

# **STROMEN LANGS BARRIÈRES**

**Willem Weimar**

1993  
Rede

053

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

## **STROMEN LANGS BARRIÈRES**

**Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
gewoon hoogleraar in de Inwendige Geneeskunde,  
in het bijzonder Nefrologie en Transplantatie,  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op vrijdag 22 oktober 1993  
door dr W. Weimar**

Mijnheer de rector magnificus,  
zeer gewaardeerde toehoorders,

Met het uitspreken van de rede "Stromen langs barrières" aanvaard ik het ambt van hoogleraar in de inwendige geneeskunde, in het bijzonder nefrologie en transplantatie. Achtereenvolgens wil ik daarom de inwendige geneeskunde en de aandachtsgebieden nefrologie en transplantatie de revue laten passeren en spreken over stromen, stromingen en ontwikkelingen aan de ene kant en barrières, blokkades en belemmeringen aan de andere kant. Stromen en barrières beïnvloeden elkaar. Stromen kunnen solide barrières slechten, terwijl barrières gezapige stromen kunnen doen versnellen.

## **INWENDIGE GENEESKUNDE**

Parallel aan de technologische ontwikkelingen in de westerse samenleving heeft de geneeskunde in de afgelopen decennia drastische veranderingen ondergaan. Natuurlijk, alles verandert. *Panta rei*, alles stroomt. De rivier die U gisteren zag is vandaag dezelfde niet meer. Het is nu moeilijk voorstelbaar hoe het vak een generatie geleden werd uitgeoefend. Als voorbeeld noem ik U de ontwikkelingen op slechts één onderdeel van de inwendige geneeskunde: de infectieziekten. Het is pas vijftig jaar geleden dat penicilline voor het eerst met succes werd toegediend en onze nationale vaccinatieprogramma's zijn van nog recentere datum. Het optreden van difterie, kinkhoest, tetanus en polio is nu zo fors teruggedrongen dat deze infecties vrijwel uit ons gezichtsveld zijn weggeleden. Andere ziekteverwekkers werden

geïdentificeerd, zoals een reeks virussen die leverontsteking kunnen veroorzaken. Legionella pneumophila, Borrelia burgdorferi en het Hantaan-virus zijn eveneens recent ontdekte ziekteverwekkers. Zij worden overgebracht door respectievelijk amoeben, teken en rosse woelmuizen en veroorzaken longontsteking, gewrichtsklachten en nierinsufficiëntie. Wij werden geconfronteerd met de humane immunodeficiëntievirussen en als gevolg daarvan de AIDS-epidemie. Door het gebruik van cytostatica en immunosuppressiva in de oncologie en transplantatie bleken vele onder normale omstandigheden onschadelijke micro-organismen, zoals het cytomegalovirus en pneumocystis carinii, levensbedreigend te kunnen zijn. Daar stond tegenover dat nieuwe geneesmiddelen tegen bacteriën, gisten, schimmels en virussen werden ontwikkeld en dat vaccinatie tegen steeds meer ziekteverwekkers mogelijk werd. Kortom het spectrum van infectieziekten veranderde ingrijpend.

De geneeskunde veranderde ook ingrijpend door de stroom van diagnostische mogelijkheden die ter beschikking kwam. Endoscopische technieken stellen ons nu in staat het maagdarmsstelsel, de luchtwegen, urinewegen en gewrichten te inspecteren. Zogenaamde kijkoperaties zijn aan de orde van de dag. Het afbeeldend onderzoek met geluidsgolven, de echografie, en met isotopen, de scintigrafie, ontwikkelde zich van experiment tot routine. De computertomografie en de MRI (magnetic resonance imaging) deden hun intrede en de interventieradiologie ontwikkelde een synthese tussen diagnostiek en behandeling, waardoor het nu mogelijk is hoge bloeddruk tengevolge van een vernauwde nierslagader te behandelen door het aangedane bloedvat met een ballonnetje op te rekken: de Dotter-procedure.

Ook op cellulair niveau namen diagnostische mogelijkheden toe. Door gebruik te maken van antilichamen gekoppeld aan fluorescerende stoffen, de immunofluorescentietechniek, werden onder meer verschillende nierziekten, zoals het syndroom van Goodpasture en de IgA-glomerulonefritis gekarakteriseerd. Elektronenmicroscopie maakte de ontdekkingstochten op subcellulair niveau mogelijk, zoals naar de basaalmembraan van de glomeruli, de nierfilters die de bloedstroom zuiveren van afvalstoffen.

Onze laboratoriumbepalingen zijn zo gevoelig geworden dat met grote nauwkeurigheid een scala van spelden in de hooiberg kan worden aangetoond. Hierdoor werden endocrinologische en immunologische netwerken ontrafeld, waarbij bleek hoe diverse celproducten, zoals hormonen en cytokines, andere cellen en weefsels, zowel in de directe omgeving als op afstand, via receptoren in hun functie kunnen beïnvloeden. Van ons erfelijk materiaal wordt momenteel langzaam maar zeker de gehele code gekraakt. De coderende suikers DNA/RNA regelen normale groei en functie van cellen, weefsels en organen, terwijl sommige vormen van ontregeling gepaard kunnen gaan met ongeremde groei, kanker. Wij zien dat de moleculaire biologie op vrijwel ieder gebied in de geneeskunde onze inzichten verdiept. Zo kunnen wij uit getransplanteerde organen cellen karakteriseren die voor afstoting verantwoordelijk zijn en daarbij vaststellen hoe vanuit de celkernen boodschapper-RNA's worden afgeschreven die de functie van deze cellen bepalen, zoals de productie van cytokines.

Moleculaire biologie is niet alleen van belang voor de diagnostiek maar ook voor de behandeling. Gentransplantatie is wellicht nog geen routine

maar dat zal niet lang meer duren. Met inmiddels al wel routine geworden DNA-recombinatietechnieken kunnen wij bacteriën, gisten en virussen zover krijgen dat zij menselijke eiwitten gaan produceren die vervolgens als medicijn aangewend kunnen worden. Ik noem U als voorbeeld insuline voor de behandeling van suikerziekte, interferonen in de strijd tegen virale leverontstekingen en erythropoëtine, het door nieren geproduceerde hormoon dat het beenmerg aanzet tot aanmaak van rode bloedcellen. Indien nieren ophouden met functioneren maken ze ook geen erythropoëtine meer en ontstaat er dus bloedarmoede. Door toediening van het met behulp van DNA-recombinatietechnieken geproduceerde erythropoëtine is het probleem van de bloedarmoede bij dialysepatiënten momenteel gelukkig grotendeels verdwenen.

Er zijn op veel andere gebieden voorbeelden van technische ontwikkelingen te noemen die de huidige geneeskunde gestalte hebben gegeven. De hartlongmachine en de diepe hypothermie maakten de open hartchirurgie mogelijk. De niersteenvergruizer, in 1980 voor het eerst toegepast, maakte binnen enkele jaren de meeste niersteenoperaties overbodig. En op de intensive care afdelingen kan door de combinatie van voedingsinfusen, beademingsapparatuur, dialysefilters, ballonpompen en vasoactieve medicijnen respectievelijk de maagdarmpunctie, de ademhaling, de nierfunctie en de circulatie zonodig worden overgenomen.

Dames en heren, de hier geschetste stroom van veranderingen voltrok zich dikwijls binnen het diagnostisch en therapeutisch territorium van de klassieke algemene inwendige geneeskunde. Het vakgebied werd als gevolg daarvan voor de individuele internist te breed om op alle

onderdelen een diepgaande kennis te bezitten en te onderhouden. Dit was al onderkend voor longziekten en maag-darm- en stofwisselingsziekten. Ook de cardiologie en de reumatologie werden vervolgens zelfstandige specialismen los van de inwendige geneeskunde. In andere gevallen ontwikkelden zich zogeheten aandachtsgebieden met gestructureerde vervolgopleidingen na de zesjarige opleiding tot algemeen internist. Dit was het geval bij de endocrinologie, de oncologie, de hematologie en de nefrologie. Door deze voortgaande differentiatie lijkt de rol van de algemene inwendige geneeskunde uitgespeeld. En inderdaad, de dagelijkse praktijkvoering van internisten ontwikkelde zich zodanig dat binnen de maatschappen tot werkverdeling werd overgegaan. Er is nauwelijks meer plaats voor de algemene internist die zich niet verder bekwaamd heeft in één van de deelaspecten van het vak. In Nederland komt de niet-gespecialiseerde specialist in het wild bijna niet meer voor en valt binnenkort alleen te bezichtigen in reservaten tussen de Friese otter en de Limburgse wielewaal. Academische ziekenhuizen vormen echter bij uitstek een reservaat waar de algemene geneeskunde nog bedreven moet worden in het kader van het onderwijs aan studenten en co-assistenten, voor wie inzicht in de grote verbanden binnen de inwendige geneeskunde belangrijker is dan gedetailleerde kennis op een deelgebied. Maar ook voor de verschillende opleidingen tot specialist en de vervolgopleidingen tot sub-, super- of deelspecialist geldt dat men zich steeds bewust dient te zijn van de samenhang tussen de al of niet aan organen gebonden deelaspecten van het vak. Veel systeemziekten, infectieziekten, deficiëntieziekten en nieuwvormingen trekken zich niet al te veel aan van de door ons bedachte indeling in aandachtsgebieden. Geen enkele aandoening hoort uitsluitend bij één enkel deelspecialisme thuis, ziektes

laten zich niet claimen. Fixatie op eigen deelgebied kan tot verkokering en inperking leiden en het is de taak van de inwendige geneeskunde een dergelijke ontwikkeling tegen te gaan. Dat is mogelijk door te zorgen voor een gedegen, brede algemene opleiding in het vak en door het aanleren van een open houding ten opzichte van de patiënt, die zich immers niet presenteert met een in aandachtsgebieden ingedeeld klachtenpatroon. Een dergelijk leerproces is alleen mogelijk wanneer patiënten niet tevoren al naar ziektebeeld voorgesorteerd zijn.

In de academische ziekenhuizen wisselt de organisatie van de afdelingen inwendige geneeskunde nogal. In Rotterdam heeft zich een structuur ontwikkeld, waarin de meeste aandachtsgebieden als het ware ingebed zijn in algemene afdelingen. Andere oplossingen zijn uiteraard ook mogelijk, zoals een aparte afdeling algemene inwendige geneeskunde met daaromheen losse satelliet-units. Als je daar professoren op zet, heten die units professorial units. Het voordeel van een dergelijke organisatie is dat ieders identiteit dan duidelijk in neonletters te zien is. Profileren heet dat. Een nadeel kan zijn dat er teveel grensschermselingen gaan plaatsvinden tussen al die units en dat het relatieve belang van het eigen deelgebied binnen de inwendige geneeskunde niet meer objectief wordt onderkend. Wanneer uitsluitend doorgewinterde superspecialisten verantwoordelijk worden voor hun onderwijs, hun opleiding, hun patiëntenzorg, hun onderzoek, hun personeelsbeleid, alles binnen hun beheer, dan zal integratie binnen de inwendige geneeskunde lastig zijn. Dat is slecht voor de algemene inwendige geneeskunde, maar dat is ook niet goed voor de deelspecialismen. Er moet mijns inziens duidelijker gestreefd worden naar een gezonde, evenwichtige mix van algemene- en subspecialisten,



van algemeen belang en van deelbelang binnen alle interne afdelingen. Hiervan zal niet alleen het onderwijs aan studenten en co-assistenten, de specialistenopleiding en de patiëntenzorg profiteren, maar ook het wetenschappelijk onderzoek, dat niet gebaat is bij isolement. Voor de jonge klinische onderzoeker liever een gevarieerde en vruchtbare voedingsbodem waar een groot aantal gewassen op kunnen gedijen dan een monocultuur die weliswaar enige tijd efficiënt kan zijn maar op den duur de grond zal uitputten. Dit geldt voor alle aandachtsgebieden en zeker voor de nefrologie.

## **NEFROLOGIE**

In de afgelopen decennia hebben wij kunnen zien dat dit vak van een op urinestromen gerichte hobby, dat wil zeggen de water- en zouthuishouding (door sommigen half schertsend piskijkerij genoemd), zich heeft ontwikkeld tot een volwassen, dynamisch en vooral breed vakgebied. Een groot deel van de belangstelling voor nefrologie is te danken aan het succes van dialysetechnieken waardoor de functie van de nier althans gedeeltelijk kan worden overgenomen. In 1945 gelukte het Kolff voor de eerste maal een patiëntenleven te redden door overtollig vocht en afvalprodukten uit het lichaam te verwijderen via een membraan waarlangs aan de ene kant de bloedstroom en aan de andere kant de dialysevloeistof ofwel badwaterstroom geleid werd. Momenteel is de nefrologie een van de schaarse gebieden in de geneeskunde waar het mogelijk is patiënten met een terminale, tot de dood leidende ziekte, namelijk nierinsufficiëntie, met succes te behandelen. Niet met als resultaat een statistisch nog juist significante

levensverlenging van enkele maanden ten koste van veel morbiditeit, maar op een leven van vele jaren in redelijke tot goede conditie. De geschatte, naar leeftijd gecorrigeerde, tien-jaarsoverleving met de huidige dialysetechnieken is 75 % bij een totale mondiale dialysepopulatie van bijna 300.000 patiënten. Deze ontwikkeling is van vrij recente datum. Aanvankelijk werd hemodialyse uitsluitend toegepast bij patiënten met een zogenaamde acute nierinsufficiëntie, bij wie verwacht mocht worden dat hun nierfunctie binnen enkele weken wel weer zou herstellen. Hemodialyse dus als overbruggingstherapie. De problemen van de toegang tot de bloedbaan vormden aanvankelijk de barrière om tot chronische hemodialyse over te gaan. Deze werd geslecht door de ontwikkeling van de extracorporele Scribnershunt en de subcutane Ciminofistel. Door efficiëntere dialysetechnieken kon de behandelingsduur van 16 à 24 uur per week worden teruggebracht tot 8 à 12 uur. Bovendien werden de dialysemembranen meer bio-compatibel, waardoor minder activatie van verschillende componenten in de bloedstroom werd veroorzaakt. Samen met het gebruik van bicarbonaat in plaats van acetaat als dialysevloeistof werd hierdoor de behandeling beter verdragen zonder dat er al te veel problemen met de bloeddrukregulatie ontstonden. Eind jaren '70, begin jaren '80, dus pas zo'n tien tot vijftien jaar geleden, groeide het besef dat chronische hemodialysebehandeling niet alleen uitgevoerd kon worden bij de relatief fitte patiënt van onder de 60 jaar maar ook bij de wat oudere, de minder fitte, de patiënt met meerdere complicaties. Inmiddels werd gebruik gemaakt van een andere vorm van nierfunctievervangende therapie: de peritoneaal dialyse of buikspoeling. Hierbij wordt het buikvlies als dialysemembraan gebruikt waardoorheen overtollig water en afvalstoffen verwijderd worden. Deze techniek was al in 1938 voor

het eerst met succes toegepast, maar door de vooruitgang in de plasticindustrie (soepele peritoneaal catheters en plastic dialysevloeistofzakken) werd het pas later logistiek mogelijk deze vorm van dialyse op continue basis door patiënten zelf thuis te laten uitvoeren: de continue ambulante peritoneaal dialyse, CAPD.

Door het terugdringen van de belangrijkste complicatie, de buikvliesontsteking, werd CAPD voor veel patiënten de behandeling van eerste keuze. Toen wij in 1980 met deze techniek begonnen, werd CAPD nog nauwelijks in Nederland toegepast, namelijk bij minder dan 1 % van de chronische dialysepopulatie, die toen 1500 patiënten bedroeg. Momenteel wordt 25 % van de chronische dialysepatiënten in Nederland met CAPD behandeld. In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt is dit 40 % en in de kindernefrologie heeft de CAPD de chronische hemodialysebehandeling al vrijwel geheel verdrongen.

Zowel de hemodialyse- als de CAPD-behandeling werd steeds beter verdragen en daardoor voor steeds bredere patiëntengroepen geschikt. Hieraan hebben zeker ook de toediening van erythropoëtine ter bestrijding van bloedarmoede en de toediening van actieve vitamine D-preparaten ter bestrijding van botproblemen bijgedragen. De relatief patiëntvriendelijke behandeling van een terminale ziekte is nu niet alleen af te lezen aan het aantal patiënten dat in Nederland van 1500 in 1980 tot 3500 in 1993 gegroeid is. Ook het aantal patiënten met meerdere complicaties is toegenomen. Een voorbeeld is de patiëntengroep met een eindstadium nierziekte tengevolge van suikerziekte. Van deze patiënten werd lange tijd gedacht dat zij te ziek waren om chronische dialysebehandeling te verdragen. In 1980 waren er nog geen 20 van hen opgenomen in de Nederlandse dialyseprogramma's, thans zijn dat

er meer dan 250. Ook de leeftijdsopbouw van onze patiënten is veranderd. Bedroeg in 1980 het percentage patiënten boven de 65 jaar minder dan 10, namelijk slechts 140 van de 1500, op dit ogenblik bevindt 1 op de 3 patiënten zich in deze leeftijdscategorie, namelijk 1200 van de 3500. De patiëntenstromen naar de chronische dialyseprogramma's zijn dus ingrijpend gewijzigd in de afgelopen tien tot vijftien jaar. Dit geldt eveneens voor de behandeling van patiënten met acute nierinsufficiëntie. Continue arterio-veneuze en veno-veneuze filtratie- en dialysetechnieken deden hun intrede op de intensive care units waardoor behandeling van ernstig zieke, veelal postoperatieve patiënten beter mogelijk werd met als gevolg dat er steeds gecompliceerdere patiënten in behandeling genomen konden worden. In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt wordt iedere dag bij gemiddeld drie patiënten een vorm van continue nierfunctie-ervangende therapie toegepast in verband met acute nierinsufficiëntie. Het aantal acute dialysebehandelingen is daardoor tot boven de 1000 per jaar gestegen.

Het vak nefrologie bestaat uiteraard niet alleen uit nierfunctie-ervangende therapie. Nieren spelen een cruciale rol in de water- en zouthuishouding, in de volume- en bloeddrukregulatie.

Bloeddrukregulatie en ontstaan en behandeling van hoge bloeddruk nemen een belangrijke plaats in in het gebied van de inwendige geneeskunde en nefrologie. Dit heeft met name binnen onze afdeling geleid tot aanzienlijke stromen publikaties en dissertaties. Overigens, behandeling van hypertensie is naast dialyse een ander zeldzaam voorbeeld van ontwikkelingen in de geneeskunde die geleid hebben tot een significante daling van morbiditeit en mortaliteit en wel door het

terugdringen van cardiovasculaire complicaties. Behandeling van hypertensie speelt ook een grote rol bij het voorkomen van nierfunctieverlies. Anderzijds kan door nierfunctievervangende therapie de bloeddruk beter onder controle gehouden worden. Door deze verwevenheid zult U begrijpen dat de barrière tussen de aandachtsgebieden hypertensie en nefrologie, die beiden zo van nierdoorstroming afhankelijk zijn, zo laag mogelijk gehouden moet worden.

De bestudering van de doorlaatbaarheid van de vaatkluwentjes, de glomeruli, en de farmacologische beïnvloeding daarvan vormen een essentieel onderdeel van de nefrologie. Nierziekten van verschillende, vaak immunologische, maar eerlijk gezegd dikwijls van onbekende aard kunnen de membraan van deze glomeruli, die de barrière tussen binnen- en buitenwereld vormt, aantasten. Verandering in poriegrootte en elektrische lading kan dan leiden tot eiwitverlies al of niet in combinatie met vermindering van de klaringsfunctie van de nier. Door het intraveneus toedienen van suikerbolletjes van wisselende grootte en het meten van de hoeveelheid bolletjes die door de nieren uit het bloed verwijderd worden, kunnen wij defecten van de membraan op het spoor komen en het effect van medicijnen op poriegrootte nagaan. Onderzoek naar medicamenteuze beïnvloeding van barrièrefuncties blijft onverminderd noodzakelijk, want voor het overgrote deel van de glomerulonefritiden, de belangrijkste oorzaak van nierinsufficiëntie, bestaat geen effectieve behandeling. Het voorschrijven van proeftherapieën om reden van "niet geschoten altijd mis" leidt nogal eens tot ernstige complicaties. Nieuwe, effectieve, maar minder agressieve geneesmiddelen zijn nodig om in klinische studies

geëvalueerd te worden. Onze hoop is erop gevestigd dat deze middelen vanuit de transplantatiewereld zullen toestromen.

## **TRANSPLANTATIE**

Transplantatie vormt het derde onderdeel in het drieluik van vanmiddag: inwendige geneeskunde, nefrologie en transplantatie, en spreekt het meest tot de verbeelding. Al eeuwen droomde men ervan een ziek en niet meer functionerend orgaan te kunnen vervangen door een gezond orgaan van iemand anders, maar het is pas dertig jaar geleden dat de eerste succesvolle lever- en niertransplantaties werden uitgevoerd; de eerste harttransplantatie dateert van 1967.

Inmiddels was duidelijk geworden dat de scheiding tussen mijn en dijn, tussen eigen en vreemd, tussen zelf en anders niet alleen gevormd wordt door de fysieke barrière van huid en slijmvliezen. Ook van cellen en celprodukten, zoals antilichamen, was inmiddels bekend dat ze een effectieve hindernis vormen tegen de stroom ziekmakende factoren van buitenaf. Dit afweerapparaat of immuunapparaat wordt niet alleen in stelling gebracht tegen overgewaaide micro-organismen, zoals schimmels, bacteriën en gisten, maar ook tegen overgeplante organen waarvan de weefselstructuur niet precies overeenkomt met die van de ontvanger. Hiertoe dient het immuunapparaat te herkennen of deze weefselstructuur eigen dan wel vreemd is. Deze structuren bevinden zich op de buitenkant van celmembranen en worden bij de mens HLA, humane leucocyten antigenen, genoemd. Hun aard wordt erfelijk bepaald en wel door het major histocompatibility complex (MHC) op

chromosoom 6. Worden na transplantatie deze antigenen als eigen/zelf herkend dan zal geen afweerreactie optreden en wordt het overgeplante orgaan getolereerd. Wanneer ze daarentegen als vreemd/anders beschouwd worden dan volgt destructie: de afstotingsreactie. Men kan dus niet straffeloos over de MHC-barrière heen transplanteren.

Er zijn listen nodig om deze hindernis te omzeilen. De eerste list is gebruik te maken van een strategie die nogal eens in de insectenwereld voorkomt: mimicry. De vliegjes van het genus Diptera zijn moeilijk te onderscheiden van de steekwespen Hymenoptera en door die gelijkenis worden ze beschermd tegen aanvallen van vliegjeseters. Wanneer wij bij orgaantransplantatie het HLA-type van donor en ontvanger zoveel mogelijk overeen laten komen, zal het transplantaat minder als vreemd worden herkend en dus minder snel worden aangevallen. Op dit principe berust de orgaanuitwisselingsorganisatie Eurotransplant, die op basis van HLA nieren en cornea's toewijst aan potentiële ontvangers. Uit de vijf-jaarsoverlevingscurves van Rotterdamse niertransplantatiepatiënten blijkt dat er een aanzienlijk verschil bestaat tussen de donor/ontvanger-combinatie met een goede overeenkomst en die met een minder goede overeenkomst voor het HLA-systeem. Na vijf jaar betreft het een 15 % verschil. Dit betekent dat, wanneer wij de kans hadden gehad om voor al onze patiënten een goed gelijkende donornier te vinden, er na vijf jaar een aanzienlijk aantal patiënten extra met een functionerend transplantaat had rondgelopen. Men hoeft geen rekenwonder te zijn om de kostenbesparing te becijferen die het gevolg is van uitwisseling op basis van HLA. Ook na harttransplantatie, waarbij in verband met tijdgebrek niet op transplantatie-antigenen geselecteerd kan worden, zien wij een gunstig effect van HLA-overeenkomsten en wel op het optreden van afstotingen.

Helaas is het niet mogelijk alleen met behulp van mimicry-strategie te transplanteren. Een oorzaak is de enorme verscheidenheid van de ons bekende belangrijkste transplantatie-antigenen, waardoor het vaak niet mogelijk zal zijn een identieke donor/ontvanger-combinatie te creëren. Wij zullen dus van een tweede strategie gebruik moeten maken: de onderdrukking van het afweerapparaat, immunosuppressie. De huidige immunosuppressieve schema's zijn gebaseerd op het schimmelproduct cyclosporine A, dat nu ongeveer tien jaar routinematig wordt gebruikt. De resultaten van niertransplantatie zijn hierdoor verbeterd en eigenlijk is harttransplantatie pas na de introductie van cyclosporine A goed mogelijk geworden. Wij zijn dus in staat door onderdrukking van het afweerapparaat de agressiviteit tegen een getransplanteerd orgaan te temperen. Tegelijkertijd echter zal hierdoor de voor de patiënt nuttige afweer tegen bacteriën, schimmels, virussen en tumorcellen de kop in worden gedrukt. Te weinig immunosuppressie zal leiden tot transplantaatverlies door afstoting, teveel immunosuppressie zal leiden tot het optreden van infecties en tumoren. Het is de kunst tussen te weinig en teveel immunosuppressie te laveren, zoals tussen twee rotsen aan weerszijden van een zeeëngte, tussen Scylla en Charybdis, de bewoners van die twee rotsen.

*"Scylla, haar stem klinkt niet luider dan van een pasgeboren hondje, maar in werkelijkheid is zij een kwaad monster. Zij heeft zes voeten of liever stompen, op zes nekken draagt zij even zoveel afschuwelijke koppen, in elke kop staan drie rijen tanden dicht op elkaar, klemmen van de zwarte dood. Op de andere rots verblijft het goddelijke monster Charybdis, die het donkere zeewater opslurpt.*



*Driemaal per dag spuugt zij het uit en driemaal per dag slurpt zij het weer op, daarbij alles wat zich in de buurt bevindt meenemend."*

*Homerus, Odyssee, boek XII (vertaling dr Jan van Gelder).*

De tovenaars Circe raadt Odysseus aan langs Scylla te varen omdat het beter is slechts zes bemanningsleden te verliezen dan met het hele schip ten onder te gaan. De betekenis van dit verhaal is duidelijk: wil men een bepaald doel, bijvoorbeeld transplantatie, bereiken, dan zal dit niet zonder kleerscheuren, zonder infecties en afstotingen, verwezenlijkt kunnen worden. Gelukkig zijn wij niet zo fatalistisch als in de Odyssee waar aangeraden wordt niet te vechten tegen Scylla omdat tegen onsterfelijke goden toch geen kruid gewassen is. Wij hebben in ieder geval pogingen ondernomen om beide monsters te bestrijden en wel door onderzoek te verrichten ter preventie van zowel infecties als afstotingsreacties na orgaantransplantatie.

Als voorbeeld noem ik de studies op het gebied van cytomegalovirusinfecties. Deze infecties vormden een levensbedreigend probleem voor patiënten die geen eigen natuurlijke afweer tegen dat virus hebben opgebouwd. Zij kunnen door passieve immunisatie, dat wil zeggen door toediening van antilichamen gericht tegen dit virus, beschermd worden tegen de ernstige complicaties van een cytomegalovirusinfectie. De Financieel Economische Dienst van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam heeft voorgerekend dat deze preventieve behandeling kosteneffectief is omdat hierdoor het aantal opnames op de intensive care afdelingen verminderd werd. Sinds enige jaren is er ook een effectief geneesmiddel tegen dit virus voorhanden.

Het werd in Nederland voor het eerst uitgetest in een gezamenlijke studie door de transplantatiecentra in Leiden, Nijmegen en Rotterdam. Naast preventieve zijn er dus nu ook therapeutische mogelijkheden in de strijd tegen het cytomegalovirus en hierdoor is Scylla in ieder geval van één kop ontdaan.

Ook op het gebied van de afstotingspreventie is vooruitgang te melden. Ten eerste de introductie van cyclosporine A, waardoor het vrijwel uniforme optreden van afstotingen tot de helft gereduceerd werd. Wij hebben pogingen ondernomen met behulp van antilichaampreparaten gericht tegen cellen van het afweerapparaat het aantal afstotingen nog verder te verminderen. Zowel met paarden-antilymfocytenglobuline als met konijnen-antithymocytenglobuline is ons dit na niertransplantatie inderdaad gelukt, hoewel wij uiteindelijk geen verbetering in functie en overleving konden aantonen op lange termijn. Ik wijs overigens nog maar eens op het vaak ontorechte gebruik van historische controlegroepen in de oncologie en transplantatie. In één van onze studies ter preventie van afstoting na harttransplantatie zagen wij geen effect van een vijfdaagse behandeling met een monoclonaal antilichaam gericht tegen T-cellen, wanneer wij deze strategie vergeleken met cyclosporine-therapie alleen. De curves van vrijheid van afstoting waren vergelijkbaar. Hadden wij hier een historische controlegroep gebruikt, namelijk die patiënten die vlak voor deze studie een harttransplantaat hadden ontvangen, dan hadden wij wellicht geconcludeerd dat het bestudeerde middel wel degelijk in staat was afstotingen uit te stellen. Vooralsnog vormen afstotingen echter een groot probleem, met name na harttransplantatie, waar in het algemeen geen goede weefselovereenkomst tussen donor en patiënt bestaat.

In ons laboratorium hebben wij daarom in de afgelopen jaren meerdere soorten afweercellen bestudeerd die het getransplanteerde hart kunnen infiltreren. Deze cellen worden door ons gekweekt uit hartbiopten die in het kader van afstotingsdiagnostiek regelmatig worden afgenomen. Vervolgens kunnen wij dan een aantal eigenschappen van die cellen karakteriseren zoals type, groei en vermogen om donorcellen te doden: cytotoxiciteit. Hiermee kwamen niet alleen patronen rond afstoting en afstotingsbehandeling aan het licht maar ook veranderingen in de tijd voor wat betreft celtypen en donorgesichte cytotoxiciteit. Wij hebben laten zien dat deze infiltrerende cellen ook in staat zijn de wand van bloedvaten aan te vallen: het endotheel, dat de barrière vormt tussen donorweefsel en het afweerapparaat van de patiënt. Ook werd duidelijk dat er grote verschillen kunnen bestaan in het bindingsvermogen van de T-cel die met zijn receptor donor-antigenen herkent. Een aantal cytotoxische T-cellen hebben het voor binding meestal noodzakelijke CD8-molecuul, de co-receptor, niet nodig. Het is dus waarschijnlijk dat juist deze cellen, die wij hoog avide noemen, verantwoordelijk zijn voor weefseldestructie. Door blokkeringsstudies met anti-CD8 kunnen wij nu cellen met hoge aviditeit onderscheiden van hun minder agressieve collega's. Inmiddels zijn wij eveneens in staat in bioptcellen het mRNA voor een groot aantal interleukines aan te tonen en kunnen wij ook de geproduceerde hoeveelheid van deze chemische boodschappers meten. Hart-, nier- en levertransplantaat-infiltrerende cellen zijn nu in kaart te brengen door bepaling van celtype, groei, cytotoxiciteit, aviditeit, mRNA-expressie en interleukine-productie. Op deze wijze proberen wij als het ware een functionele analyse te maken van de door de immunosuppressie verzwakte afweer tegen het transplantaat. Zo kunnen wij het ontstaan van afstotingen aan de ene kant en

immunologische rust aan de andere kant beter karakteriseren en het effect van nieuwe veelbelovende medicijnen hierop onderzoeken.

Een belangrijk te bestuderen fenomeen is de zogenaamde chronische afstoting. Dit nog onbegrepen maar niet al te veel bestudeerde proces treedt in de loop der jaren op zowel na hart-, nier- als levertransplantatie. Het is met medicijnen niet te beïnvloeden en vormt één van de belangrijkste belemmeringen voor een succesvolle vijf- en tien-jaarsoverleving. Er moet mijns inziens meer aandacht voor deze vorm van afstoting komen, die op den duur voor meer transplantaatverlies verantwoordelijk is dan de acute afstoting die met steroïden en anti-T-cel-antilichamen in de meeste gevallen goed te behandelen is. Het krachtigste anti-afstotingsmiddel is een Nederlands produkt, het anti-thymocytenglobuline van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne in Bilthoven. Het is onbegrijpelijk dat dit Rijksinstituut in het kader van een zogenaamde "herprioriteringsstrategie" en zonder overleg met de zeven betrokken Nederlandse transplantatiecentra overweegt de produktie van dit transplantaatreddende geneesmiddel te stoppen en het in handen wil geven van een buitenlandse industrie zonder voldoende garanties dat dit middel in de nabije toekomst voor de Nederlandse patiënten nog beschikbaar zal blijven. Laten wij blijven aandringen op heroverweging van hun herprioritering.

Een belangrijke barrière in de transplantatie heb ik nog niet genoemd, namelijk het tekort aan capaciteit. Gedeeltelijk is dit het gevolg van het te beperkt inzetten van personeel en middelen. Dit vormt met name een probleem bij harttransplantatie, waar 20 % van de kandidaten op de

wachtlIJst overlijdt terwijl er wel degelijk voldoende donorharten in Nederland ter beschikking zijn. Bij levertransplantatie is dit probleem minder in het oog lopend. Gedeeltelijk door de aard van het terminaal leverfalen, gedeeltelijk door de capaciteitsuitbreiding van het succesvolle Groningse levertransplantatieprogramma. Desondanks blijft het aantal levertransplantaties in Nederland ver achter bij het aantal dat in andere Europese landen wordt bereikt. Het blijft ook ver achter bij de analyses en prognoses van de commissies die een tweede centrum in Nederland hebben aanbevolen. In dit kader is het opmerkelijk dat het tweede Nederlandse levertransplantatieprogramma gestopt kon worden om vervolgens slechts met moeite weer op gang te komen.

Bij niertransplantatie is het capaciteitsprobleem van een andere aard. Mocht er al gebrek aan personeel en middelen zijn, dan is dit niet af te lezen aan het aantal niertransplantaties. Waarschijnlijk zullen wij in Nederland dit jaar ongeveer 450 niertransplantaties uitvoeren. Desondanks neemt het aantal kandidaten op de wachtlIJst toe. Er bestaat dus een structureel gebrek aan donoren. Vele enquêtes hebben al aangetoond dat de overgrote meerderheid van de Nederlandse bevolking positief staat tegenover orgaandonatie. Wij kunnen dit ook een beetje aflezen aan het stijgende aantal familiedonaties, hetgeen één van de goede oplossingen is voor het terugdringen van het donortekort. Enkele jaren geleden hebben wij al becijferd dat het aantal aangemelde postmortale donoren slechts de helft bedraagt van het aantal potentiële postmortale donoren. Voorlichting blijft dus noodzakelijk, allereerst aan de medische sector, die donoren moet herkennen en aanmelden. Voorlichting ook aan de ziektekostenverzekeraars, die inmiddels wel weten dat niertransplantatie goedkoper is dan dialyse en dus de kosten van nierfunctie vervangende therapie aanzienlijk verlaagt. Zij zouden

daarom moeten beseffen dat er geen financiële barrières rond orgaandonatie mogen blijven bestaan. Tenslotte voorlichting aan het publiek dat alleen goed over orgaandonatie kan beslissen als het van de feiten rond een dergelijke procedure volledig op de hoogte is. Het zou een goede zaak zijn wanneer in Nederland eindelijk een transplantatiewet van kracht zou worden. Momenteel zijn veel zaken rondom donatie, uitwisseling en transplantatie van cellen, weefsels en organen niet geregeld. Een thans aangekondigde transplantatiewet gaat helaas uit van het zogenaamde toestemmingssysteem voor orgaandonatie: "het nee, tenzij toestemming." Wij zijn van mening dat een geen-bezwaarsysteem: "het ja, tenzij bezwaar," er toe zal leiden dat orgaandonatie een normale daad van solidariteit wordt waardoor een groot aantal medeburgers geholpen kan worden.

Dames en heren, ik ben aan het eind van mijn drieluik gekomen. De stroom van veranderingen in de inwendige geneeskunde heeft tot verre gaande differentiatie in aandachtsgebieden geleid. Ik heb er voor gepleit dat de deelspecialismen niet los maar binnen het moedervak zullen opereren.

De nierfunctie vervangende therapie heeft zich in de laatste vijftientig jaar spectaculair ontwikkeld, hetgeen tot uiting komt in zowel het aantal als de aard van de patiënten binnen de chronische dialyseprogramma's. Hypertensie en nefrologie vormen een onlosmakelijk koppel. Een belangrijk onderzoeksgebied binnen de nefrologie blijft de bestudering en behandeling van verschillende vormen van glomerulonefritis, de belangrijkste oorzaak voor nierinsufficiëntie. Binnen de transplantatie proberen wij zo goed mogelijk zowel afstotingen als infecties te vermijden door zorgvuldige manipulatie van

het afweerapparaat. Functionele analyse van transplantaat-infiltrerende cellen kan ons nog veel leren over het afstotingsproces, het werkingsmechanisme van immunosuppressiva en het ontstaan van immunologische rust. Nader onderzoek naar chronische afstoting is noodzakelijk aangezien deze complicatie de meest voorkomende oorzaak is van transplantaatfalen op lange termijn. Wij moeten blijven proberen het capaciteitstekort, dat een belangrijke barrière voor transplantatie vormt, weg te nemen door meer menskracht en middelen in te zetten en door er naar te blijven streven het donoraanbod te vergroten.

#### **TOT SLOT,**

Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Faculteitsbestuur, de Faculteitsraad en de vakgroep Inwendige Geneeskunde van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn dank gaat eveneens uit naar de Raad van Bestuur, de Directie en de medewerkers van de verschillende afdelingen van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam voor de samenwerking op velerlei gebied.

Dit geldt met name voor de medewerkers van de afdelingen Inwendige Geneeskunde, Algemene Heelkunde en het Thoraxcentrum met wie ik de laatste twintig jaar op de werkvloer verkeerde. In het bijzonder diegenen die zich hebben ingezet voor de nefrologie, de twee dialyse- en de drie transplantatieprogramma's.

Maarten, Hooggeleerde Schalekamp, ik dank je voor je bereidwillige collegialiteit.

Ik dank de groep medewerkers van het transplantatielaboratorium voor hun enthousiasme en natuurlijk Willij Zuidema die met haar inzet de organisatiestromen binnen onze nefrologie- en transplantatieafdeling kundig langs de klippen stuurt.

Mijn ouders ben ik erkentelijk voor de mogelijkheden die zij mij geboden hebben.

Stromen langs barrières. Het is niet altijd verstandig barrières af te breken. Zij vormen vaak een beschutting tegen het wassende water.

De wereld bestaat gelukkig niet alleen uit inwendige geneeskunde, nefrologie en transplantatie. Lous, Philip en Lotte, ik ben blij dat ik met jullie andere aandachtsgebieden mag verkennen.

Ik dank U voor Uw aandacht.

Ik heb gezegd.