standaard orthotope vorm.¹² Uiteindelijk werd auxiliaire transplantatie in Rotterdam niet meer uitgevoerd. De komst van Eric Hesselink uit Groningen maakte begin 1989 orthotope levertransplantatie mogelijk. Tot medio 1990 groeide het programma, maar toen diende zich een ramp aan. De twee leverchirurgen kondigden hun vertrek aan en het programma kwam stil te liggen. Immers, zonder chirurgen geen transplantaties. Het is de verdienste van Hans Jeekel,

Paul Wilson, Huug Tilanus en Jan IJzermans dat levertransplantatie voor Rotterdam behouden bleef. Hun visie, inzet en doorzettingsvermogen redden het programma en in feite ook mijn ontluikende carrière in de LTx geneeskunde. De steun op het juiste moment van de Raad van Bestuur betekende niet alleen voortzetting van het programma, maar ook een extra financiële injectie om kwaliteit en kwantiteit van het LTx team te vergroten. In 1994 volgde de officiële erkenning van Rotterdam als het tweede centrum van Nederland. Enkele jaren later volgde Leiden als het derde levertransplantatiecentrum. Sinds 1978 zijn in de drie Nederlandse centra meer dan 1700 levertransplantaties uitgevoerd. De laatste jaren gemiddeld 100 per jaar. Het aandeel van Rotterdam is geleidelijk gestegen naar 41%.

Tot 2000 exporteerde Nederland donorlevers. Er was een overschot aan donorlevers. Dat sloeg door de groei van de wachtlijst in 2000 om in een tekort. Schaarste deed zijn intrede. Daarom werden we naast transplantateurs ook wachtlijstbeheerders. Deze ontwikkeling vroeg om aanpassingen, maar daarover later.

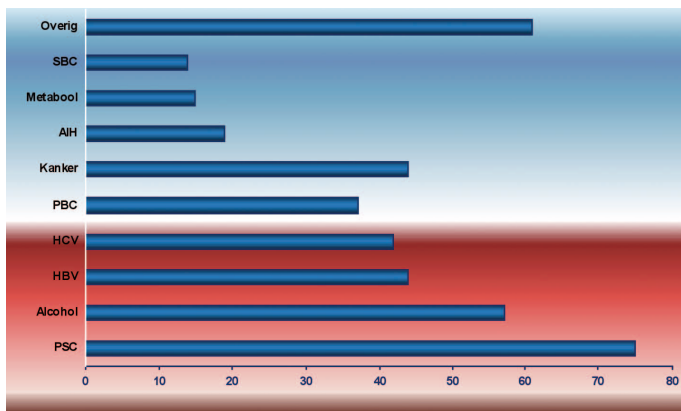
Resultaten van het Rotterdamse programma

In de afgelopen 22 jaren hebben bijna 500 patiënten één of meerdere levertransplantaties ondergaan in het Erasmus MC. In figuur 2 is, op de dip in 1991 na, een gestage groei te zien, met in 2007 61 transplantaties.



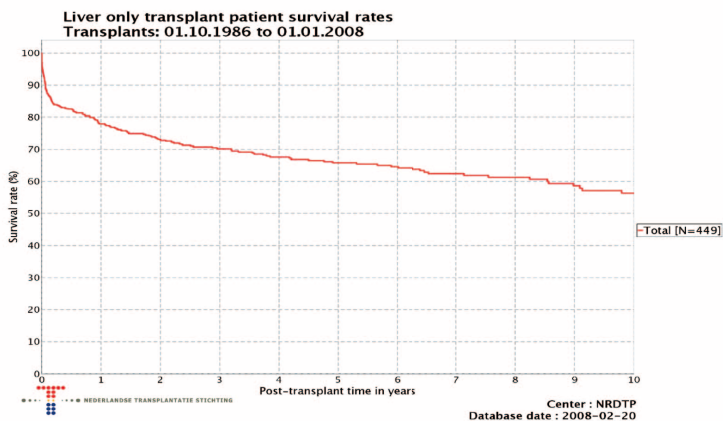
Figuur 2: Per jaar uitgevoerde levertransplantaties in Rotterdam. Bron: database LTx Erasmus MC

De meeste patiënten hadden een chronische leverziekte met **PSC** als de meest voorkomende oorzaak. Andere oorzaken waren chronische virus infectie (B en C) en alcohol (figuur 3). Bij 86 patiënten was er sprake van een acuut leverfalen en er zijn 64 re-transplantaties uitgevoerd. Tot 1 januari 2008 zijn in totaal 558 levertransplantaties verricht.



Figuur 3: Verdeling van indicaties voor levertransplantatie bij 408 patiënten met een chronische leverziekte. PSC: primair scleroserende cholangitis, PBC: primair biliaire cirrose, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, AIH: autoimmuun hepatitis, SBC: secundaire biliaire cirrose
Bron: database LTx Erasmus MC

De overleving 10 jaar na transplantatie is bijna 60 %, zoals te zien in de overlevingscurve (figuur 4). Momenteel zijn nog 350 patiënten in leven, van wie velen vandaag aanwezig. Ik ben zeer vereerd dat u er bent.



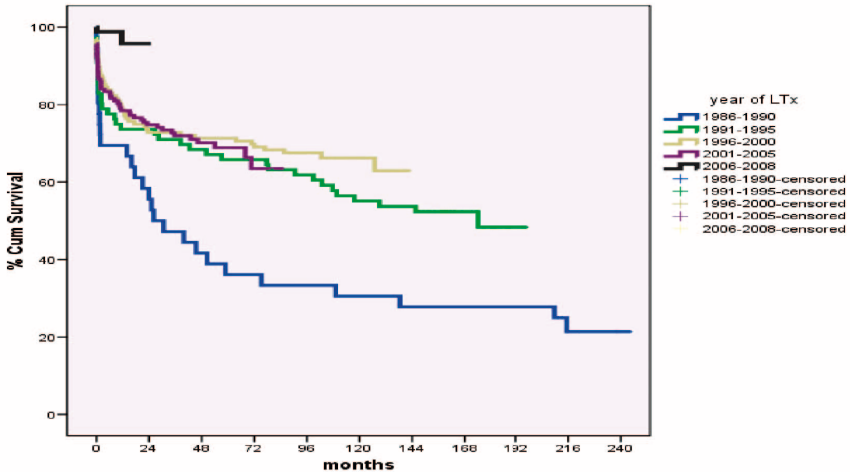
Figuur 4: Actuariële overleving van de 449 patiënten na levertransplantatie. Gegevens afkomstig van de Nederlandse Orgaantransplantatie Registratie van de Nederlandse Transplantatie Stichting.

Er is veel veranderd in de afgelopen 20 jaren. Kort en enigszins theatraal samengevat.

1. In het begin was het een kwestie van overleven met een “hoe snel kan de chirurg de zieke lever verwijderen, plaatsen van de VVB, gevolgd door een langdurige hemostase en uiteindelijk een moeizame implantatie van de donorlever met een lastige bovenste cavanaad. Was de patiënt dan nog in leven, dan volgde er een daverende fibrinolyse: het oplossen van bloedstolsels. De patiënt was intussen al toe aan bloedzakje nummer 50 en de lichaamstemperatuur zakte tot ruim onder de 35 C. Na de recirculatie van de donorlever volgde nog een flinke ronde hemostase. Vervolgens kon de patiënt in een zorgelijke toestand worden overgedragen aan een niet aanwezige intensivist op de afdeling 10 Zuid”.
2. Hoe anders is het nu. De chirurg verwijdert op een zorgvuldige en rustige wijze de zieke lever. Daarbij houdt hij de holle lichaamsader (vena cava) in stand. We hebben aprotinine tegen de fibrinolyse en nauwelijks meer bloeding. Dan volgt de implantatie met de enorme cavocavale anastomose voor een optimale en o zo belangrijke veneuze afvoer van de lever. Binnen 30 minuten is er recirculatie. Er is nauwelijks sprake van bloedverlies en daling van de lichaamstemperatuur. Na de verplichte koffiepauze volgt het rondje hemostase. Dan gaat de voedingssonde erin en wordt de patiënt naar de intensive care gebracht. Daar neemt een echte intensivist de zorg over.

De resultaten zijn dan ook navenant verbeterd, zoals staat weergegeven in figuur 5.

Na iedere periode van 5 jaar is er een betere overleving. De slechte resultaten van de auxiliaire transplantaties kleuren de periode 1986 tot 1990. Vanaf 1991 is het steeds een beetje beter gegaan met een sprong sinds 2006 met een overleving 1 jaar na transplantatie van 95 %.



Figuur 5: Actuariële overleving van de patiënten na levertransplantatie ingedeeld in 5 perioden. Bron: database LTx Erasmus MC.

Zes punten hebben naar mijn mening bijgedragen aan deze verbetering:

1. Ervaring opdoen in buitenlandse centra; het doen van klinisch en translationeel onderzoek, aantrekken van jong talent en regelmatig aanpassen van de organisatie en behandelprotocol. En soms gewoon op z'n Rotterdams: doen met opgestroopte mouwen onder het motto "geen woorden maar daden".
2. De invoering van de piggy back methode was een gouden greep. Bij deze techniek blijft de eigen holle ader intact en wordt de lever van deze ader afgepeld. Daarna plaatsen we de donorlever op de holle ader. Door deze techniek nam het bloedverlies sterk af, zoals aangetoond werd in een onderzoek van Geert Kazemier en Jeroen de Jonge. Kazemier had deze techniek geleerd tijdens zijn verblijf in Hamburg. Ze geldt nu in Rotterdam als standaardmethode. De venoveneuze bypass kon in de mottenballen.

3. Heel belangrijk was de beslissing om twee stafleden de belangrijkste fase van de operatie te laten uitvoeren. Dit besluit viel medio 2005 tijdens overleg in huize Tilanus onder het genot van een door Kazemier bereide “grande omelet”. Verder streefden we weer naar een zo kort mogelijke koude ischemie tijd. Dit alles leidde tot minder bloedverlies. Dertig procent van de patiënten had zelfs geen bloedtransfusies meer nodig. En dat dit rendeerdde was duidelijk als de patiënt op de IC arriveerde.
4. De intensieve zorg van de hepatoloog tijdens de postoperatieve fase, inclusief het zelf verrichten van de echo om de doorbloeding van de nieuwe lever te inspecteren, was uniek en heel nuttig.
5. Het dagelijkse gemeenschappelijk visite lopen van chirurg en hepatoloog langs alle opgenomen transplantatiepatiënten en de inbreng van diverse specialismen op de wekelijkse transplantatiebespreking hebben het programma een enorme kwaliteitsimpuls gegeven.
6. Door deelname aan verschillende multicenter studies hebben we ervaring opgedaan met immuunsuppressie. Op dit moment bestaat de standaard behandeling uit een calcineurine blokker, een IL-2 receptor blokker en drie maanden prednison. Hiermee is de afstotingsfrequentie gedaald van 80% in de beginjaren naar 15%. Maar de zoektocht gaat door. Ik zal later toelichten waarom.

Levertransplantatie is echter niet alleen maar zonneschijn. Er zijn nog steeds grote problemen. Ik noem slechts: galwegvernauwingen, infecties, nierfunctiestoornissen en diabetes mellitus. De galboom is en blijft de achilles hiel van de levertransplantatie. Bij ongeveer 30% van de patiënten ontstaat een vernauwing ter plaatse van de anastomose en soms in de gehele galboom. De introductie van levers afkomstig van zogeheten non-heart beating donoren heeft dit alleen maar doen toenemen. Momenteel loopt er op de afdeling MDL onderzoek naar de beste behandeling van de galwegproblemen na LTx, ballondilatatie of progressief stenten.

De nieren hebben het soms zwaar te verduren na de levertransplantatie. De calcineurine blokkers zijn hiervoor met name verantwoordelijk. Twee jaar na levertransplantatie heeft de helft van de patiënten figuurlijk 1 nier ingeleverd (met een klaring < 60 ml/min).³ Enkele patiënten hebben inmiddels een niertransplantatie ondergaan. Gelukkig lijkt het probleem minder pregnant bij patiënten die recenter zijn getransplanteerd. Toch blijft de nephrotoxiciteit van de calcineurine blokkers een reden om verder te zoeken naar nieuwe vormen van immuunsuppressie, die niet schadelijk zijn voor de nier. Als patiënt zit je niet te wachten op een niertransplantatie. Weer zo'n schaars orgaan!

Kwaliteit van leven

Op initiatief van Geert Kazemier en Henk Stam startte de afdeling revalidatie van het Erasmus MC enkele jaren geleden een onderzoek naar de kwaliteit van leven na levertransplantatie. Die was veel minder goed dan verwacht. Meer dan de helft van de patiënten was vermoeid dan wel ernstig vermoeid. Op een schaal van 0 (niet vermoeid) tot 7 (zeer ernstig vermoeid) scoren de 96 onderzochte patiënten gemiddeld een 4.6. Meer dan de helft van de onderzochte patiënten was al dan niet ernstig vermoeid.⁴ Enkele jaren later zijn 70 patiënten van de oorspronkelijke groep opnieuw onderzocht door Berbke van Ginneken en Rita van den Berg. Wat bleek? De mate van vermoeidheid was niet veranderd. Dit betekent dat hier sprake is van een ernstig en chronisch probleem. Onderzoek naar de onderliggende factoren suggereert dat een slechte fysieke conditie hier mede debet aan is. Maar ook angst, depressie en slaapstoornissen spelen een rol. Inmiddels is een interventiestudie gestart, om te bezien of het verbeteren van de fysieke conditie de moeheid gunstig kan beïnvloeden. Maar er is nog veel onderzoek nodig. Lara Elshove zal zich hier de komende jaren op toeleggen.

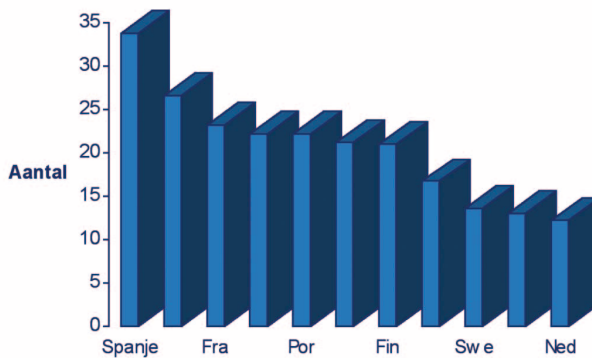
Gelukkig is het niet alleen maar kommer en kwel. Regelmatig krijgen we kaarten uit het buitenland van patiënten die op vakantie zijn. We hebben al vele geboortekaartjes ontvangen. Inmiddels hebben 6 getransplanteerde vrouwen een kind gekregen. In figuur 6 staat een klein jochie op vakantie afgebeeld samen met zijn moeder, vele jaren na haar transplantatie. Ook het winnen van een gouden plak behoort tot de mogelijkheden, zoals een vrouw ruim 1 jaar na de levertransplantatie aantoonde. Goud op de Transplant Olympics en daarom uitgeroepen tot sportvrouw van het jaar van haar woonplaats.



Figuur 6: Een getransplanteerde vrouw met kind op vakantie in Sydney.

Orgaandonatie in Nederland

Er zijn momenteel drie hoofdproblemen van de levertransplantatie: de (beperkte) beschikbaarheid van organen, de terugkeer van de leverziekte en de bijwerkingen van de immuunsuppressie. Het eerste is een duidelijk schaarste probleem, de twee andere zijn vooral wetenschappelijke vraagstukken, maar ook daarbij is schaarste aan de orde. Over het tekort aan hepatologen en transplantatiechirurgen kom ik later te spreken. Orgaandonatie in Nederland is al jaren een punt van zorg. Binnenkort komt de minister van Volksgezondheid met een nieuw “aanvalsplan” orgaandonatie. Net als zijn voorgangers denkt hij hiermee een belangrijke stimulans te geven aan het beschikbaar stellen van organen. Ik ben benieuwd, maar ook enigszins sceptisch want wat tot nu toe is ondernomen heeft bitter weinig effect gehad. Het is vreemd gesteld met de orgaandonatie in dit land. Een recent Europees onderzoek naar orgaandonatie suggereert dat de Nederlandse bevolking orgaandonatie een warm hart toedraagt. De vraag of je na je dood organen wilt doneren wordt door 69% van de ondervraagden met 'ja' beantwoord. Dit is maar liefst 13% hoger dan het Europese gemiddelde en beduidend hoger dan het cijfer van Spanje. En toch heeft juist dat land al jaren de hoogste orgaandonatiecijfers van Europa. Op een andere vraag: “geeft u toestemming voor een orgaandonatie van uw overleden familielid” antwoordt 66% positief. Ook dit cijfer ligt ruim boven het Europese gemiddelde en zelfs hoger dan Frankrijk, Spanje en België waar in de praktijk veel meer wordt gedoneerd. Als je kijkt naar de registratiegraad voert Nederland zelfs de lijst aan met 44%. Nederland is dus koploper registratie van virtuele donoren. Maar de harde werkelijkheid is dat het aantal orgaandonaties in ons land bedroevend laag is. Al jaren dragen wij de rode lantaarn van het donatiepeloton. In figuur 7 ziet u dat Spanje met 33 donaties per miljoen inwoners op de eerste plaats staat. Nederland met 12 donaties per miljoen inwoners staat stijf ondergaan. Ons land scoort slechts 1/3 van het aantal donoren in Spanje.



Figuur 7: Aantal donoren per miljoen inwoners in Europa

Hoe is het verschil te verklaren tussen de gunstige enquêteresultaten en de bedroevende praktijk? Ik zal een poging doen en citeer daarbij Elschoot: 'tussen droom en daad staan wetten in de weg en praktische bezwaren'. Allereerst de wet. In 1998 is in Nederland de Wet op de Orgaandonatie (afgekort WOD) van kracht geworden. Eén van de uitvoeisels was een donorregistratiesysteem. Het doel was om van iedereen, ouder dan 18 jaar, de keuze vast te leggen inzake orgaandonatie. Dit toestemmingssysteem kent 4 keuzemogelijkheden: 1 Donor zijn; 2: Geen donor zijn; 3: De beslissing aan nabestaanden overlaten of 4: De beslissing aan een specifiek persoon overlaten. In 2002 hadden 4.6 miljoen mensen zich geregistreerd, waarvan 2.5 miljoen 'ja' hadden ingevuld. Van de totale bevolking van 18 jaar en ouder, was dus 25% geregistreerd als potentiële donor. Een cijfer dat wel heel schril afsteekt tegen de 69% uit de enquête. Ondanks alle inspanningen is dit aantal in 4 jaar slechts gestegen met 13%. Het gevolg van dit toestemmingssysteem, ook wel opting-in of informed consent geheten, is dat slechts een minderheid van de bevolking als donor is geregistreerd. De meerderheid heeft zijn of haar mening niet kenbaar gemaakt. Daardoor is de positie van de familie heel belangrijk. Deze moet op het meest ongelukkige moment de moeilijkste beslissing nemen. En in de meeste gevallen weet de familie niet wat de overleden partner, moeder of vader wilde. Het onderwerp is nooit besproken aan de keukentafel. In de dagelijkse praktijk betekent dat een weigering. Een groot medisch status onderzoek, onder de bezielende leiding van de Nijmeegse hoogleraar Andries Hoitsma, toont aan dat slechts 1% van de 5580 overleden patiënten een geschikte donor is. Uiteindelijk hebben er maar 174 daadwerkelijk gedoneerd: dat is 28% van het potentieel. In 284 gevallen was de familie tegen orgaandonatie.⁵ Dit onderzoek toont nog eens aan dat bij het ontbreken van een registratie het weigeringspercentage tussen de 50 en 60% ligt.

De ethicus Erwin Kompagne heeft geprobeerd dit cijfer te nuanceren. Hij had op de IC van het Erasmus MC onderzoek gedaan en kwam tot 34% weigering. Op zich natuurlijk verheugend. Het toont aan dat op een bepaalde IC en met hulp van goed getrainde mensen het weigeringspercentage lager kan zijn. Het landelijk beeld is echter minder gunstig, zoals aangetoond door Jansen en Hoitsma. Ik denk dat hun onderzoek een goed beeld geeft van de dagelijkse praktijk. Ik stel dan ook vast dat familieweigeringen helaas een groot obstakel zijn voor orgaandonatie in Nederland. Daarom breek ik een lans voor meer onderzoek naar de rol van de familie. Hierin moet betrokken worden dat orgaandonatie ook een "opoffering" betekent voor de familie en niet alleen een "gift of life". Wijziging van het registratiesysteem kan naar mijn overtuiging helpen om het donatiecijfer te verhogen. Spanje en België hanteren een bezwaarsysteem en hebben al jaren een hoog donatiecijfer. Het bezwaarsysteem is ook bekend als *opting out of presumed consent*. Met andere woorden, als je niet als nee-stemmer geregistreerd bent, ben je automatisch donor. Wie zwijgt, stemt toe, zullen we maar zeggen. Dit geeft de mogelijkheid om de nabestaanden anders te benaderen. Wanneer de overledene "geen bezwaar" heeft laten registreren, krijgt de familie geen open vraag voorgelegd. De donatievraag gaat uit van een aanname van donatie. De arts die de vraag stelt zal

bezwaren van nabestaanden proberen weg te nemen en slechts bij blijvend verzet afzien van het uitnemen van organen. Al jaren voeren vele organisaties, waaronder de Nier en Leverstichting, campagne om een Nederlandse variant van het bezwaarsysteem voor elkaar te krijgen. In het Actieve Donor Registratiesysteem, afgekort ADR, ontvangt iedereen van 18 jaar en ouder die nog niet geregistreerd is, een brief van de overheid met een donorformulier en het verzoek de eigen keuze te registreren. In de brief staat dat bij niet-reageren in het Donorregister komt te staan: “donor zijn”. Met dit systeem zijn alle Nederlanders van 18 jaar en ouder geregistreerd. In theorie hebben dan ongeveer 7 miljoen mensen toestemming gegeven voor orgaandonatie. Bijna een verdrievoudiging van het aantal virtuele donoren. De invoering van dit systeem zal naar verwachting jaarlijks 50-60 donoren extra opleveren. Dit betekent dat vele levens gered gaan worden. De Nederlandse Transplantatie Vereniging is actief betrokken bij het opstellen van het actieplan van de minister. Het is te hopen dat het lukt om het ADR systeem in te voeren. Een systeem dat overigens volledig recht doet aan het zelfbeschikkingsrecht en dat absoluut niet in strijd is met Grondwetsartikel 11.

Beloning van donoren

Ik wil benadrukken dat de potentiële donor en de nabestaanden “helden” zijn, die hun sociale plicht vervullen om voor een ziek iemand te zorgen. Op zich moet dat natuurlijk genoeg zijn. Immers een orgaan verkopen is ethisch niet juist. We kennen allemaal de wantoestanden in India, Pakistan en China waar je een orgaan kan kopen. Een lever doet daar 80.000 euro. Toch denk ik dat een financiële vergoeding op zijn plaats is en ook kan helpen om het donatiecijfer te verhogen. Ik pleit niet voor het verkopen van een orgaan of dat het orgaan naar de hoogste bidder gaat. Dat dit ongewenst is, werd nog eens duidelijk bij de heftige maatschappelijke en politieke discussies in de weken voorafgaande aan de Grote Donorshow van BNN in juni vorig jaar. De vergelijking gaat natuurlijk niet helemaal op, maar de smurfenactie van Albert Heijn toont aan dat mensen gevoelig zijn voor een beloning. Onderzoek van Leonieke Kranenburg van de afdeling Medische Psychologie van deze universiteit bevestigt dit. In haar onderzoek bij 550 mensen vroeg zij naar hun mening over o.a. een financiële vergoeding bij levende nierdonatie. De keuze was een levenslange korting op de zorgpolis of een eenmalig bedrag van 25.000 Euro. De helft van de respondenten vond een financiële tegemoetkoming niets, 22% stond hier ambivalent tegenover en 24% vond het een prima idee. De voorkeur ging uit naar een levenslange korting op de ziektekostenverzekering.⁶ Deze studie bevestigt de resultaten van een andere studie, die in 2006 is verschenen in de American Journal of Transplantation. In die studie vond 28% van de respondenten belonen een goed idee. Opvallend was dat het enthousiasme toenam bij de lager geschoolden en jongere individuen.⁷ Ik pleit op deze dag dan ook voor meer positieve waardering van de overheid en de samenleving zowel voor potentiële donor als voor de familie van de donor. En dan niet alleen

mooie woorden en bloemen, maar ook iets substantieels, zoals een tegemoetkoming in de begrafeniskosten en/of een korting op de ziektekostenverzekering. De potentiële donor en de familie zijn de echte helden van dit verhaal en verdienen meer dan een schouderklopje en kopje koffie.

Stimuleren van orgaandonatie

De Grote Donorshow van BNN toont aan dat publieksvoorlichting, zij het hier in shockerende vorm, een tijdelijk positief effect kan hebben. In de maanden na de show was er een duidelijke toename van maar liefst 50% meer donaties, o.a. door een afname van de familieweigeringen. Het jaar 2007 was daardoor een uniek donorjaar met 146 uitgevoerde levertransplantaties en eindelijk weer eens een daling van het aantal wachtenden. Helaas is het geen blijvend effect, gezien de teleurstellende cijfers van de eerste drie maanden van 2008. Ook de huidige organisatie van de donatiezorg verdient op enkele punten aanpassing. De zorg voor de donor en het verkrijgen van de toestemming behoren naar mijn mening tot het domein van de intensivist. Ieder ziekenhuis zou minimaal 1 intensivist moeten hebben, die verantwoordelijk is voor de orgaandonatie. Orgaandonatie moet een van de vaste items worden van de jaarlijkse AD-test en mede bepalend zijn voor de positie van het ziekenhuis in de AD top 100. Het is vanzelfsprekend dat de Inspectie voor de Volksgezondheid op dit punt in actie komt. Zij dient Raden van Bestuur aan te spreken op een slecht functionerende donororganisatie en ziekenhuizen met een goed donatiecijfer te belonen.

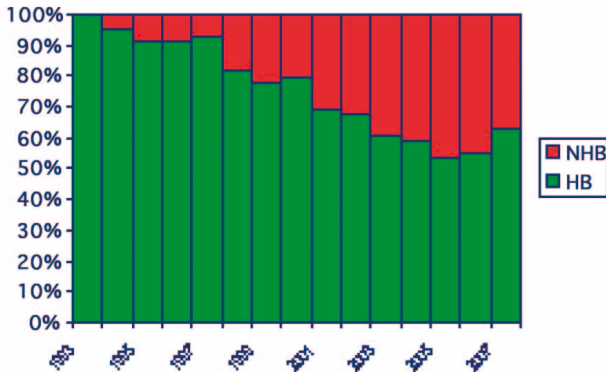
Allocatie van donorlevers

Schaarste dwingt ook tot het maken van keuzes. Tot december 2006 werden levers toebedeeld op basis van zowel medische urgentie als de tijd dat de patiënt op de wachtlijst stond. In de praktijk betekende dit dat de wachttijd belangrijker was dan de ernst van de leverziekte. Vroege plaatsing op de wachtlijst gaf dus een voordeel. Dit was natuurlijk een ongewenste situatie. Niet de ziekste patiënt, maar de patiënt die het langst op de lijst stond, kreeg vaak het aanbod. Hierdoor nam de sterfte op de wachtlijst toe. Er is terecht ingegrepen en een ander allocatiesysteem ingevoerd. Het nieuwe systeem is gebaseerd op de MELD score. Het was al uitgebreid beproefd in de Verenigde Staten. De MELD score is eenvoudig te berekenen op basis van bloedwaarden van bilirubine, kreatinine en protrombinetijd en loopt van 7 tot 40. Diverse studies hebben aangetoond dat de MELD score de kans om te overlijden binnen een periode van drie maanden betrouwbaar kan inschatten.⁸ Hoe hoger de score, hoe groter de kans op overlijden. In het nieuwe allocatiesysteem krijgt nu de patiënt met de hoogste score het aanbod en niet de langst wachtende. Veel eerlijker en minder kans om te overlijden op de wachtlijst. De invoering van de MELD score heeft inderdaad geleid tot een afname van de sterfte op de wachtlijst. Voor december 2006 was de sterfte op de

wachtlijst 12 %. Na de invoering is deze gezakt naar 4 %. Natuurlijk, het systeem is niet perfect, met name voor patiënten met PSC en polycysteuze leverziekten. Daarnaast is een klein hepatocellulair carcinoom nu een pre in plaats van een con. Het systeem kan zeker nog “finetuning” gebruiken. De drie centra werken hier hard aan, in samenspraak met de Nederlandse Transplantatie Stichting.

Alternatieven

Schaarste stimuleert ook het zoeken naar alternatieven. Vanaf 1998 zien we een toename van het aantal donaties na hartstilstand ten opzichte van donatie bij intacte circulatie bij een patiënt die hersendood is (figuur 8). Dit leek in eerste instantie een verrijking, het betekent immers extra donoren. Echter, er is ook sprake van substitutie, dus in plaats van. Het probleem is, dat niet iedere NHB-donor geschikt is voor leverdonatie. Daarnaast zijn de resultaten bij transplantatie van NHB-levers ook slechter dan bij reguliere HB-levers. De ervaring in het Erasmus MC is beperkt, maar de helft van de getransplanteerde levers ging al snel verloren, meestal door ernstige galgangschade. De ervaringen in de twee andere centra zijn iets positiever, maar wel slechter in vergelijking met een HB-donorlever. Kortom NHB-donatie is een minder gelukkige ontwikkeling. Robert Porte heeft hier vorig jaar op het Bootcongres al op gewezen. Recent heeft Erwin de Buijzer van de Nederlandse Transplantatie Stichting uitgerekend dat afname van het aantal NHB-donaties 40 extra levers per jaar kan opleveren. Daarom is mijn stelling: alleen NHB-donatie als het echt niet anders kan en niet in plaats van. Het is de taak van de donatiearts en transplantatiecoördinator om dit proces te bewaken en de familie te informeren over de slechte resultaten van NHB-donatie.



Figuur 8: Procentuele toename van non-heart beating (NHB) leverdonaties in Nederland. Bron: NTS database.

Levende donor levertransplantatie is een andere mogelijkheid. Deze vorm van transplantatie zal echter lang zo populair niet worden als de levende donor niertransplantatie. De risico's voor de donor zijn namelijk groter en na uitvoerige screening is maar 10% geschikt als donor. Tot nu toe zijn in het Erasmus MC 7 levende donor levertransplantaties met succes uitgevoerd.⁹

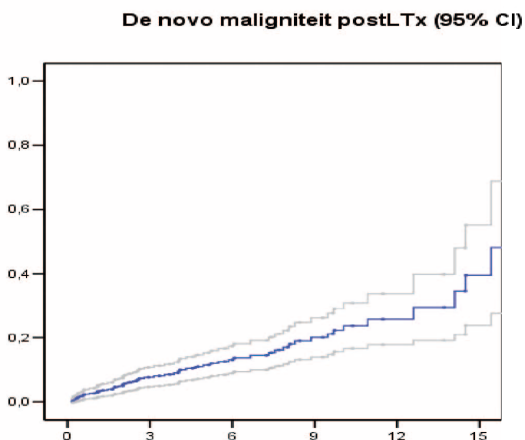
Terugkeer van de leverziekte

Het hepatitis C virus keert al binnen enkele weken weer terug in de getransplanteerde lever. Maar wat erger is, de beschadiging van de lever verloopt na transplantatie veel sneller. Normaal duurt het 20-40 jaar voordat er cirrose is ontstaan, na transplantatie heeft 30% van de patiënten al cirrose binnen 5 jaar. En dit leidt meestal tot een snel overlijden van de patiënt. Tot nu toe is er nog geen goede behandeling beschikbaar om de infectie dan wel de gevolgen van de infectie te voorkomen. Er is veel klinisch onderzoek gaande naar dit probleem. Hieruit zijn diverse factoren naar voren gekomen, die mogelijk een rol spelen. Een hoge virale load voor transplantatie, behandeling met OKT3 voor een afstoting en een oudere donor hebben een negatieve invloed. De rol van immuunsuppressie op het verloop is niet eenduidig bepaald. Het MDL laboratorium doet onder leiding van Luc van der Laan intensief onderzoek naar het effect van immuunsuppressie op de virale replicatie. Eén van de waarnemingen is dat naast cyclosporine ook mycophenolaat mofetil een sterk remmend effect heeft op het virus. Deze bevinding is vorig jaar gepubliceerd in Gastroenterology door Scot Henry.¹⁰ Mede op basis van deze waarneming startte recent een groot internationaal klinisch onderzoek naar de invloed van diverse vormen van immuunsuppressie op de HCV recurrence. De Rotterdamse LTx groep gaat binnen dit multicenter onderzoek het

effect op de ontwikkeling van leverfibrose bestuderen. Het Magnum Opus van onze patholoog Pieter Zondervan.

Immuunglobulines als immuunsuppressie

Zoals hierboven al aangegeven heeft de langdurige immuunsuppressie een prijs. **Z**ik noem drie veel voorkomende effecten: 30 % van de patiënten krijgt ernstige nierproblemen en soms is nierfunctievervangende therapie nodig. Veertig procent ontwikkelt 15 jaar na de levertransplantatie kanker en infectie en kanker vormen de helft van de doodsoorzaken laat na transplantatie (figuur 9).



Figuur 9: Actuariële incidentie van kanker na levertransplantatie. Bron database LTx Erasmus MC.

Kortom genoeg redenen om te werken aan andere vormen van immuunsuppressie, met hopelijk minder bijwerkingen. De afgelopen jaren is onder leiding van Jaap Kwekkeboom veel onderzoek verricht naar de immuunsuppressieve werking van immuunglobulines.

Begin jaren '90 is men in enkele levertransplantatiecentra om infectie met hepatitis B virus te voorkomen, neutraliserende antistoffen gaan toedienen na de transplantatie. Retrospectief onderzoek in ons eigen centrum toonde aan dat patiënten die antistoffen tegen hepatitis B virus (Hepatect) kregen, veel minder afstotingen hadden in vergelijking met patiënten die geen antistoffen kregen. Dit verschil was statistisch significant.¹¹ IVIG heeft nauwelijks bijwerkingen. Zou IVIG dan de oplossing zijn en leiden tot minder kanker en infecties na transplantatie? Deze klinische waarneming

prikkelde natuurlijk enorm en Thanya Tha-in, een jonge arts onderzoeker is er voortvarend mee aan de slag gegaan. Niet alleen verwierf zij een prestigieuze NWO Mozaïek beurs voor dit onderzoek maar het lukte haar om in afgelopen 3 jaar het immuunsuppressieve effect van de antistoffen verder te ontrafelen.

Zij bestudeerde *in vitro* het effect van IVIG op diverse componenten van het afweersysteem, die een rol spelen bij de afstoting van de getransplanteerde lever. Ze vergeleek de IVIG met de standaard immuunsuppressieve therapie. In de eerste experimenten vond zij dat IVIG een krachtige remmer is van de T-cell proliferatie en niet onderdeel voor de calcineurine blokkers cyclosporine en tacrolimus. Daarna onderzocht ze het effect op de antigeen presenterende cel, de DC. Na veel gepipeteer en denkwerk ontdekte zij dat IVIG de NK cel activeert en dat deze de DC dood maakt. En minder DC's betekent remming van de T-cell activatie en dus minder afstoting.¹²

Het onderzoek naar het effect van IVIG op de Regulatorische T cellen voerde zij uit in het laboratorium van Kathryn Wood in Oxford. In een dierexperimenteel model lukte het haar uiteindelijk om te bewijzen dat IVIG regulatorische T cellen activeert en zo een afstoting van een huidje voorkomt. Alleen in aanwezigheid van de regulatorische T cellen voorkwam IVIG afstoting. IVIG heeft dus een remmend effect op DC en effector T cellen, geeft activatie van regulatorische T cellen en voorkomt daarmee afstoting. Niet alleen een breder effect dan de calcineurine blokkers maar natuurlijk ook veiliger. Kunnen we met deze bevindingen weer terug naar de kliniek? Nee, daarvoor is meer klinisch onderzoek nodig. En dat is lastig. IVIG is namelijk een schaars goed met al teveel indicaties en te weinig grondstoffen. Kortom, een klassiek economisch dilemma. Daarom is besloten te gaan zoeken naar de actieve component van IVIG. Mocht het lukken deze te isoleren en in het laboratorium te produceren, dan ligt de wereld open voor meer klinisch onderzoek. Er gebeurt natuurlijk nog veel meer onderzoek. Ik prijs mij gelukkig dat in het laboratorium jonge, getalenteerde en enthousiaste mensen willen werken aan de problemen van levertransplantatie. Ik noem Ozlem Tapirdimaz. Ook zij heeft een Mozaïek beurs verworven. Ze werkt aan de ontwikkeling van een indirecte antigeen presentatie test om tolerantie na levertransplantatie vast te stellen. De andere onderzoekers zijn Patrick Boor, die werkt aan tolerantie inductie door pDC, Viviana Moroso, die de rol van de NK-cellen na transplantatie onderzoekt, Abdulah Pan, werkend aan gentherapie ter bestrijding van HCV reïnfectie en Angela Tjon, die verder gaat met het IVIG project. Het is een voorrecht met jullie te mogen samenwerken.

De komende jaren wil ik blijven werken aan de oplossing van de problemen van transplantatie en ga daarvoor een PPI inzetten. Ook ik ben een echte MDL-arts. Ik wil mij meer gaan bezighouden met de Promotie van orgaandonatie. Het klinisch en translationeel onderzoek zal zich verder toespitsen op Preventie van infectie en kanker. En natuurlijk, ook ik ben op zoek naar de Heilige Graal van transplantatie. De Inductie van tolerantie.

Schaartse aan MDL-artsen

Ik had al aangegeven nog twee andere schaarsteproblemen aan te kaarten, namelijk het tekort aan MDL artsen en het tekort aan transplantatie artsen. Dit jaar startten 27 mensen met de opleiding MDL. Volstrekt onvoldoende. Ernst Kuipers en Chris Mulder tonen dat klip en klaar aan in een open brief aan minister Klink. In de brief spreekt het Concilium over een structureel tekort aan MDL-artsen (en dus ook hepatologen) en bepleit verhoging van de opleidingscapaciteit.

De Nederlandse Internisten Vereniging reageerde bij monde van de voorzitter. Hij zei dat er door inzet van internisten voldoende zorg op het MDL-gebied kan zijn en dat het tekort aan MDL artsen lichtelijk overdreven was. Tot nu toe is niets gebleken van die vermeende belangstelling en het tekort loopt verder op. Volgens het Orakel uit Amsterdam zijn er op dit moment al 55 vacatures. Het NIVEL heeft uitgerekend dat er minimaal 50 nieuwe instromers per jaar moeten komen om bestaande en toekomstige vacatures op te vullen. Er is voldoende animo en de bestaande opleidingscapaciteit is adequaat. Nu de minister nog.

Nog zorgelijker is het tekort aan transplantatiechirurgen. Een situatie waarbij de transplantatiechirurg van een centrum 3 van de 4 weekenden beschikbaar moet zijn, is natuurlijk onaanvaardbaar. En op den duur letterlijk dodelijk! Het vak is uitdagend, maar ook zwaar en wordt ook niet goed beloond. Het wordt steeds lastiger iemand te behouden die elders het dubbele kan verdienen en ook meer vrije tijd krijgt. Het is wat dat betreft 2 voor 12 en de leiders van deze organisatie moeten snel met een oplossing komen.

Dankwoord

Ik wil mijn twee afdelingshoofden: Paul Wilson (voormalig) en Ernst Kuipers (huidig) bedanken voor hun steun in donkere dagen en voor de ruimte die zij mij gaven om mijn ding te doen. Dank voor de wijze waarop jullie het leiderschap invullen. Willem Weimar, inspirator van het eerste uur en klankbord bij problemen. Dank voor alle transplantatie kennis die ik van je mocht opdoen. Ik hoop nog lang met je te mogen samenwerken. Maarten Slooff; van concurrent werd je een echte vriend; dank dat je hier bent en mij hebt getolereerd in de afgelopen 20 jaren. Ik bedank in het bijzonder Huug Tilanus. Jij hebt je altijd ingezet voor dit hoogleraarschap; samen hebben we de levertransplantatie in Rotterdam groot gemaakt. Dank aan Harry Janssen voor de steun voor dit hoogleraarschap. Ik hoop de komende jaren met jou en de collegae hepatologen verder te kunnen bouwen aan de beste lever- en transplantatietent van Europa. Ik dank Jaap Kwekkeboom en Luc van der Laan voor de steun bij het translationeel onderzoek.

Dank aan de meiden van het levertransplantatiesecretariaat. Elly Nijssen, Fatma Baran, Maria Miranda, Anneloes Wilschut, Marjolein Boermans en Sylvia de Vlaming. Jullie hebben mij uiteindelijk overtuigd om in Rotterdam te blijven. Lara Elshove; dank voor je steun op de moeilijke momenten en dank voor de inspanningen om deze dag in de juiste banen te leiden. Ik bedank de collegae hepatologen Rob de Man, Rob de Knecht, Henk van Buuren, Pavel Taimr en Jeoffrey Schouten. Onderling zeer verschillend, maar als club uniek. Het is een voorrecht om met jullie te mogen werken. Dank ook aan de transplantatiechirurgen Jan IJzermans, Khe Tran, Jeroen de Jonge, Ian Alwayn en Geert Kazemier. Dank aan alle leden van het LTx team, hier niet specifiek genoemd. Jullie vormen de ruggengraat van de levertransplantatie en zijn een voorbeeld hoe de zorg in de toekomst eruit gaat zien. Levertransplantatie doe je niet alleen!

Dank aan het bestuur van het Trustfonds voor het in mij gestelde vertrouwen. Het is een voorrecht om in dit dynamische academische ziekenhuis te kunnen blijven werken. Ik ben onder de indruk van de drive en visie van de huidige Raad van Bestuur. In het bijzonder wil ik de decaan Huib Pols bedanken voor het omzetten van een positieve grondhouding in dit fantastische hoogleraarschap.

Dank aan mijn ouders die mij altijd gesteund hebben en vandaag aanwezig kunnen zijn. Thuis word ik omringd door drie fantastische dames: mijn vrouw Ellen en onze dochters Therese en Esther. Zij zorgen voor de broodnodige ontspanning en dat ik ook oog heb voor andere dan transplantatie zaken. Zij hebben mij de liefde voor de natuur bijgebracht. Dank dat ik de ruimte kreeg om dit te bereiken en toch lid mocht blijven van een bijzonder gezin.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4 (1 Suppl): 107S-110S.
- ² de Rave S, Hansen BE, Groenland TH, Kazemier G, de Man RA, Metselaar HJ, Terpstra OT, Tilanus HW, IJzermans JH, Schalm SW. Heterotopic vs. orthotopic liver transplantation for chronic liver disease: a case-control comparison of short-term and long-term outcomes. *Liver Transpl.* 2005 Apr;11(4):396-401.
- ³ Tha-In T, Hesselink DA, Tilanus HW, Elshove L, Wilschut AL, Hansen BE, Gelder T, Metselaar HJ. Clinical outcome after cyclosporine dose reduction based on C levels in long-term liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2005 Aug;19(4):537-42.
- ⁴ van Ginneken BT, van den Berg-Emons RJ, Kazemier G, Metselaar HJ, Tilanus HW, Stam HJ. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. *Eur J Appl Physiol.* 2007 Mar 16; PMID: 17364193.
- ⁵ Jansen NE, van Leiden HA, Sieber-Rasch MH, Hoitsma AJ, Haase-Kromwijk BJ. More potential organ donors than actual donations in 52 intensive-care units in the Netherlands, 2001-2004. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Mar 24;151(12):696-701.
- ⁶ Kranenburg L, Schram A, Zuidema W, Weimar W, Hilhorst MT, IJzermans JN, Passchier J, Bussbach JJ. Public survey of financial incentives for kidney donation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar;23(3):1039-42.
- ⁷ Gaston RS, Danovitch GM, Epstein RA, Kahn JP, Matas AJ, Schnitzel MA. Limiting financial disincentives in live organ donation: a rational solution to the kidney shortage. *Am J Transplant.* 2006 Nov;6(11):2548-55.
- ⁸ Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805.
- ⁹ Kazemier G, Metselaar HJ, de Man RA, Tran TC, Groenland TH, Tilanus HW. Liver transplantation with a living donor: the first 3 cases in Rotterdam. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008 Apr 5;152(14):817-21.
- ¹⁰ Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagmans BL, Tilanus HW, van der Laan LJ. Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology.* 2006 Nov;131(5):1452-62.
- ¹¹ Kwekkeboom J, Tha-In T, Tra W.M, Hop W, Boor PP, Mancham S, Zondervan PE, Vossen AC, Kusters JC, de Man RA, Metselaar HJ Hepatitis B immunoglobulins inhibit dendritic cells and T cells and protect against acute rejection after livertransplantation. *Am J Transplant.* 2005 Oct;5(10):2393-402.
- ¹² Tha-In T, Metselaar HJ, Tilanus HW, Groothuismink ZM, Kuipers EJ, de Man RA, Kwekkeboom J. Intravenous immunoglobulins suppress T-cell priming by modulating the bidirectional interaction between dendritic cells and natural killer cells. *Blood.* 2007 Nov 1;110(9):3253-62

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 97-8907790-65-45

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

