



VAN DE BRUG AF GEZIEN

Dr. B. Löwenberg

Rede EUR
1991
003

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2720

19
re
04

~~1991 Rede 001~~
Rede Cuk 1991:003

VAN DE BRUG AF GEZIEN

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van gewoon hoogleraar
in de Hematologie aan de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 23 mei 1991
door Dr. Bob Löwenberg*

Medische Bibliotheek
E.U.R.

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer geachte toehoorders,

Het kan U niet zijn ontgaan dat Rotterdam in onze tijd verrijkt wordt met een toenemend aantal bruggen. Bruggen als symbool. Waar eens alleen de Maasbrug en de Maastunnel lagen, werden de Van Brienoordbrug, de Willemsbrug en vervolgens een tweeling Van Brienoordbrug toegevoegd. Bruggen om de kracht van Rotterdam op de rechter en linker Maasoever te bundelen. Rotterdam vandaag in de schijnwerper als stad van hematologische en oncologische bedrijvigheid, de activiteit dus op het gebied van bloed- en lymfklierkanker.

De Euromast werd met vooruitziende blik uitgerust met een brug. Vanaf die brug hebben wij een verrijkend uitzicht op de hemato-oncologische activiteit in de regio Rotterdam. Met de stichting van de Medische Faculteit, precies 25 jaar geleden, werden de vruchtbare kiemen gezaaid voor de start van fundamenteel onderzoek op oncologisch gebied en kreeg het klinisch onderzoek in het geacademi-seerde Dijkzigt ziekenhuis een vitale impuls. De Dr. Daniel den Hoed Kliniek, van oorsprong een radiotherapeutisch instituut, maakte in de afgelopen 10 jaar een gerichte ontwikkeling door naar een multidisciplinair klinisch kankercentrum. Het blijkt dat de stroomversnellingen in deze instellingen op gescheiden Maasoevers nu niet alleen uitmonden in een gemeenschappelijke drang tot samenwerking, ook in de wens om op één locatie te werken. Die samenwerking wordt historisch gezien al jaren nagestreefd, had natuurlijk al lang moeten zijn geformaliseerd. De kennisexplosie in de medische research van de laatste jaren, de tendens tot internationale samenwerking, ook binnen een Europa met open grenzen, versterken deze voornemens.

Ik had mij voorgenomen om vandaag de brug te beklimmen en samen met U de kijker te richten op één bloedziekte: leukemie. Acute myeloïde leukemie is een kwaadaardige bloedziekte. De ziekte is al bekend sinds 1840. In de afgelopen twintig jaar zijn de kennis van het wezen van deze ziekte en de mogelijkheden tot behandeling kolossaal uitgebreid. Een groeiend aantal patiënten die overvallen worden door acute myeloïde leukemie, kan met succes worden behandeld. Door in te zoomen op de acute leukemie komen de perspectieven van de hemato-oncologie in beeld. Zo staat acute myeloïde leukemie model.

Kan de hematoloog in 1991 nog verwachtingen hebben ten aanzien van de verbetering van de diagnostiek en de therapeutische kansen? Of zijn alle beloften reeds ingelost? Laten wij de tijd die ons vanmiddag ter beschikking staat gebruiken om onder ogen te zien wat er is bereikt, waar de vooruitgang stagneert en welke mogelijkheden wij ontwaren op weg naar verdere verbetering van de behandeling van patiënten. En wie weet, valt het oog daarbij "en passant" ook op enkele aspecten van de voortgaande samenwerking in en buiten Rotterdam.

Leukemie

Wij staan niet dagelijks stil bij de betekenis van de cellen in het bloed. Ons voortbestaan wordt verzekerd door de bloedcellen die voortdurend in groten getale in alle uithoeken van ons lichaam opduiken, daar de wacht houden en zo nodig in actie komen. Per dag moeten liefst 100 miljard witte bloedcellen worden aangemaakt die dienen voor het verweer tegen bacteriën en andere micro-organismen die op de loer liggen en 200 miljard bloedplaatjes voor het stel-

pen van bloedingen zodra ergens wondjes ontstaan. Tenslotte worden ook nog 200 miljard rode bloedcellen gevormd voor het zuurstoftransport naar de diverse organen en weefsels. Een op volle toeren draaiende fabriek dus. Bij patiënten met acute myeloïde leukemie wordt de bloedcelfabriek die in het beenmerg huist, ontregeld. De kwaadaardige "leukemie"-cellen missen het vermogen zich te ontwikkelen tot bloedcellen. Zij hopen zich als nutteloze produkten op in het beenmerg. De machine hapert, de dagelijkse productie van normale beenmergcellen schiet hopeloos tekort. Als gevolg daarvan ontstaan bloedarmoede, ernstige infecties en bloedingen. De patiënt met leukemie wordt in zijn bestaan bedreigd.

Rond het jaar 1965

Rond 1965 werd de diagnose acute myeloïde leukemie enkel en alleen gesteld op de beoordeling van het beenmerguitstrijkje met het lichtmicroscop. Precies onderscheid tussen verschillende vormen van acute leukemie, zelfs de acute lymfatische en acute myeloïde leukemie, was niet mogelijk. De overlevingskansen voor patiënten met acute myeloïde leukemie waren abominabel. De gemiddelde overleving was enkele maanden. Twee jaar later was op een enkeling na géén van de patiënten meer in leven. Patiënten werden al wel behandeld met chemotherapie, maar overleden voortijdig aan infecties en bloedingen. In die jaren was het niet mogelijk om de immense problemen die zich aandienden bij deze uiterst kwaadaardige ziekte, aan te pakken. Onder deze omstandigheden verscheen in 1968 in de *Annals of Internal Medicine* een artikel dat de vraag opwierp of patiënten met acute leukemie behandeld moesten worden. In 1984 zou in *The Lancet* een artikel verschijnen met de titel "How does bone marrow transplantation cure leukaemia?". Wat had zich vol-

trokken in die betrekkelijk korte spanne tijds waardoor er in de attitude ten opzichte van de behandeling van patiënten met deze ziekte zo opvallend een kentering was gekomen?

De eerste stap vooruit bij de bestrijding van acute myeloïde leukemie werd gemarkeerd door de komst van de nieuwe cytostatica cytarabine en de anthracyclinen, die veel werkzamer bleken tegen leukemie. Door deze cytostatica meteen in het begin van de behandeling toe te passen kon bij de meeste patiënten de leukemie zover worden uitgeroeid dat de normale bloedaanmaak de kans kreeg volledig te herstellen. Bij die patiënten waren geen leukemiecellen meer te vinden. Zij bevonden zich in een complete remissie. Patiënten in remissie konden in het algemeen het leven van alledag hervatten. Bij andere patiënten was een complete remissie niet haalbaar omdat zij voortijdig aan infecties of bloedingen bezweken. Een tweede stap vooruit was dat de complicaties onderweg naar bloedherstel beter konden worden beheerst. In de kwetsbare periode van verlaagde bloedcellenwaarden vooraf aan herstel van de bloedaanmaak traden ernstige infecties en bloedingen op. Bij gebrek aan beschermingsmaatregelen waren deze problemen er voor verantwoordelijk dat vele patiënten al vroeg overleden. Toen naderhand dankzij de zogenaamde darmdecontaminatie-principes de gram-negatieve bacteriële infecties werden uitgebannen en betere antibiotica het toneel betraden, en met de moderne methoden van bloedplaatjes-transfusie bloedingen konden worden voorkomen, bleek bij 70 % van de patiënten een complete remissie te worden bereikt. Tegen dit decor van werkzamer chemotherapie en betere bescherming tekende de gunstiger uitkomst van behandeling zich af. Meer remissies werden verkregen, zij het dat het resultaat van tijdelijke aard bleek. Na verloop van tijd stak de ziekte bij de meeste patiënten de kop weer op. Toch bleek voor het eerst een beperkt aantal van hen blijvend gevrijwaard te zijn van leukemie. Genezing bij 1 op de 10 patiënten was binnen bereik gekomen.

Beenmerg en bloedcelvorming

Laten wij de kijker wat preciezer richten op het beenmerg en proberen te onderscheiden wat zich in de holten van onze botten afspeelt. Het beenmerg wordt bevolkt door een potpourri van cellen. Wij herkennen de afzonderlijke families van de rode bloedcellen, de witte bloedcellen en de bloedplaatjes. Een bonte verzameling van bloedcellen gereed voor aflevering aan het bloed wordt in het beenmerg aangetroffen. En natuurlijk liggen in het beenmerg de voorouders van de bloedcellen in verschillende stadia van ontwikkeling.

De vroegste voorouders, de stamcellen, staan aan het begin van de lopende band van de bloedcelproductie. Zij verwekken bloedcellen door zich een aantal keren in nakomelingen op te delen. Met elke volgende deling langs de band ontwikkelen zij zich stap voor stap tot witte bloedcel of één van de andere bloedcellen. Even belangrijk is dat de stamcellen ook aan het begin van de lopende band kunnen blijven hangen en via celdeling zichzelf aanmaken. Door die beide mogelijkheden, zelfvermeerdering naast uitrijping, kan elke dag opnieuw het wijd vertakte nageslacht van miljarden uitgerijpte bloedcellen worden gevormd zonder dat de beenmergfabriek wordt uitgeput. Aan de reproductieve vermogens van de stamcellen is ook te danken dat na intensieve chemotherapie of radiotherapie uit enkele overlevende beenmergcellen weer een compleet beenmergapparaat kan regenereren.

Het voortbestaan van de stamcellen en het proces van uitgroei en uitrijping langs de band zijn afhankelijk van groeifactoren. Het zijn eiwitten, die heel nauwgezet en slagvaardig de celaanmaak regelen. De beenmergcellen bevatten aan hun buitenkant receptoren, een soort sloten, waar de groeifactor als een sleutel precies in past.

De groeifactor stimuleert juist die cellen waaraan hij zich dankzij de bijbehorende receptor bindt. Een scala van beenmerg-groeifactoren "prikkelde de beenmergcellen om voort te gaan" langs de lopende band van de bloedcelvorming totdat volgende groeifactoren het overnemen. Aan het uiteinde van de band verschijnen tenslotte de diverse bloedcellen als eindprodukten. Deze uitgerijpte cellen komen in het bloed, volbrengen hun taak totdat zij aan het eind van hun bestaan ergens in het lichaam hun graf vinden. Van stamcel tot bloedcel. Als in het toneelstuk "A view from the bridge" van A. Miller waarin de advocaat Alfieri de levenscyclus tot eindproduct kernachtig samenvat: "A man works, raises his family, goes bowling, eats, gets old and then he dies".

Naast de groeifactoren zijn er ook nog eiwitten in het lichaam die de groei niet zelf in gang zetten maar wel bij-regelen. Zo'n regel-eiwit wakkert bijvoorbeeld het effect van de groeifactoren aan op de vorming van stamcellen op het begin van de lopende band, en remt tegelijkertijd de produktie van cellen op het laatste traject van de lopende band af. Het regel-eiwit dat in dit geval de naam tumor-necrosis-factor draagt, begunstigt daardoor de aanmaak van de primitieve stamcellen ten koste van de uitrijping. Het ingenieuze netwerk van deze en andere groeifactoren en regel-eiwitten in wisselende verhouding maakt scherpe afstemming van de bloedaanmaak mogelijk. Behoeften binnen bepaalde bloedcelfamilies kunnen snel worden aangevuld, bijvoorbeeld bij infecties, wanneer meer witte bloedcellen nodig zijn. Verschillende van de beenmerg-groeifactoren zijn momenteel via recombinant DNA-technologie in zuivere vorm beschikbaar en in grote hoeveelheden, en kunnen daardoor aan patiënten worden gegeven. Interleukine-3, GM-CSF ("granulocyte-macrophage colony-stimulating factor"), G-CSF en verschillende andere van de beenmerg-groeifactoren kunnen worden gebruikt

om bij patiënten voor allerlei doeleinden tekorten in de bloedcelproduktie op te heffen door de aanmaak te stimuleren.

Nog meer remissies?

Eerder constateerden wij dat ongeveer 70% van de patiënten met acute myeloïde leukemie in remissie komt. Met andere woorden bij 30% van de patiënten faalt de behandeling helemaal in het begin al. Een belangrijk doelwit blijft daarom de verdere verbetering van de beginbehandeling.

De leukemie van sommige patiënten blijkt resistent voor de chemotherapie, zodat van meet af aan geen remissie kan ontstaan. De leukemie ontsnapt aan de dodende werking van de cytostatica. Hoe komt het dat de leukemie zich staande houdt tegen het geweld van de chemotherapie? De nevel die hangt over de mechanismen die leiden tot resistentie, begint een klein beetje op te trekken. Onderzoek onder andere binnen onze afdeling in samenwerking met het ITRI-TNO Rijswijk beoogt inzicht te verschaffen in het proces van resistentie en wapens te ontwikkelen om de ongevoeligheid voor cytostatica te overwinnen. Door de toevoeging van bepaalde geneesmiddelen aan de cytostatica kunnen bepaalde resistentiemechanismen worden doorbroken. "Multi-drug" resistentie is het verschijnsel waarbij tumorcellen ongevoelig zijn voor een verscheidenheid aan cytostatica. Het mechanisme van "multi-drug"-resistentie berust op een te hard werkende pomp, die wordt gevormd door een eiwit in de celwand. Die pomp verwijdert de cytostatica versneld uit de cel. Door dit lek worden in de tumor onvoldoende concentraties van die cytostatica opgebouwd. Door de pompwerking te temperen, bijvoorbeeld met het geneesmiddel cyclosporine, kan het lek

worden gerepareerd, het cytostaticum-gehalte in de tumorcellen opgevoerd en daarmee de ongevoeligheid opgeheven. Er zijn aanwijzingen o.a. binnen onze afdeling verkregen, dat deze benadering bij bepaalde patiënten met acute leukemie kan worden toegepast en dat daarmee de leukemie weer gevoelig wordt voor bekende chemotherapie. Er bestaan ook andere soorten ongevoeligheid die klinisch een rol spelen, elk vraagt om een gerichte aanpak. Ik zal deze, voor zover al bekend, vandaag niet ten tonele voeren. Onderzoek naar en bestrijding van deze en andere genetisch bepaalde resistentiemechanismen voor cytostatica zal in de komende jaren een belangrijke prioriteit krijgen bij de verdere ontwikkeling van chemotherapie bij acute leukemie.

Naast de intrinsieke ongevoeligheid kunnen er andere redenen zijn waardoor cytostatica falen. Sommige cytostatica oefenen hun werking uit in een bepaalde fase van de celdeling. Die cytostatica kunnen daardoor alleen actief delende leukemiecellen doden, die de diverse fasen van celdeling doorlopen. Cytarabine, één van de belangrijkste medicijnen tegen leukemie, is zo'n cytostaticum. De cellen die in rust zijn, houden zich schuil voor de celdodende werking van dit geneesmiddel.

Net als de normale bloedcelproductie wordt de leukemieceldgroei geactiveerd door de beenmerg-groefactoren. Wanneer die beenmerg-groefactoren worden toegediend bij patiënten met leukemie, kunnen de slapende leukemiecellen wakker worden geschud en in de voor chemotherapie gevoelige fase van de celdeling worden gebracht. Laboratoriumonderzoekingen in kweek bevestigen dat leukemie beter kan worden uitgeroeid met chemotherapie wanneer de cellen tegelijkertijd worden geactiveerd met groefactoren. Deze gegevens vormen de basis voor een nieuwe strategie van leukemiebe-

handeling die kort geleden is geïnitieerd in de Nederlandse hematologische centra. De afdelingen Hematologie van de academische ziekenhuizen, de kankerinstellingen en enkele grote algemene ziekenhuizen in Nederland zijn verenigd in de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, "HOVON". Binnen dit samenwerkingsverband worden klinische studies ondernomen, vooral gericht op het onderzoeken van nieuwe principes van therapie. In de zo juist aangeduide studie worden beenmerg-groefactoren gekoppeld aan de chemotherapie om de leukemiecellen te activeren en hun gevoeligheid voor cytostatica te verhogen. De toediening van de groefactoren wordt ook na de chemotherapie voortgezet tijdens de fase van lage bloedcelwaarden met als tweede oogmerk om het beenmerg en bloedherstel na de intensieve chemotherapie te bevorderen. Zo toegepast werken de beenmerg-groefactoren dus als een tweesnijdend zwaard. Enerzijds kunnen zij de werking van de chemotherapie tegen de leukemie vergroten, anderzijds de periode van beenmergremming verkorten en dus de complicaties van de chemotherapie verminderen. In het kader van een project ontwikkelingsgeneeskunde 1991 zullen de medische, kosten-baten en kwaliteit-van-leven resultaten van deze nieuwe benadering worden geëvalueerd onder geprotocolleerde condities en met een brede landelijke participatie. Of hiermee een nieuwe stap in de verdere therapie-ontwikkeling van acute myeloïde leukemie wordt gezet, zal over enkele jaren blijken.

Leukemie-groei

Lang is gedacht dat leukemie een uiting is van losbandige groei van beenmergcellen, ontkoppeld dus van de normale regelmechanismen. Deze gedachte, hoe voor de hand liggend ook, heeft geen

stand gehouden. De voortplanting van de leukemie is afhankelijk van groeifactoren. Wanneer de leukemie wordt blootgesteld aan beenmerg-groeifactoren, gaat hij harder groeien.

Opmerkelijk is dat leukemiecellen heel vaak hun eigen groeifactoren produceren en zo in staat zijn hun eigen groei te onderhouden. De groei kan dan toch voortgaan zonder prikkels van buiten af. De leukemie gaat geheel op eigen kracht groeien, en doet dat heel geraffineerd. Acute myeloïde leukemiecellen kunnen GM-CSF en G-CSF, twee van de belangrijkste beenmerg-groeifactoren, zelf produceren. Die eigen produktie van GM-CSF en G-CSF moet in gang worden gezet door een derde factor, de opstarter Interleukine-1. Doordat leukemiecellen ook zelf deze opstarter vervaardigen, ontstaat bij leukemie een zichzelf versterkende kringloop van groeifactorproduktie. Eerder werden de regel-factoren die de groei bijsturen, genoemd. Ook het positieve reguleiwit tumor-necrosis-factor, dat de celvermeerdering bevordert en de uitrijping blokkeert, wordt door de leukemielcel zelf geproduceerd. Met andere woorden de leukemielcel reikt zichzelf al deze groeifactoren in een krachtige cocktail aan. Doordat deze groeifactoren ter plekke geproduceerd worden en in de onmiddellijke nabijheid van de zich ophopende leukemiecellen hun invloed kunnen uitoefenen, wordt de groeisnelheid en het rijpingsblok van de leukemie waarschijnlijk versterkt. De indruk bestaat uit voorlopige analyses in ons laboratorium dat patiënten met deze spontaan groeiende leukemieën een ongunstiger levensverwachting hebben. In het laboratorium kunnen wij de spontane groei van leukemiecellen blokkeren door het circuit van zelfstimulatie te onderbreken met antilichamen tegen één van de essentiële groeifactoren. De leukemische groei stopt en de cellen in kweek gaan dood. Een onbeantwoorde vraag is of patiënten met zulke antilichamen tegen groeifactoren kunnen worden behandeld en de leukemiegroei een halt kan worden toegevoerd.

Diagnostiek van acute myeloïde leukemie

Kunnen wij deze inzichten in de groei van klinische leukemie toepassen ten behoeve van een betere diagnostiek?

Hagemeijer heeft ruim een jaar geleden in haar oratie op deze plaats de groeiende betekenis van het chromosoomonderzoek bij leukemie besproken. De chromosomale afwijkingen blijken grote voorspellende waarde te hebben ten aanzien van de kans om in remissie te komen en ook de kans op genezing, die de individuele patiënt heeft. In het afgelopen jaar is binnen ons lab een directe relatie vastgesteld tussen een bepaalde chromosoomafwijking en een specifieke groeifactorgevoeligheid. Bij een serie van patiënten met acute myeloïde leukemie werd in 15% van de gevallen gevoeligheid van de leukemie voor een bijzondere beenmerg-groeifactor, de eosinofiele groeifactor Interleukine-5 (IL-5) gevonden, naast de gevoeligheid voor de gebruikelijke beenmerg-groeifactoren. Heel verrassend toonden deze leukemieën bijna in alle gevallen een constante chromosoomafwijking, de zogenaamde translocatie t(8;21), voor kenners te boek staand als een bepaalde vorm van acute myeloïde leukemie. Bij blootstelling van de leukemiecellen in kweek aan de groeifactor G-CSF bleek het rijpingsblok van de leukemie te worden opgeheven. In een kweekbuis ontwikkelden de leukemiecellen zich opeens tot granulocyten, de normale witte bloedcellen. Op Interleukine-5 bleken de leukemiecellen ook de weg naar uitrijping in een andere normale richting in te kunnen slaan, d.w.z. tot eosinofielen. Dus niet alleen bleken deze leukemieën tot een normale ontwikkeling te kunnen worden gebracht, maar ook blijkt dat bijzondere leukemieën herkend kunnen worden op basis van hun specifieke groei-eigenschappen met groeifactoren. Waarschijnlijk ontstaan hierdoor kansen voor het identificeren van leukemieën met een kenmerkend klinisch gedrag, die anders in de grote hoop zouden ondergaan en aan de aandacht ontsnappen.

Opwekken van uitrijping

Het groeigedrag van leukemieën is niet alleen uit diagnostisch oogpunt van belang. Zal het ook mogelijk worden om op basis van die kennis gericht de groei van leukemiecellen in het lichaam te beïnvloeden? De leukemiecel kan zich helaas niet normaal ontwikkelen tot de door zijn functie onmisbare witte bloedcel. Een wens die hematologen al jaren koesteren is de leukemiecel kunstmatig alsnog te verleiden tot een normale uitrijping. Bij uitrijping zullen -naar verwachting- de cellen eerder hun levenseinde vinden en te gronde gaan, net zoals normale witte bloedcellen: het gedwongen voltooien van de levenscyclus van de leukemiecel door de uitrijping te stimuleren, als wapen dus tegen de ophoping van voortdurend delende leukemiecellen. Een gelijktijdig gunstig effect daarvan zou zijn dat de leukemiecellen alsnog hun noodzakelijke taak in het lichaam kunnen vervullen.

Het lijkt er op dat deze wens in vervulling kan gaan bij bepaalde leukemieën. Zojuist werd toegelicht dat de bijzondere vorm van acute leukemie met de chromosoomafwijking t(8;21) in kweek met de groeifactoren G-CSF en Interleukine-5 tot uitrijping kan worden gedwongen. Het is zeker de moeite waard bij patiënten met dit type leukemie te onderzoeken of de toediening van deze groeifactoren de leukemie ook in het lichaam doet overgaan in uitgerijpte bloedcellen.

Van een ander bijzonder type, de acute promyelocyten leukemie, is uit onderzoek gebleken dat deze kan uitrijpen wanneer deze wordt blootgesteld aan retinoïnezuur, een stofwisselingsproduct van het alom bekende vitamine A. Deze vorm van leukemie toont een andere karakteristieke chromosoom afwijking. Dit aan vitamine A verwante retinoïnezuur bindt binnen in de cel aan de kern en heeft een taak

bij het rijpingsproces van bloedcellen. Sinds kort veronderstellen wij dat juist door de chromosoomafwijking, die voorkomt bij deze acute promyelocyten leukemie, de rol van retinoïnezuur bij deze vorm van leukemie op de een of andere manier is verstoord. Retinoïnezuur gevoegd bij de leukemie in een kweekbuis heft de rijpingsblokkade geheel op en de leukemiecellen transformeren in normale bloedcellen. Gebeurt dit alleen in de kweekbuis, of kan hiervan ook bij patiënten worden geprofiteerd? Er zijn inmiddels enkele tientallen patiënten met deze vorm van leukemie met dit van vitamine A afgeleide retinoïnezuur behandeld en met opvallend resultaat. De leukemiecellen gaan ook in het lichaam uitrijpen en ondergaan op slag een totale gedaanteverwisseling in normale bloedcellen. De leukemie bij de patiënt dooft uit. Er ontstaan remissies zonder chemotherapie. Wie weet wordt de fantasie van alsnog uitrijpende leukemie dus ook voor de patiënt werkelijkheid. Vanwege de zeldzaamheid van de acute promyelocyten leukemie gaat een combinatie van internationale leukemie-werkgroepen op initiatief van Franse onderzoekers met ingang van 1991 met vereende krachten de waarde van behandeling met retinoïnezuur in een vergelijkend onderzoek bij patiënten exploreren.

Beenmergtransplantatie

Het merendeel van de patiënten kan tegenwoordig met succes in remissie worden gebracht. Wij hebben al geconstateerd dat die winst later vaak moet worden prijs gegeven als de leukemie de kop weer opsteekt. Na de beginbehandeling zijn extra maatregelen nodig om de terugkeer van de leukemie te voorkomen. Behalve om de beginbehandeling gaat het dus ook om de vervolgbehandeling.

De laatste Nobelprijs voor geneeskunde werd toegekend aan E.D. Thomas voor zijn bijdrage aan de klinische ontwikkeling van de allogene beenmergtransplantatie. Beenmergtransplantatie is een afsluitende therapie en wordt toegepast om een eenmaal bereikte remissie te behouden. Wanneer patiënten met acute leukemie tevoren in remissie zijn gekomen, over een qua weefseigenschappen passende broer of zuster beschikken, en een beenmergtransplantatie ondergaan, is genezing bij 1 op de 2 patiënten binnen bereik. Het beenmerg van de patiënt wordt met buitengewoon hoge doseringen chemo- en radiotherapie gebombardeerd om de laatste restjes leukemie die zich schuilhouden, te vernietigen. Rigoureuus wordt het beenmerg van de patiënt uitgeroeid. Voorwaarde voor deze drastische aanpak is dat het beenmergtransplantaat van een donor herstel van beenmergfunctie brengt. Over het dramatische moment van die beenmergvernietiging zegt Hanneke de Wit in haar dagboek "Dag nul": "Ik keek naar de vloeistof en dacht; 'Daar ga je'. Het idee dat deze vloeistof mijn beenmerg zou gaan afbreken. ... Wanneer het eenmaal zijn weg had gevonden via mijn bloedbaan was er geen terugweg meer mogelijk". De terugweg wordt mogelijk dankzij de eerder geroemde indrukwekkende voortplantingspotentie van de stamcellen die aanwezig zijn in het beenmergtransplantaat dat een dag later op dag 0 wordt toegediend. Hanneke de Wit is zich daarvan op dag 0 scherp bewust: "Heel langzaam zag ik het beenmerg door de infuus slang zakken. Het kroop stapje voor stapje naar mijn lichaam toe. ... Ik zag in gedachten de stamcellen via het bloed zich een weg zoeken om zo snel mogelijk zich te kunnen gaan nestelen in de lege holtes van de platte botten, want daar was hun broedplaats". Dat vreemde beenmerg nestelt zich in een vreemd lichaam en zorgt voor de wederopbouw van de bloedfabriek. Dat beenmerg is tevens verantwoordelijk voor de problemen van de omgekeerde afstoting.

Bij de gewone afstoting wordt het niertransplantaat of het harttransplantaat door de patiënt afgewezen. De omgekeerde afstoting gaat uit van het transplantaat zelf: de cellen uit het beenmergtransplantaat vallen de patiënt aan en maken hem ziek. De omgekeerde afstotingsreactie wordt zo veel mogelijk in bedwang gehouden dankzij bijzondere maatregelen. De resultaten van donortransplantatie komen bij volwassenen met acute myeloïde leukemie daardoor gemiddeld op een genezingskans van 50% uit. Dat is de winst die de allogene beenmergtransplantatie biedt. Helaas echter beschikken heel veel patiënten niet over een passende donor. Anderen zijn te oud zijn om met succes een beenmergtransplantatie te doorstaan. In de praktijk kan uiteindelijk slechts 1 op de 10 patiënten met acute myeloïde leukemie een allogene beenmergtransplantatie krijgen. Winst gekoppeld aan teleurstelling: een werkzame behandeling, maar brede toepassing is meestal niet mogelijk.

Hoe kan deze hindernis voor beenmergtransplantatie worden omzeild? Hier ligt de ratio voor de ontwikkeling van de eigen of autologe beenmergtransplantatie. Autologe beenmergtransplantatie is in feite een vorm van buitengewoon intensieve chemotherapie, mogelijk gemaakt door transplantatie van beenmerg dat op een gunstig moment in het verloop van de ziekte is afgenomen van de patiënt zelf, en tijdelijk is opgeslagen. Met dit eigen beenmerg zijn er geen risico's van immunologische afstoting. Autologe transplantatie kan daarom tot 60-jarige leeftijd worden toegepast. Veel patiënten die buiten de boot van de donortransplantatie vallen, kunnen zo toch worden behandeld. Op dit moment blijken de resultaten van autologe transplantatie die van de allogene beenmergtransplantatie te benaderen. De Nederlandse en Belgische centra in HOVON samenwerkingsverband spelen bij de ontwikkeling van de autologe beenmergtransplantatie een vooraanstaande rol. Dankzij de eerste prospectieve

studie naar de waarde van autologe beenmergtransplantatie, uitgevoerd in Nederland, weten wij dat patiënten met acute myeloïde leukemie na autologe beenmergtransplantatie een kans op genezing van ongeveer 40% hebben.

De beperkingen van beenmergtransplantatie

Allogene en autologe beenmergtransplantatie resulteren dus beide in een niet onaanzienlijke kans op genezing. Niettemin, beide vormen van beenmergtransplantatie schieten te kort in ruw-weg de helft van de gevallen. Als het niet goed gaat met patiënten die een donor-transplantatie krijgen, komt het vooral door de omgekeerde afstotings-ziekte en het optreden van infecties tijdens de fase van immuun-wederopbouw. Ik ga daarop nu niet verder in.

Aan mislukte transplantaties van autoloog beenmerg liggen andere oorzaken ten grondslag. Er zijn na eigen beenmergtransplantatie frequentere leukemie-recidieven, die hun tol later alsnog eisen. Hoe kunnen die recidieven worden vermeden? Sommige onderzoekers veronderstellen dat het recidief van de leukemie na autologe beenmergtransplantatie ontspringt in de leukemiecellen die verborgen moeten zitten in het beenmergtransplantaat dat ten tijde van de remissie is afgenomen en later wordt teruggegeven aan de patiënt. Om die reden proberen zij het beenmerg in het laboratorium schoon te maken vooraf aan de teruggave. Bij gebrek aan selectieve methoden gebeurt dit in het algemeen door het beenmergtransplantaat in het laboratorium aan cytostatica bloot te stellen. Het is een verre van overtuigende aanpak. Door de inwerking van de cytostatica op het beenmergtransplantaat worden niet alleen de leukemiecellen maar wordt ook het restauratie-vermogen van de gezonde beenmergcel-

len, noodzakelijk voor het herstel van beenmerg en bloed, beschadigd. Intussen blijkt uit verschillende studies met al dan niet schoongemaakt beenmerg ook nog dat de recidieven na zuivering niet of nauwelijks afnemen. En hoe verhouden de resultaten zich met een echt leukemie-vrij transplantaat? Dus ten opzichte van transplantatie van beenmerg van een ééneiige tweelingbroer of zuster dat net als eigen is en in elk geval zonder enigerlei leukemiebijmenging. De recidiefkans na autologe transplantatie ligt niets hoger dan wanneer zo'n "ideaal" transplantaat van een één-eiige tweelingbroer of zuster wordt gebruikt (gegevens van de International Bone Marrow Transplantation Registry). De recidieven die na autologe beenmergtransplantatie optreden, moeten dus wel afkomstig zijn uit resterende leukemie in het lichaam van de patiënt zelf, die de zware chemotherapie- en radiotherapieklappen toch heeft overleefd. Dit alles pleit er voor om niet te mikken op de zuivering van het transplantaat. De verdere ontwikkeling van autologe beenmergtransplantatie zal in eerste instantie moeten worden aangevat bij de patiënt zelf, hetzij vóór of na transplantatie, hetzij met chemotherapie, immunotherapie of een andere benadering.

De oudere patiënt met leukemie

In de afgelopen decennia is de ontwikkeling van de behandeling van leukemie vooral gericht geweest op het kind en de gemiddelde volwassen patiënt met leukemie. Niettemin, leukemie komt in meer dan de helft van de gevallen voor bij patiënten van de leeftijdsgroep boven de 50 jaar.

Waarom is de oudere patiënt relatief verwaarloosd? Is dat een kwestie van gemakzucht of heeft dit te maken met de opvatting dat patiën-

ten van 60 of 70 jaar of ouder niet moeten worden belast met al te intensieve chemotherapie? De gemiddelde patiënt van 60 jaar in Nederland heeft een levensverwachting van 25 jaar (CBS, 1986, 1987). Reden om het er maar bij te laten zitten? Neen, natuurlijk. Eind tachtiger jaren is voor het eerst begonnen specifiek voor de oudere patiënt leukemietherapie te ontwikkelen. In een Europese studie werd nagegaan of intensieve therapie het belang van de patiënt dient of dat de oudere patiënt misschien beter af zou zijn met een terughoudende opstelling, waarbij hij zoveel mogelijk vanuit de thuissituatie zou worden begeleid en er alleen maatregelen zouden worden genomen ter bestrijding van optredende problemen. Uit deze vergelijkende studie bleek dat een thuisbenadering en ondersteuning met antibiotica en transfusies van bloedprodukten bij problemen, gepaard gaat met een schrikbarende korte overleving. Bovendien resulteert zo'n aanpak nog in een slechte kwaliteit van leven ook. De patiënt, zolang hij in leven bleef, kwam toch onvermijdelijk in het ziekenhuis terecht en verbleef het grootste deel van de tijd dus niet, zoals beoogd, thuis. Een op thuisbehandeling aansturend beleid bleek in de praktijk te mislukken. Chemotherapie daarentegen verschaft de helft van de patiënten een remissie en van alle patiënten kon één op de vijf twee jaren of langer in goede toestand buiten het ziekenhuis blijven. Oudere patiënten bleken in deze gerandomiseerde studie een aanmerkelijk voordeel te behalen wanneer slagvaardig met de beginbehandeling werd begonnen en het perpetuum mobile van zich opstapelende problemen tot stilstand kon worden gebracht.

In het Zaterdags Bijvoegsel van NRC-Handelsblad van 4 mei jl. zegt de 72-jarige historicus A.J. van der Leeuw, die 4 jaar tevoren acute leukemie kreeg, over de forse dosis chemotherapie: "Als je het overleeft, is het een heel prettige kwaal, want je houdt er niets aan over zoals bij hartkwalen en hersenbloedingen". Het is evident dat het

evenwicht bij de therapiekeuze bij de oudere patiënt precair is en een individuele afweging vraagt. Aan de ene kant moet bij de therapie-keuze rekening worden gehouden met de persoonlijke omstandigheden, wensen en verwachtingen van de meer of minder bejaarde patiënt. Bovendien is de verminderde draagkracht van de oudere patiënt bepalend omdat onaanvaardbare toxiciteit op de loer ligt. Aan de andere kant is het achterwege laten van chemotherapie als automatisme evenmin acceptabel. Slappe surrogaat chemotherapie is volstrekt nutteloos en geen reëel alternatief. Voor de oudere patiënt moet een adequate zij het aangepaste oncologische behandeling worden gedefinieerd. Klinisch onderzoek gericht op deze vraag is van groot belang. De nieuwe antibiotica, de betere transfusiemogelijkheden en de komst van de groeifactoren bieden alle betere bescherming, juist ook van de oudere patiënt. Zij kunnen via klinisch onderzoek een betere antileukemie behandeling voor deze patiënten binnen bereik brengen. Dergelijke studies zijn, ook in Nederland, in gang gezet.

Samenwerking

De "hematologische intensive care" of "HIC" is een pregnant onderdeel van het vakgebied van de moderne hematoloog ten behoeve van de behandeling van patiënten met hematologische tumoren. De behandeling van volwassenen met bloed- en lymfklierkanker is in sterk toegenomen mate gericht op genezing. Patiënten met acute leukemie en ernstige vormen van lymfklierkanker kunnen alleen optimaal worden behandeld en door de periode van beenmerg- en darmslijmvliesbeschadiging worden geloodst binnen de complete infrastructuur van medische, verpleegkundige, paramedische voorzieningen en diagnostische en therapeutische faciliteiten van het

door de Gezondheidsraad gedefinieerde Hematologisch Intensive Care centrum. In het belang van de kwaliteitsbeheersing en kennisontwikkeling is concentratie van deze patiëntenzorg in erkende centra een voorwaarde.

Ik heb enige malen verwezen naar de samenwerking van de "hematologische intensive care" centra in Nederland en België. Het belang van een actief platform van klinisch onderzoek kan in dit verband niet genoeg worden onderstreept. Dit platform is van nut voor de introductie van deze nieuwe ontwikkelingen. Het platform speelt tegelijkertijd een rol bij de verantwoording van toepassing van behandelingen die ingrijpend zijn. Klinisch wetenschappelijk onderzoek impliceert bijna automatisch een permanente evaluatie van het therapeutisch handelen. Dat de HOVON werkgroep verantwoordelijk is voor een drietal projecten Ontwikkelingsgeneeskunde, waarbinnen momenteel nieuwe therapie-concepten worden onderzocht, accentueert in zekere zin dit aspect van de samenwerking.

Vandaag is de aandacht vooral gericht op de therapie. De diagnostiek is niet minder in beweging. Chromosomenonderzoek, immunologisch onderzoek en groeifactoronderzoek zijn kort genoemd en zijn van direct belang voor de therapie en de prognose van de individuele patiënt. Uit het oogpunt van een slagvaardige ontwikkeling en het op waarde schatten van nieuwe diagnostische technieken is een koppeling van diagnostiek-studies aan therapie-studies cruciaal. Er zijn op dit moment plannen van hematomorfologen, cytogenetici en immunologen om een diagnostiek-werkgroep in HOVON verband in het leven te roepen. Het is, naar mijn overtuiging, essentieel dat zo'n commissie "geïntegreerde hemato-oncologische diagnostiek" er op korte termijn komt, en ingebed in moderne therapie-studies veelbelovende technieken op hun waarde onderzoekt, met name ook in onderlinge samenhang.

Brug

Per 1 maart 1990 werd voor het vakgebied hematologie een brug geslagen tussen de Erasmus Universiteit, het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en de Dr. Daniel den Hoed Kliniek. De nieuwe hoogleraar Hematologie werd het gemeenschappelijke hoofd van het instituut Hematologie van de Faculteit, en van de afdelingen Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en de Dr. Daniel den Hoed Kliniek. Deze afdelingen, voorheen gescheiden functionerend, zetten momenteel de eerste schreden op weg naar een gezamenlijk onderzoeksprogramma en klinisch beleid, ter bevordering van de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek en hopelijk in het belang van de patiënt. Voorzien wordt dat de puur oncologische benadering van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in het gedifferentieerde academische klimaat nog beter gedijt, en Erasmus Universiteit en Academisch ziekenhuis zullen profiteren van de gerichte oncologische inbreng.

Het voorbeeld van de oncologische ziekte, acute myeloïde leukemie, waarbij wij vandaag stilstaan, brengt de noodzaak van samenwerking tot uitdrukking. Binnen de hematologische intensive care afdelingen van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek en het Academisch Ziekenhuis worden patiënten met acute leukemie behandeld en vindt wetenschappelijk onderzoek naar de ontregelde leukemiegroei plaats. De klinische bestrijding van leukemie is absoluut afhankelijk van multidisciplinaire benaderingen. In de kliniek zijn de bacterioloog, de transfusie-arts, de longarts, de diëtiste, de verpleegkundige naast de hematoloog dagelijks betrokken bij de behandeling van patiënten met acute myeloïde leukemie. In het laboratorium werken hematoloog, immunoloog, moleculair bioloog, cytogeneticus en patholoog-anatoom nauw samen om een precies zicht te krijgen op

de prognose van de patiënt en op basis daarvan voor hem of haar de beste therapie te kunnen kiezen. Beide ziekenhuizen beschikken over de eerder aangeduide infrastructuur, maar kunnen samen de noodzakelijke verdere differentiatie en specialisatie doorvoeren. Consultatie, onderzoek en nascholing kunnen regionaal op één noemer worden gebracht en de therapeutische en diagnostische kennis, die in elk van die instituten binnen diverse disciplines wordt ontwikkeld, gezamenlijk worden ingezet.

De wetenschappelijke programma's die binnen verschillende afdelingen of secties van het conglomeraat Erasmus Universiteit, Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Academisch Ziekenhuis Rotterdam en ITRI-TNO plaatsvinden, zijn opmerkelijk complementair.

Ik wil niet nalaten enkele daarvan kort aan te duiden. Thema's van onderzoek van de afdeling Hematologie in de Dr. Daniel den Hoed Kliniek, waar ik samen met de collegae Touw en Delwel in het afgelopen decennium in mocht participeren, zijn het groeifactoronderzoek van leukemie en samen met de collegae Sizoo, Hagenbeek en Van 't Veer de introductie van autologe beenmergtransplantatie bij leukemie en lymfklierkanker. De programma's van de groepen van het instituut Radiobiologie van de Erasmus Universiteit (Van Bekum, Wagemaker) en het instituut Celbiologie (Vos, Ploemacher) zijn gericht op de ontrafeling van de bloedcelvorming en de experimentele beenmergtransplantatie. Al deze programma's zijn zo nauw verwant dat intensieve interacties tussen al deze programma's binnen één laboratoriumconcentratie het rendement van dit onderzoek naar alle waarschijnlijkheid kunnen verhogen. Dit verklaart waarom de concentratie van deze groepen gesitueerd binnen één nieuw in te richten experimenteel hematologisch lab in de faculteit in vergaande staat van voorbereiding is. Eenzelfde voordeel geldt voor bundeling van het farmacologisch onderzoek en het onderzoek naar het vóór-

komen en opheffen van multidrug-resistentie dat binnen de afdeling Hematologie van de Erasmus Universiteit en ITRI-TNO (Instituut voor Toegepaste Radiobiologie en Immunologie TNO) plaats heeft (Sonneveld, Nooter). Deze thema's van onderzoek hebben stuk voor stuk directe relaties met de technologie-ontwikkeling en het therapie- en diagnostiek-onderzoek in de gekwantificeerde leukemie-modellen bij de rat, dat bij ITRI-TNO door de groep van Hagenbeek wordt verricht.

Binnen het instituut Celbiologie en Genetica van de Erasmus Universiteit wordt onderzoek gedaan naar de genetische basis van leukemische transformatie (Bootsma, Grosveld) en de analyse van chromosoomafwijkingen bij beenmerg en lymfklier maligniteiten (Hagemeijer). Het immunologisch onderzoek binnen het instituut Immunologie van de Erasmus Universiteit (Benner, Van Dongen) is gericht op de detectie van die laatste Mohicanen van de leukemie die de therapie toch overleven en na vele maanden met hun nakomelingen verantwoordelijk zijn voor het recidief bij de patiënt. In de Dr. Daniel den Hoed Kliniek wordt door Van 't Veer en Dorssers geprobeerd met zulk "detective" onderzoek die laatste verborgen kwaadaardige cellen in het lichaam op te sporen bij een bepaalde vorm van lymfklierkanker.

Natuurlijk zijn de fundamentele research projecten bepalend voor de klinische ontwikkelingen van morgen, en is een actieve samenwerking met de kliniek nodig. Ik wil hierbij opmerken dat grote delen van voornoemde gevarieerde onderzoekprogramma's van meet af aan plaats vinden dankzij de steun van de Nederlandse Kankerbestrijding. Het illustreert de onmisbare rol van de Nederlandse Kankerbestrijding bij het kanker-onderzoek in ons land.

De brug geslagen tussen de afdelingen Hematologie van Faculteit, Academisch Ziekenhuis en Dr. Daniel den Hoed Kliniek, is niet meer

dan een eerste stap. Meer bruggen zullen worden gelegd tussen de bruggehoofden van verwante disciplines om in de praktijk het totaal van oncologische samenwerking een breed draagvlak te geven. Sommige zijn heel recent gerealiseerd. Zo zal de samenwerking vooruitlopend op de beoogde nieuwbouw van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek op het Hobokenterrein reeds nu zo veel mogelijk worden uitgebuit.

Eddie Carbone

Vanmiddag is de schijnwerper selectief gericht geweest op de ziekte acute myeloïde leukemie als exponent van ontwikkelingen, die zich in dit veld voltrekken. Het verhaal had even goed een andere kwaadaardige bloedziekte als onderwerp kunnen hebben. Op het terrein van de acute lymfatische leukemie, de chronische myeloïde leukemie, de Ziekte van Hodgkin en de non-Hodgkin lymfomen heeft immers eveneens een opmerkelijke diagnostische en therapeutische vooruitgang plaatsgevonden. Deze zou ik stuk voor stuk als thema's de revue kunnen laten passeren, maar U zult mij niet kwalijk nemen dat ik deze voor een andere gelegenheid bewaar.

Hoe ziet de toekomst er uit? Dat was één van de vragen die aan het begin van deze rede werd gesteld. In het toneelstuk "A view from the bridge" zegt de advocaat tegen de hoofdpersoon, de Italiaanse havenarbeider Eddie: "Who can ever know what will be discovered. Eddie Carbone had never expected to have a destiny". Geen illusies dus over de toekomst?

Er zijn al weer nieuwe groeifactoren ontdekt. Beenmerg-groeifactoren, die niet alleen de aanmaak van de witte bloedcellen en de rode bloedcellen op de lopende band maar ook van de bloedplaatjes kun-

nen aanjagen. En factoren die speciaal de cruciale stamcellen in het beenmerg kunnen activeren. Binnen afzienbare tijd zullen ook zij als geneesmiddelen voor patiënten beschikbaar zijn. Komen straks de oplossingen voor alle problemen eenvoudig uit een potje? Optimale bescherming door cocktails van groeifactoren, correctie van bloedziekten door tekorten aan te vullen? Wordt bloed- en lymfklierkanker nog slagvaardiger uitgeroeid? Weg met bloedtransfusies? Geen antibiotica meer nodig of minder? Zodra het schip van de patiënt dankzij deze cocktails veilig over de baren van de intensieve chemotherapie de haven wordt binnengeloodst, gevrijwaard van alerhande dreigingen kan de brugfunctionaris in de hematologie al weer worden afgeschaft.

Laten wij vandaag onze gedachten maar niet de vrije loop laten, want zo gaat deze rede over in het afscheidscollege van de brugfunctionaris en dat kan nauwelijks de bedoeling zijn.

Tenslotte

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en ik noem in één adem de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, bedank ik voor mijn benoeming. De sterk inhoudelijke betrokkenheid daarbij van de respectievelijke decanen, de hoogleraren Visser en Kerrebijn, en de voorzitter van de Raad van Bestuur, de heer Barendregt, was opmerkelijk en heb ik gewaardeerd.

Dames en Heren hoogleraren van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen.

Het instituut Hematologie, ontstaan onder mijn voorganger, heeft nog maar een beperkte geschiedenis. De hematologie zal zich onder

invloed van nieuwe impulsen hopelijk verder kunnen ontwikkelen. Vanzelfsprekend zullen de interacties met de andere facultaire instituten daarbij in belangrijke mate bepalend zijn. Ik hoop, Hooggeleerde Abels dat het instituut, van start gegaan onder Uw leiding, een productieve toekomst tegemoet zal gaan.

Dames en Heren leden van de Vakgroep Interne Geneeskunde.

28 | Destijds heb ik tijdens en na mijn opleiding tot medisch specialist al wortel mogen schieten in de florerende gemeenschap interne geneeskunde van faculteit en academisch ziekenhuis. Ik zie uit naar de hernieuwde contacten met U allen. In dit verband noem ik U, Hooggeleerde Birkenhäger, Schalekamp, Wilson en Hilvering, zeer in het bijzonder. Het is een voordeel dat de afdeling hematologie in zo'n stevig kader van intern geneeskundige specialismen en subdisciplines is ingebed. Ik verheug mij erop om met U in de vakgroep samen te werken en hoop actief bij te kunnen dragen aan de blijvende bloei van onze groep.

Dames en Heren, leden van de Directie en collegae van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek.

In het laatste decennium ben ik verbonden geraakt met de rol en het werk van de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in zijn volle omvang. Het kanker-instituut als functionele eenheid is een sterk model. Dat gold voorheen en dat geldt vandaag, en in deze tijd waarschijnlijk bij uitstek indien het deel uitmaakt van een breed toegeruste conglomeratie. Het hoeft geen betoog meer dat ik mij daarvoor graag samen met U sterk wil maken.

Dames en Heren collegae van het Instituut voor Toegepaste Immunologie en Radiobiologie TNO.

Het "partner"schap met ITRI-TNO Rijswijk, van oorsprong in de voorhoede van het stamcel- en transplantatie-onderzoek, heeft in-

tussen een rijke traditie, en wordt -gelukkig- opnieuw bezegeld. Ik constateer dat met voldoening, ook omdat ik zelf aan de ervaring als beginnend onderzoeker bij TNO in Rijswijk, toen onder leiding van de Hooggeleerde Van Bakkum, de allerbeste herinneringen bewaar.

Dames en Heren medewerkers van het Instituut Hematologie EUR en de afdelingen Hematologie AZR en DDHK.

Uw keuze voor de brug hematologie liet eigenlijk aan duidelijkheid niets te wensen over. Ik realiseer mij hoe zeer die houding voor mij verplichtingen schept. De collegae van faculteit en Dijkzigt, groten-deels oude bekenden, zijn mij intussen al of alweer vertrouwd. Ik verheug mij er op de samenwerking van vele jaren met de collegae in de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in de vernieuwde vorm te kunnen voortzetten. In dit verband wil ik U, Willemijn Sizoo en Ton Hagenbeek, als collegae van het eerste uur, met name noemen. Ik zie het als een uitdaging om samen met U allen aan de slag te gaan en hoop dat de gezamenlijke activiteiten in de twee afdelingen snel van de grond komen.

Dames en Heren studenten, arts-assistenten en internisten in opleiding.

Op U hoop ik naast kennis iets van ons eigen enthousiasme voor het interessante vakgebied van de hematologie te kunnen overdragen. De hematologie duikt overal in de geneeskunde op. "Het bloed kruipt waar het niet gaan kan".

Mijn ouders ben ik dankbaar dat ik op het begin van mijn eigen lopende band zo volop en van harte de kans heb gekregen om mij te ontplooien. Ik weet hoeveel ik daaraan ontleen.

De lopende band. Bestemming onbekend? Als bij Eddie Carbone die aan het eind van de dag huiswaarts trekt over zijn Brooklyn-brug,

keert Bobbie, de havenstad-arbeider, terug naar zijn thuisclub. Naar jullie Joke, Mark, Michiel en Ester. Een "geheide" bestemming. Geen brug te ver. En om dicht bij huis te blijven: "Een onwijs gaaf team".

Ik dank U voor Uw aandacht.

Referenties

A.K. Burnett and B.Löwenberg - Treatment options for remission in acute myeloid leukaemia. In: Cambridge Medical Reviews: Haematological Oncology: Volume 1 (Ed. Al Newland), Cambridge University Press, 1991.

S. Castaigne, C. Chomienne, M.T. Daniel, P. Ballerini, R. Berger, P. Fenaux, L. Degos - All transretinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical Results. Blood, 1990, **76**, 1704-1709.

Centraal Bureau voor de Statistiek, 1986, 1987.

Gezondheidsraad: Advies inzake Beenmergtransplantatie. 1987.

R.P. Gale and R.E. Champlin - How does bone marrow transplantation cure leukaemia? Lancet 1984, **2**, 28-30.

James D. Griffin and Bob Löwenberg - Clonogenic Cells in Acute Myeloblastic Leukemia. Blood, 1986, **68**, 1185-1195.

A.M.M.J. Hagemeijer-Hausman - Gebroken Chromosomen. Hun rol in het ontstaan en de diagnostiek van kanker. Erasmus Universiteit, 1990.

E.S. Henderson - Treatment of acute leukemia. Annals of Int.Med. 1968, **3**, 628-632.

B. Löwenberg, R. Zittoun, H. Kerkhofs, U. Jehn, J. Abels, P. Stryckmans, J. Bury, Ch. Cauchie, M. Peetermans, G. Solbu, S. Suciu - On the value of intensive remission induction chemotherapy in elderly patients of 65+ yrs. with acute myeloid leukemia. A randomized phase III study (AML-7) of the EORTC Leukemia Group. J.Clin.Oncol. 1989, **7**, 1268-1274.

B. Löwenberg, L.F. Verdonck, A.W. Dekker, R. Willemze, F.E. Zwaan, M. de Planque, J. Abels, P. Sonneveld, J. v.d. Lelie, R. Goudsmit, W.L.J. van Putten, W. Sizoo, A. Hagenbeek, G.C.de Gast - Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission; Results of a Dutch prospective study. J.Clin.Oncol. 1990, **8**, 287-294.

Bob Löwenberg and Ivo P.Touw - Practical aspects and diagnostic significance of in vitro manipulation of progenitors in human acute myeloid and lymphoid leukemia: In: Baillière's Clinical Haematology: Minimal Residual Disease in Leukaemia. Volume 4, (Ed. S.J.Proctor), Baillière Tindall Limited (1991).

H. Menger, Y. Yu-Chen, C. Shu-rong, C. Jiu-ren, L. Jia-Xiang, Z. Lin, G. Long-Jun, W. Zhen-yi - Use of all-transretinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 1988, 72, 567-572.

Arthur Miller - A view from the bridge. Penguin Books, 1961.

Hanneke de Wit - Dag Nul.
Stichting "Colombine", 1990.