

Een zaak van p(l)assen en meten

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. LUKK HILBRANDS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. LUK HILBRANDS



De voor transplantatie beschikbare nieren van overleden donoren moeten optimaal worden gebruikt. De levensduur van een transplantaatnier wordt beïnvloed door HLA-matching tussen donor en ontvanger, en door de kwaliteit van de nier, die samenhangt met de leeftijd van de donor.

Luuk Hilbrands pleit ervoor dat de levensverwachting van de ontvanger bepaalt in welke mate met HLA-matching en kwaliteit van de donornier rekening gehouden wordt bij de toewijzing van donornieren. Bij een jonge transplantatiekandidaat moet gestreefd worden naar een zo goed mogelijke HLA-matching en een donornier van optimale kwaliteit, ook al betekent dat een langere wachttijd. Een patiënt met een kortere levensverwachting is meer geholpen bij een korte wachttijd, waarbij de kwaliteit van de nier en HLA-matching van minder kritisch belang zijn.

Na de transplantatie krijgen de patiënten geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken om afstoting te voorkomen. De aard en intensiteit van deze behandeling moeten worden toegesneden op de individuele patiënt. Het meten van merkstoffen in de urine kan daarbij helpen.

Prof. dr. Luuk Hilbrands (De Meern, 1962) studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit en werd opgeleid tot internist-nefroloog in het UMC St Radboud. In 1996 promoveerde hij met het proefschrift 'Immunosuppressive drug therapy after renal transplantation; balancing the benefits and risks'. Sindsdien is hij stafid op de afdeling Nierziekten van het UMC St Radboud. Hij is projectleider van verschillende onderzoeken op het gebied van niertransplantatie. Sinds 1 oktober 2010 is hij hoogleraar Klinische en experimentele niertransplantatie.

EEN ZAAK VAN P(L)ASSEN EN METEN

Een zaak van p(l)assen en meten

*Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Klinische en experimentele niertransplantatie aan het Universitair Medisch Centrum
St Radboud/de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 30 juni 2011*

door prof. dr. Luuk Hilbrands

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Gerard Verschooten
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-818317-0-3

© Prof. dr. Luuk Hilbrands, Nijmegen, 2011

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

In Nederland moeten ieder jaar ongeveer tweeduizend mensen vanwege het bereiken van het eindstadium van nierfalen starten met nierfunctievervangende behandeling. Deze behandeling kan bestaan uit hemodialyse, waarbij bloed buiten het lichaam wordt gezuiverd in een dialysemachine, uit peritoneaaldialyse, waarbij spoelvoestof in de buikholte wordt gebracht, en uit niertransplantatie. Voor de meeste patiënten is niertransplantatie de behandeling van voorkeur omdat die de beste resultaten biedt ten aanzien van levensduur en kwaliteit van leven. Bovendien is een succesvolle niertransplantatie veel goedkoper dan chronische dialysebehandeling. Niertransplantatie is ook het onderwerp van mijn leerstoel en ik zal u daar vandaag graag het een en ander over vertellen.

DE IMPLANTEERBARE KUNSTNIER

Maar eerst iets anders. Wellicht herinneren sommigen van u zich de volgende wervende tekst, waarmee de Nierstichting in 2005 de publiciteit zocht: 'Baanbrekend onderzoek. Implanteerbare kunstnier over vijftien jaar mogelijk'. Wanneer de hier geponeerde uitspraak bewaarheid zou worden, zou ik over een kleine tien jaar mijn bakens moeten verzetten. En u zou zich af kunnen vragen of het nog wel de moeite waard is om op het gebied van niertransplantatie een nieuwe hoogleraar te benoemen. Daarom even kort mijn visie op de stand van zaken met betrekking tot de implanteerbare kunstnier. Samen met een aantal andere partners, zowel industrieel als academisch, heeft de Nierstichting fors geïnvesteerd in onderzoeksprojecten die moeten leiden tot het op grote schaal produceren van implanteerbare kunstnieren. De inspanningen spitsen zich momenteel op twee terreinen toe. Ten eerste wordt getracht met innovatieve technieken, zoals het gebruik van nanomaterialen in adsorptiefilters, de omvang van de huidige dialysemachine te reduceren tot een draagbaar apparaatje. Op de tweede plaats wordt geprobeerd de kwaliteit van de dialysebehandeling te verbeteren door een zuiveringsstap toe te voegen waarbij cellen afkomstig uit nierbuisjes selectief bepaalde afvalstoffen uit het bloed verwijderen. Voor de duidelijkheid, het gaat hier om afvalstoffen die met de huidige dialysetechnieken niet of nauwelijks verwijderd worden. Men kweekt hiervoor menselijke niercellen op een membraan die zeer ingenieus is samengesteld, waardoor er eiwitten zoals groeifactoren aan gekoppeld kunnen worden. Het bloed van de patiënt wordt dan buiten het lichaam over deze membraan met zuiverende cellen geleid. Ik heb het voorrecht om bij dit project betrokken te zijn, en ben onder de indruk van de gedrevenheid van de onderzoekers en van de vorderingen die onmiskenbaar worden geboekt.

Toch moeten er nog veel vragen worden beantwoord en flinke hindernissen worden overwonnen. Om er enkele te noemen: hoeveel miljarden cellen hebben we nodig voor een enkele patiënt, hoe kweken we die cellen, en hoe behouden we ze in een enkele

vlakke laag met de originele biologische eigenschappen? Welke zuiveringscapaciteit bereiken we hiermee? Hoe zit het met activering van het afweersysteem door de vreemde, van een ander individu afkomstige, cellen en met de bloedstolling door contact met de membraan? Is grootschalige productie ooit betaalbaar? Ondanks deze kritische kanttekeningen bij de haalbaarheid levert het werken aan deze projecten veel waardevolle informatie op, die mogelijk ook op andere terreinen toepasbaar is. En soms moet je om iets te bereiken de alledaagse realiteit even ontstijgen. Immers, wie steeds met beide benen op de grond blijft staan, komt geen stap verder. Ik prijs de Nierstichting dan ook voor hun lef en vasthoudendheid waarmee deze weg is ingeslagen en moedig steun van deze projecten aan. Tegelijkertijd heb ik het gevoel dat ik nog wel aan niertransplantatie kan blijven werken tot aan mijn pensioengerechtigde leeftijd, ook al schuift die nog eens een paar jaar op.

SCHAARSTE AAN DONORNIEREN

Niertransplantaties kunnen niet ongelimiteerd worden uitgevoerd. We zijn daarvoor afhankelijk van de beschikbaarheid van donornieren, en doordat de vraag gedurende vele jaren het aanbod overtroffen heeft, is er in Nederland een flinke wachtlijst ontstaan van circa 900 patiënten aan het eind van 2010. Gelukkig is het aantal mensen dat bereid is bij leven een nier af te staan enorm toegenomen. In 2010 was bij 55 procent van de niertransplantaties de donornier afkomstig van een levende donor. Hierdoor is de wachtlijst de afgelopen jaren iets korter geworden, maar het laat onverlet dat een groot deel van de patiënten aangewezen blijft op het beschikbaar komen van een nier van een overleden donor. De gemiddelde wachttijd daarvoor bedraagt nog steeds ongeveer vier jaar. Ik word natuurlijk regelmatig geconfronteerd met patiënten die smachtend uitzien naar een donornier en ik laat deze gelegenheid dan ook niet voorbijgaan zonder hier aandacht voor te vragen. Op een afbeelding in de krant van vorige week stond de donorstand per gemeente weergegeven. Via de website jaofnee.nl is een competitie in gang gezet tussen de verschillende gemeenten. Ik kan me voorstellen dat u zich daarin ook niet onbetuigd wilt laten en ik moedig u allen aan om van de mogelijkheid tot registratie op deze website gebruik te maken.

Gegeven de schaarste aan donornieren is het onze plicht om deze organen zo doelmatig mogelijk te gebruiken. En als je veel wilt bereiken met weinig middelen, dan is dat een kwestie van passen en meten. Voor de toewijzing van donornieren houdt dat in dat je de organen zodanig verdeelt dat er zoveel mogelijk levensjaren mee gewonnen worden. In Amerika heeft men hiervoor het begrip *'life years from transplant'* (LYFT) geïntroduceerd en voor een willekeurig individu is dat het aantal verwachte levensjaren na transplantatie minus het aantal verwachte levensjaren aan dialyse, dus zonder transplantatie (Wolfe 2008). U kunt zich wel voorstellen dat de LYFT-score sterk afhankelijk is van de leeftijd van de ontvanger van de transplantaatnier. Hoe jonger de ontvanger, hoe meer levensjaren er te winnen zijn met transplantatie ten opzichte van dialyse. Consequente

toepassing van dit beginsel zou er daarom toe leiden dat jongere transplantatiekandidaten steeds voorrang krijgen boven oudere patiënten op de wachtlijst, en dat is niet rechtvaardig. Het toewijzingssysteem zou het algemeen belang moeten dienen, zonder veel onrecht te doen aan het principe van gelijke kansen.

HET TOEWIJZINGSSYSTEEM VAN DONORNIEREN

Voor een goed begrip van de rest van mijn betoog zal ik u eerst uitleggen hoe het huidige toewijzingssysteem voor nieren van overleden donoren eigenlijk in elkaar zit. Nederland is samen met België, Luxemburg, Duitsland, Oostenrijk en Slovenië aangesloten bij Eurotransplant, en patiënten die in aanmerking willen komen voor een niertransplantatie worden door hun behandelend arts aangemeld bij deze organisatie. Wanneer er een donornier beschikbaar komt, krijgt iedere patiënt op de wachtlijst punten op basis van de weefselovereenkomst met de donor, de kans om überhaupt een goede weefselovereenkomst te realiseren, de wachttijd, de afstand tussen donorziekenhuis en transplantatiecentrum, en de import-export-balans tussen de in Eurotransplant deelnemende landen. De donornier gaat naar de patiënt die in totaal de meeste punten heeft, net zoals een huurwoning wordt toegewezen door de woningstichting.

Over de zo juist genoemde weefselovereenkomst vertel ik u nog wat meer. De weefselkenmerken worden bepaald door de HLA-moleculen. Deze zitten op de buitenkant van onze lichaamscellen en hebben als functie om eiwitdeeltjes te presenteren aan het afweersysteem. Van ieder molecuul zijn er meerdere varianten en ieder individu heeft via overerving van DNA een variant van vader en moeder gekregen. Door de grote variatie per molecuul wordt het aantal mogelijke combinaties geschat op meer dan twintig miljard. De kans dat twee niet verwante individuen precies dezelfde HLA-moleculen hebben is daardoor ontzettend klein. Na een transplantatie kunnen vreemde HLA-moleculen heel goed door het afweersysteem worden herkend en de reactie die vervolgens op gang komt zorgt voor afstoting van het transplantaat. Daarom wordt gestreefd naar een zo goed mogelijke overeenkomst tussen HLA-moleculen van donor en ontvanger. De voor transplantatie belangrijkste HLA-moleculen worden aangeduid met de letters A, B en DR. Omdat elk individu van ieder molecuul twee varianten heeft, kunnen er bij een transplantatie in theorie tussen nul en zes mismatches aanwezig zijn. Hoe minder mismatches er zijn, hoe langer de verwachte werkingsduur van het transplantaat is. Vooral bij een complete match blijft het transplantaat gemiddeld langer functioneren. Door uitwisseling van organen binnen Eurotransplant wordt die situatie zoveel mogelijk nagestreefd. In 2006 heeft een commissie van de Gezondheidsraad geconcludeerd dat sinds het gebruik van nieuwere en betere afweeronderdrukkende medicijnen het gunstige effect van HLA-matching wel afgenomen, maar niet verdwenen is (Gezondheidsraad 2006). Tegelijkertijd stelde deze commissie vast dat voor de niet compleet HLA-compatibele combinaties de matching primair kan worden gericht op een volledige HLA-DR-overeenkomst. Aanvullende matching voor A en B is vooral van belang bij patiënten die

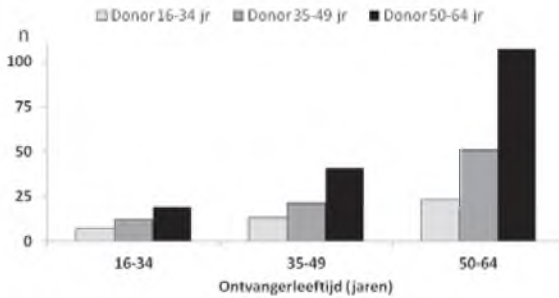
op jonge leeftijd een niertransplantatie ondergaan, omdat juist deze patiënten het meest gebaat zijn bij een langdurige transplantatoeverleving. Bovendien hebben zij wellicht ooit een retransplantatie nodig en wil je antistofvorming door een slechte matching van het eerste implantaat voorkomen.

Hoewel de huidige toewijzingscriteria dus in essentie niet omstreden zijn, valt op dat daarin de leeftijd van zowel de donor als de ontvanger geen plaats heeft. Daarop zijn twee uitzonderingen: nieren van donoren jonger dan 16 jaar worden in principe alleen toegewezen aan kinderen, en nieren van donoren van 65 jaar en ouder worden primair toegewezen aan ontvangers uit deze leeftijdscategorie. Maar om voor de tussenliggende leeftijden de donornieren als gelijkwaardig te beschouwen, is niet realistisch. Uit een onderzoek bij circa 70.000 Amerikaanse patiënten blijkt duidelijk dat de biologische veroudering van nieren al inzet na de leeftijd van 40 jaar (Rao 2009). Door het ontbreken van leeftijdsmatching komt het voor dat nieren van 20-jarige donoren, die nog heel lang kunnen functioneren, worden getransplanteerd naar 60-plussers met een beperktere levensverwachting en omgekeerd. U zult het met mij eens zijn dat dit niet doelmatig is. In figuur 1 staat de leeftijdsverdeling van donoren en ontvangers in ons UMC. Op de x-as drie leeftijdscategorieën van ontvangers en in de drie balken de leeftijdscategorieën van de donoren. Op het eerste gezicht lijkt er een mooie verdeling over de verschillende categorieën, maar wat je eigenlijk liever zou willen is dat aan de rechterkant zo veel mogelijk zwart is, en dat links het lichtgrijs overheerst.

Ik pleit ervoor dat de kwaliteit van de donornier, naast de reeds genoemde factoren zoals HLA-matching en wachttijd, mee gaat wegen bij de toewijzing. Die kwaliteit wordt overigens niet alleen bepaald door de leeftijd van de donor, maar ook door een aantal andere factoren, zoals nierfunctie en aanwezigheid van hoge bloeddruk of suikerziekte. De som van deze factoren kan worden uitgedrukt in een kwaliteitsscore (Rao 2009). Gedurende de afgelopen decennia is deze kwaliteitsscore nogal verslechterd. Zo bedroeg de leeftijd van de donoren van onze Nijmeegse patiënten 25 jaar geleden nog rond de 30 jaar en is dat nu meer dan 50 jaar (figuur 2). Daarmee wordt ook duidelijk dat het voor jongere patiënten steeds moeilijker wordt om aan een nier met een goede kwaliteitsscore te komen. Toch loont het voor hen om daar wat langer op te wachten, zoals in figuur 3 wordt gedemonstreerd. In deze figuur staat voor dialysepatiënten in twee leeftijdscategorieën de levensverwachting weergegeven bij doorgaan met dialyse, transplantatie met een minder goede nier en transplantatie met een optimale nier (Schold 2006). In het linkerdeel van de figuur wordt uitgegaan van een transplantatie op twee jaar na de start van dialyse en in het rechterdeel van de figuur van een transplantatie op vier jaar na de start van dialyse. Het is duidelijk dat transplantatie in alle gevallen beter is dan dialyse. Maar waar het hier om gaat is dat het voor jongere patiënten loont om twee jaar langer te wachten om een betere in plaats van een minder goede nier te krijgen, terwijl diezelfde extra wachttijd voor een oudere ontvanger geen winst met zich meebrengt.

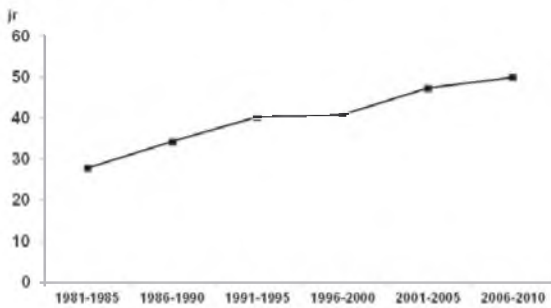
Figuur 1

Leeftijd van donoren en ontvangers
UMC St Radboud 2001-2010, 1e Tx, exclusief 0 HLA-mm



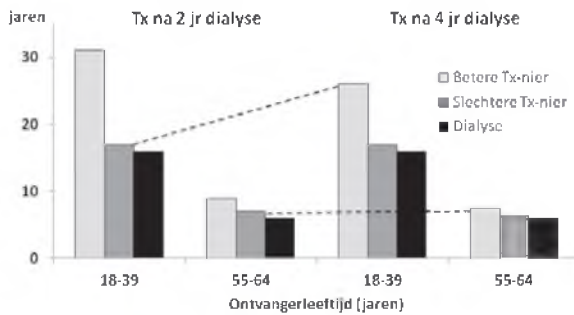
Figuur 2

Leeftijd van donoren – UMC St Radboud



Figuur 3

Levensverwachting na start dialyse



Samenvattend wordt de te verwachten levensduur van een transplantaatnier sterk beïnvloed door de matching tussen weefselkenmerken van donor en ontvanger en door de kwaliteit van het orgaan. Ik ben er een voorstander van dat de levensverwachting van de ontvanger bepaalt in welke mate met deze twee factoren bij de toewijzing van donornieren rekening wordt gehouden. Bij een jonge transplantatiekandidaat, met naar verwachting nog een heel leven voor zich, moet je streven naar een zo goed mogelijke HLA-matching en een donornier van optimale kwaliteit. Een patiënt met een kortere levensverwachting is meer geholpen bij een korte wachttijd waarbij de kwaliteit van het orgaan van minder kritisch belang is en kan worden volstaan met HLA-DR-matching. Hoewel in zo'n systeem niet iedereen exact dezelfde rechten heeft, is de kern van de zaak dat de juiste nier bij de juiste ontvanger komt. Binnen Eurotransplant zijn we momenteel met een werkgroep bezig om dit concept in het toewijzingssysteem tot uitdrukking te brengen. Er zullen echter heel wat computersimulaties moeten worden verricht om te beoordelen of de beoogde effecten worden behaald en of er geen ongewenste neveneffecten optreden.

DE INBRENG VAN DE PATIËNT

Is er binnen zo'n toewijzingssysteem eigenlijk nog plaats voor de mening van de patiënt? Wanneer een donornier wordt toegewezen aan een patiënt op de wachtlijst is het erg onhandig om op dat moment over het aanbod in discussie te gaan. Immers, de nier moet liefst zo snel mogelijk worden geïmplant. Naar mijn idee is het beter dat de patiënt bij aanmelding op de wachtlijst aangeeft welk gewicht hij toekent aan weefselovereenkomst en kwaliteit van de nier. Elke donornier kan op combinatie van HLA-overeenkomst en kwaliteitsscore in een bepaalde klasse worden ingedeeld. U kent het wel van de asperges: klasse AA, A of B. De patiënt krijgt de gelegenheid om in te tekenen voor een of meerdere klassen. Zo kan hij aangeven elke donornier die voor hem beschikbaar komt te zullen accepteren of alleen mee te dingen naar de optimale klasse AA-nieren. Wanneer hij voor de laatste optie kiest is de kans natuurlijk groot dat de wachttijd langer wordt, maar die afweging kan de patiënt in overleg met zijn behandelend arts zelf maken. Uiteraard moet het mogelijk zijn om de gemaakte keuze te herzien als de omstandigheden daartoe aanleiding geven. Het is zelfs denkbaar dat de patiënt zijn keuze via een website zelf kan variëren, mede aan de hand van de daarop weergegeven consequenties van zijn keuze voor het te verwachten transplantatieresultaat en de wachttijd. Een dergelijk systeem waarbij de patiënt beter geïnformeerd is, zelf keuzes maakt, en daarmee de regie meer in eigen hand houdt, duidt men aan met de term 'zorg 2.0', een concept dat binnen ons UMC een zeer prominente plaats inneemt.

HET VOORKÓMEN VAN AFSTOTING

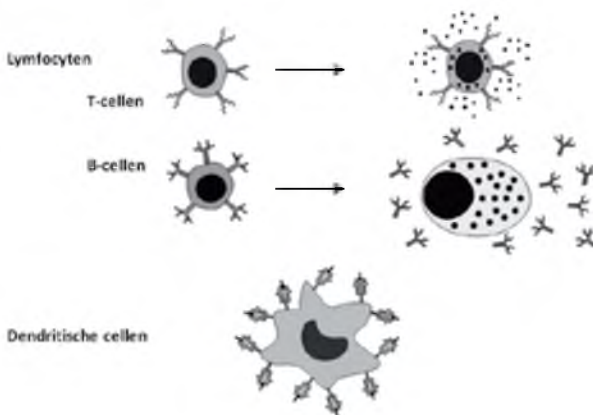
Wanneer we eenmaal bereikt hebben dat de goede nier bij de goede ontvanger komt, is het zaak de werking van deze nier zo lang mogelijk te behouden. De belangrijkste oorzaak

van verlies van een transplantaatnier is afstoting door het immuunsysteem van de ontvanger. Voor het voorkomen van afstotingsreacties maken we gebruik van afweeronderdrukkende medicamenten, de zogenaamde immunosuppressiva. Nieuwere, effectievere immunosuppressiva hebben bijgedragen aan een substantiële verbetering van de resultaten van niertransplantatie. De kans dat een getransplanteerde nier na tien jaar nog werkt, is tegenwoordig meer dan vijftig procent. Er zijn daarbij echter wel enkele kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste veroorzaken de immunosuppressiva een specifieke onderdrukking van het afweersysteem. Dat wil zeggen dat niet alleen de afstoting van het getransplanteerde orgaan onderdrukt wordt, maar ook de afweer tegen ziekteverwekkers en kwaadaardige cellen. Een verhoogde kans op infecties en tumoren is daarmee onlosmakelijk verbonden aan de behandeling met immunosuppressiva. Daarom is het belangrijk om onderzoek te verrichten naar methoden waarmee specifiek de afweer tegen het transplantaat stilgelegd wordt.

Gelukkig is er veel bekend over de mechanismen van afstoting. Lymfocyten, een bepaald soort witte bloedcellen, spelen daarbij een belangrijke rol (figuur 4). Binnen deze lymfocyten onderscheidt men twee hoofdtypen, de B- en T-cellen, en binnen deze hoofdtypen weer allerlei subtypen. De functie van de lymfocyten kun je vergelijken met die van scherpschutters in het leger. Zij zijn in staat om met receptoren op hun oppervlak ongewenste indringers, zoals bacteriën en virussen, zeer precies te herkennen. Bij transplantatie worden de eerdergenoemde HLA-moleculen als vreemde structuren, ofwel antigenen, herkend. Na de herkenning schakelen de lymfocyten de indringer selectief en zeer doeltreffend uit: de T-cellen door zelf giftige stoffen uit te scheiden en

Figuur 4

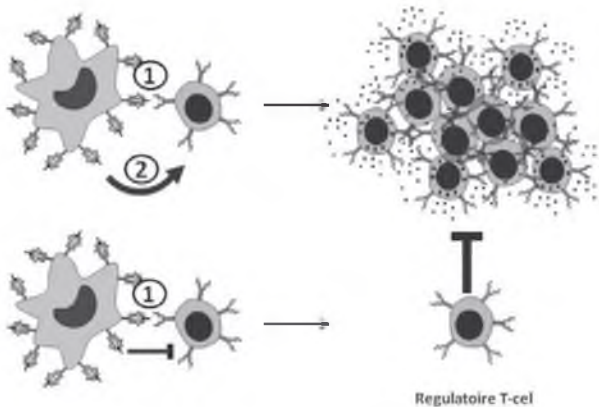
Cellen van het immuunsysteem



de B-cellen door uit te rijpen tot plasmacellen die antistoffen maken. Bij het herkeningsproces worden de T-cellen geholpen door antigeenpresenterende cellen die bepaalde kenmerken van de indringer als het ware op een presenteerblaadje aanbieden. Het prototype van deze antigeenpresenterende cellen is de dendritische cel. Om een T-cel goed te activeren, is het echter niet voldoende dat het vreemde antigen herkend wordt met de receptor, maar zijn er ook nog hulpsignalen nodig, in figuur 5 weergegeven als signaal twee. Het kan echter ook voorkomen dat de dendritische cel geen hulpsignalen geeft, of juist remmende signalen. In dat geval krijgt de T-cel de instructie om niet meer op de vreemde HLA-moleculen te reageren. Deze informatie kan door T-cellen worden opgeslagen en doorgegeven aan hun nakomelingen. Ook kunnen ze andere, geactiveerde cellen in de omgeving afremmen. Cellen die dat laatste kunstje beheersen worden regulatoire T-cellen genoemd en deze staan in het middelpunt van de belangstelling vanwege hun vermogen om ongewenste reacties van het immuunsysteem, zoals een afstoting na transplantatie, te beteugelen.

Of de dendritische cel hulpsignalen of juist remmende signalen aan de T-cel geeft wordt bepaald door de omstandigheden. Via bepaalde sensoren kan een dendritische cel waarnemen of er gevaar verbonden is aan een binnendringer. Bacteriën en virussen dragen dergelijke gevaarsignalen bij zich en brengen daarmee de dendritische cel in stelling. Ook stoffen die vrijkomen bij beschadiging van lichaamscellen kunnen via deze alarmsensoren signalen overbrengen. Zo kan de weefselschade die ontstaat bij een operatie of bij tijdelijk zuurstofgebrek van een orgaan, beide van toepassing bij een transplantatie, het afweersysteem op scherp zetten. Sommigen stellen dat deze reactie op gevaar eigenlijk veel belangrijker is dan het onderscheid tussen zelf en vreemd. Ofwel het gaat meer om *danger* dan om *stranger*. Een fraaie illustratie van de theorie dat

Figuur 5



vreemd niet afgestoten hoeft te worden als het niet gevaarlijk is, is een zwangerschap. De vrucht heeft per definitie antigenen van de vader die voor de moeder vreemd zijn, maar de vrucht wordt toch getolereerd.

EXPERIMENTEEL TRANSPLANTATIEONDERZOEK

In ons experimentele transplantatieonderzoek passen wij deze gevaartheorie toe. Wij maken daarvoor gebruik van een model in de muis, waarbij een hartje als extra orgaantje getransplanteerd wordt in de buikholte. Nu zult u zich afvragen, waarom gebruik je geen niertransplantatie? Dat heeft te maken met de technische moeilijkheidsgraad. Het kost voor een biotechnicus al gauw enkele maanden om de harttransplantatie bij de muis onder de knie te krijgen en een niertransplantatie is nog moeilijker. Daar komt bij dat de meeste vragen met betrekking tot afstoting even goed met het getransplanteerde hartje beantwoord kunnen worden. Zo lang het hartje niet wordt afgestoten, is het kloppen door de buikwand heen te voelen. Wanneer de donormuis en de ontvangermuis van een verschillende stam zijn, wordt het hartje zonder extra maatregelen binnen zeven tot tien dagen afgestoten. Samen met dr. Johan van der Vlag, hoofd van ons research-laboratorium, begeleid ik onderzoek waarbij het doel is om het afweersysteem van de transplantaatontvanger zodanig om de tuin te leiden dat vreemde antigenen worden geaccepteerd. Om die tolerantie voor donorantigenen te bereiken, dienen we voorafgaande aan de transplantatie dendritische cellen toe die afkomstig zijn van dezelfde muizenstam als het later getransplanteerde hart. Wij bewerken die dendritische cellen voor de toediening zodanig dat ze geen alarmerende hulpsignalen uitzenden, maar juist remmende signalen geven aan de T-cellen van de ontvanger. Door de vreemde donorantigenen in een veilige context, zonder tekenen van gevaar, te presenteren wordt het afweersysteem van de ontvanger geïnstrueerd om deze antigenen te tolereren. Vorming van de eerdergenoemde regulatoire T-cellen is daar waarschijnlijk bij betrokken. Het aantrekkelijke van deze strategie is dat de tot stand gebrachte tolerantie alleen de donorantigenen op de toegediende dendritische cellen betreft. De afweer tegen andere binnen-dringers, zoals micro-organismen, wordt niet aangetast.

Eerder vertelde ik dat de weefselschade door de operatie en tijdelijk zuurstofgebrek van een orgaan bij transplantatie, ook gevaarsignalen kunnen opleveren die het afweersysteem activeren en zo de afstoting van een orgaan kunnen bevorderen. Samen met dr. Leo Joosten en prof. Charles Dinarello wil ik onderzoeken of de ontstekingsreactie die daarbij in het spel is, geremd kan worden met de stof alfa-1-antitrypsine. Dat is een heel effectieve remmer van ontstekingsreacties die door het lichaam zelf geproduceerd wordt. In onderzoek met muizen is vastgesteld dat toediening van hoge doseringen van deze stof gedurende drie tot vier weken de afstoting van getransplanteerde eilandjes van Langerhans uit de alvleesklier volledig voorkomt. Wij willen nu onderzoeken of dit gunstige effect ook aanwezig is bij transplantatie van een orgaan met bloedvaten zoals in ons harttransplantatiemodel.

Mijn uiteindelijke doel is natuurlijk om de afweerremmende dendritische cellen en het alfa-1-antitrypsine bij gebleken succes in het proefdiermodel ook bij patiënten toe te passen, maar zover is het zeker nog niet.

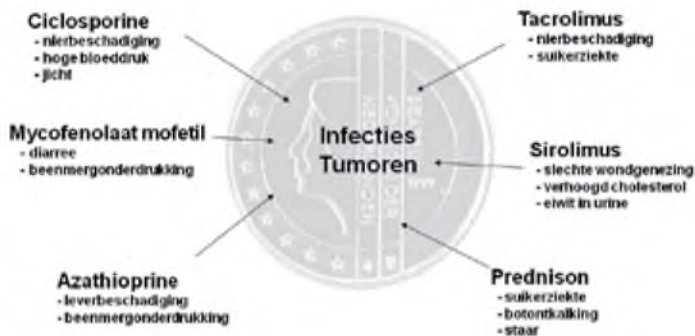
VERBETERING VAN DE IMMUNOSUPPRESSIEVE THERAPIE

In de praktijk van alledag blijven we voorlopig afhankelijk van het gebruik van immunosuppressiva. Naast het bezwaar dat hun werking aspecifiek is, heeft ieder van deze middelen ook nog eigen specifieke bijwerkingen, zoals suikerziekte en botontkalking bij prednison (figuur 6). De meest gebruikte middelen zijn nierbeschadigend, wat juist bij niertransplantatie een enorm vervelende bijwerking is. Verder zijn de resultaten van niertransplantatie wel sterk verbeterd, maar dit betreft vooral de uitkomsten in de eerste jaren na de transplantatie. Daarna is het transplantaatverlies niet echt veel minder geworden. Kortom, er zijn nog wel wat verbeterpunten.

Door de effectiviteit en veiligheid van nieuwe geneesmiddelen bij patiënten te onderzoeken, willen wij de immunosuppressieve behandeling verbeteren. Zo voeren we op dit moment een onderzoek uit met rituximab, een antistof tegen B-cellen. Interessant, omdat de momenteel gebruikte immunosuppressiva vooral een remmend effect hebben op de T-cellen. B-cellen zijn de voorlopers van plasmacellen die antistoffen tegen HLA-moleculen kunnen maken. Tegelijkertijd kunnen B-cellen ook, net als de dendritische cellen, antigenen presenteren aan T-cellen. Uitschakeling van de B-cellen kan dus op twee manieren een aanvullend effect hebben ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Een bijzonder waardevol aspect van deze studie is dat ik samen met prof. Irma Joosten van het laboratorium medische immunologie onderzoek begeleid naar de effecten van rituximab op de diverse subtypes van B- en T-cellen bij de behandelde patiënten.

Figuur 6

De andere kant van de medaille



PASSEN EN METEN

Een andere manier om de transplantatieresultaten te verbeteren, is het beter afstemmen van de behandeling op de individuele patiënt. Gedurende het eerste jaar na de transplantatie is de behandeling zoveel mogelijk gericht op het voorkomen van acute afstotingsreacties, en daarvoor wordt een medicatieschema gebruikt dat redelijk standaard is, dat wil zeggen: de meeste transplantatiecentra gebruiken ongeveer dezelfde medicamenten. Daarna volgt er een onderhoudsfase die in principe zo lang duurt als het transplantaat blijft werken. Voor een nier van een overleden donor is dat in de helft van de gevallen meer dan tien jaar en voor een nier van een levende donor nog langer. Juist vanwege deze lange duur van de behandeling is het uiterst belangrijk om de meest optimale behandeling te kiezen.

Toen de Engelse prins William van Wales enkele maanden geleden huwde met Kate Middleton, droeg hij het rode uniform van de Irish Guards, een regiment van het Britse leger waarvan hij kolonel is. Alle individuele regimentsleden kregen voor de festiviteit een ceremonieel uniform aangemeten door de regimentskleermaker Matthew Else. Zo zou ik het ook voor onze patiënten willen: de best passende behandeling en die vervolgens nog eens op maat snijden.

Hoe is de praktijk? Het is zeker niet zo dat alle niertransplantatiepatiënten in ons land dezelfde behandeling krijgen. Echter, een groot deel van de variatie wordt niet bepaald door patiëntspecifieke factoren, maar door voorkeuren en tradities in de verschillende transplantatiecentra. Zo worden de patiënten in Maastricht anders behandeld dan die in Groningen, en die in Groningen ook weer anders dan die in Nijmegen of Rotterdam. Daardoor kan de postcode onterecht de overheersende factor zijn in de keuze voor een bepaalde behandeling.

Ik vind dat we meer ons best moeten doen om voor iedere patiënt de optimale behandeling vast te stellen, en daarbij moeten we naar twee aspecten kijken. Op de eerste plaats de intensiteit van de immunosuppressie, en ten tweede de aard van de therapie, anders gezegd: welk(e) medicijn(en). Het eerste punt betreft de vraag hoe sterk bij deze patiënt in deze fase na de transplantatie de afweer moet worden onderdrukt. Ofwel, bij wie kunnen we de immunosuppressie veilig verminderen, en bij wie moeten we dit vooral niet doen. Een paar jaar geleden hebben we in Nijmegen een behandelingschema toegepast waarbij vanaf zes maanden na de transplantatie de onderdrukking van de afweer werd verminderd. Bij een deel van deze patiënten trad na de vermindering van medicatie een afstotingsreactie op die gelukkig meestal goed te behandelen was. We hebben vervolgens met uitgebreid bloedonderzoek naar verschillen gezocht tussen patiënten met en zonder afstoting. Toen we aan dit onderzoek begonnen dachten we dat de sleutel van het succes vooral zou liggen in laboratoriumtestjes waarbij afweercellen van de ontvanger blootgesteld worden aan cellen van de nierdonor. Onze verwachting was dat er bij sommige patiënten een verminderde reactie zou zijn op donorcellen met een intacte respons op antigenen van een willekeurig ander individu. We noemen dit

verschijnsel donorspecifieke tolerantie, en wij dachten dit vooral aan te zullen treffen bij patiënten bij wie vermindering van de immunosuppressieve medicatie zonder afstoting mogelijk was. Die verwachting bleek echter niet uit te komen. We vonden wel dat de balans tussen bepaalde agressieve en regulerende T-cellen de belangrijkste voorspeller was voor het wel of niet optreden van afstoting. Maar om dat vast te stellen hadden we alleen bloed van de ontvanger, en niet van de donor nodig, en er was dus op geen enkele manier sprake van donorspecificiteit.

Inmiddels is er de afgelopen jaren wereldwijd veel onderzoek verricht naar biomarkers voor immunologische tolerantie van een getransplanteerd orgaan. Daarbij heeft men zich vooral gericht op patiënten die om wat voor reden dan ook volledig gestopt zijn met het gebruik van immunosuppressiva, zonder dat er afstoting van het transplantaat optrad. Deze patiënten werden vergeleken met anderen die na een transplantatie nog wel immunosuppressiva gebruikten en met gezonde individuen. Het bleek dat de tolerante patiënten gekenmerkt werden door een verhoogd aantal B-cellen in het perifere bloed met een toename van bepaalde subsets van deze B-cellen (Newell 2010). De kenners onder u wijs ik er graag op dat de vastgestelde B-celsignatuur bij de tolerante patiënten wederom geen donorspecifiek reactiepatroon is. Overigens geven deze bevindingen een extra interessante dimensie aan ons eerdergenoemde onderzoek met rituximab, waarbij de B-cellen juist worden uitgeschakeld. In samenwerking met collega's in Londen gaan we binnenkort onderzoeken of de bevindingen van het internationale consortium ook in ons patiëntenmateriaal bevestigd kunnen worden.

PLASSEN EN METEN

Voor het meeste onderzoek op het zojuist beschreven gebied van immunologische monitoring wordt gebruikgemaakt van afweercellen uit het bloed. Daarnaast wil je natuurlijk heel graag weten wat er in het getransplanteerde orgaan zelf gebeurt. Dat kan door bestudering van een stukje weefsel uit het transplantaat, de zogenaamde biopsie, maar het nemen van een biopt is geen procedure die je zomaar even wekelijks uitvoert. Het mooie aan de nier is dat de geproduceerde urine heel veel informatie kan verschaffen over wat er zich in de nier afspeelt. Mijn collega prof. Jack Wetzels heeft prachtig aangetoond dat het meten van bepaalde eiwitten in de urine een nauwkeurige voorspelling mogelijk maakt over het beloop van sommige nierziekten. Op basis van de concentraties van deze eiwitten in de urine kan men besluiten om een bepaalde behandeling wel of (nog) niet te starten. De zoektocht naar biomarkers in de urine is de afgelopen jaren doeltreffender geworden door de beschikbaarheid van moderne technieken zoals mRNA-arrays en proteomics, waarin mijn collega Jeroen Deegens expertise heeft opgebouwd. De mogelijkheden om met behulp van deze technieken de immunologische respons in de transplantaatnier te monitoren zijn nog lang niet volledig uitgebuit. Ik ben daarom heel blij dat we ons met steun van de Nierstichting de komende jaren kunnen gaan bezighouden met plassen en meten. We doen dat binnen een samenwer-

kingsverband met de onderzoeksgroepen van collega's Claas, Van Kooten, Ten Berge, Florquin en Joosten in Leiden, Amsterdam, en Nijmegen, waarbij we ons richten op de relatie tussen de afweer tegen bepaalde virussen en de afstoting van het transplantaat. De urinemetingen worden daarbij gekoppeld aan het onderzoek van nierbipten.

BEHANDELING OP MAAT

Naast het passend maken van de intensiteit van de immunosuppressie, moet ook de aard van de therapie op de individuele eigenschappen van de patiënt worden afgestemd. Met de beschikbare immunosuppressiva kunnen tal van behandelingschema's worden samengesteld. Idealiter moet voor iedere individuele patiënt worden vastgesteld welk geneesmiddel of welke combinatie van geneesmiddelen voor hem of haar het meest geschikt is. In de dagelijkse praktijk passen wij dit principe uiteraard geregeld toe. Zo zullen we liever geen prednison voorschrijven aan mensen met ernstige botontkalking of moeilijk behandelbare suikerziekte. Maar we kunnen hierbij ook denken aan het vermijden van calcineurine-remmers bij patiënten met een beperkte nierfunctie, of het juist bij voorkeur voorschrijven van mTOR-remmers aan patiënten met cystenieren of huidtumoren. Ook zouden we rekening kunnen houden met genetische factoren die gerelateerd zijn aan de gevoeligheid voor de werking en bijwerkingen van bepaalde medicamenten. Tenslotte verdient ook hier de patiënt een serieuze stem in het kapittel. Concreet stel ik me voor dat we op basis van een set patiëntenkenmerken via een algoritme tot een behandelvoorstel komen. Deze vorm van *personalized medicine* kan natuurlijk zeer eigentijds met een app op smartphone of iPad worden uitgevoerd. Ik wil wel benadrukken dat ook *personalized medicine* zoveel mogelijk evidence-based moet zijn. Voor de wetenschappelijke onderbouwing is het nodig dat we zorgvuldig klinisch onderzoek doen naar de voor- en nadelen van de verschillende bestaande behandelmethoden. Vaak vereist dit onderzoek grote groepen patiënten die langdurig worden gevolgd. Dergelijk onderzoek is niet altijd even sexy en weinig interessant voor farmaceutische industrieën die liever nieuwe producten op de markt willen brengen. Om de associatie tussen genetische eigenschappen en klinische uitkomsten goed in kaart te brengen wordt het de hoogste tijd dat er in Nederland een biobank wordt aangelegd waarin prospectief lichaamsmaterialen, waaronder DNA, worden verzameld van alle transplantatiepatiënten. Mede door de inspanningen van mijn collega Andries Hoitsma is er in de vorm van de Nationale Orgaan Transplantatie Registratie al een unieke verzameling van klinische gegevens. We laten enorm veel kansen liggen als we hieraan geen biobank weten te koppelen.

TOT SLOT

Mijnheer de rector, dames en heren, ik hoop dat ik u duidelijk heb kunnen maken dat niertransplantatie een zaak van passen en meten is. Vanwege de schaarste aan donoren moeten deze zo doelmatig mogelijk worden toegewezen. Ik heb u uitgelegd waarom

ik vind dat daarbij meer rekening gehouden moet worden met de te verwachten levensduur van de nier en van de ontvanger. Door het immuunsysteem van de ontvanger op gepaste wijze te manipuleren, proberen we de afweer tegen de transplantaatnier te verlammen, terwijl die tegen andere indringers op peil blijft. Voor zover er toch behandeling met immunosuppressiva nodig is, moeten de intensiteit en de aard hiervan worden toegesneden op de individuele patiënt. Het meten van merkstoffen in de urine kan ons daarbij helpen.

Als transplantatienefroloog begeef ik mij op het gebied van de nierziekten en de immunologie. Hoe zou ik mijn verhouding tot die beide vakgebieden het best kunnen omschrijven? Een parafrase die enigszins in de buurt komt, is dat ik getrouwd ben met de nierziekten en dat de immunologie mijn maîtresse is, waarbij ik meteen vermeld dat ik in mijn privéleven het verschil tussen echtgenote en maîtresse niet ken. Mijn liefde voor de immunologie breng ik heel graag tot uitdrukking in het onderwijs aan studenten. Na een hervorming van een aantal onderwijsblokken tot de nieuwe lijn 'oorzaken en mechanismen van ziekten', verheug ik me er als blokcoördinator immunologie op om samen met de andere docenten het onderwijs in vernieuwde vorm te gaan verzorgen.

De titel van mijn leeropdracht luidt: klinische en experimentele niertransplantatie. Beide aspecten vind ik even boeiend maar het allermooiste is natuurlijk wanneer je in staat bent om klinische problemen in het laboratorium te ontrafelen en de resultaten vervolgens weer te vertalen naar toepassingen in de kliniek. Daarvoor wordt vaak de term translationele geneeskunde gebruikt, maar een vlottere benaming vind ik *Triple B: from Bed to Bench and Back*. De associatie met bepaalde biersoorten is daarbij overigens snel gelegd en *Triple B* betekent ook wel bier, borrelnoten en bitterballen, het traditionele receptiemenu waar u ondertussen reikhalzend naar uit ziet. Maar eerst wil ik toch nog van de gelegenheid gebruikmaken om een dankwoord uit te spreken.

DANKWOORD

Op de eerste plaats dank ik de leden van het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de leden van de raad van bestuur van het UMC St Radboud voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Van 't Laar, u was mijn eerste leermeester in de interne geneeskunde en ik dank u nogmaals hartelijk voor de goede start die u mij gaf. Hooggeleerde Van der Meer, beste Jos. Onder jouw hoede rondsloot ik mijn opleiding af. Je bent een uitzonderlijk begaafd en erudiet persoon. Ik ben er trots op dat ik met je mag samenwerken binnen het bestuur van het onderzoeksinstituut N4I en dat je de voorzitter van mijn benoemingsadviescommissie was.

Hooggeleerde Koene, beste Rob. Jij was mijn opleider in de nefrologie en mijn promotor, maar door de jaren heen heb je voor mij nog veel meer betekend. Ik zie je als natuurlijke autoriteit, zoiets als een wijze vader die a priori gelijk heeft totdat het

tegendeel bewezen is. Ik dank je voor de stimulans die je me gaf om me in het experimentele transplantatieonderzoek te storten.

Hooggeleerde Berden, beste Jo. Als afdelingshoofd wachtte je precies een week geleden vol spanning het oordeel af van de commissie die een grondige audit van onze afdeling Nierziekten had uitgevoerd. De voorlopige conclusies waren op hoofdlijnen positief en op de samenvattende dia stond in grote letters: 'Een afdeling om trots op te zijn'. Nu kun je zeggen dat dit een teamprestatie is, maar jouw sterke bijdrage als aanvoerder staat wat mij betreft niet ter discussie. Ik dank je bijzonder voor de steun en ruimte die je me biedt en voor de initiërende en faciliterende rol die je gespeeld hebt bij mijn benoeming.

Collega-stafleden van de afdeling Nierziekten, ik ben jullie dankbaar voor jullie collegialiteit en saamhorigheidsgevoel. Dat is inderdaad echt iets om trots op te zijn. Enkelen van jullie licht ik er voor deze gelegenheid even uit. Hooggeleerde Hoitsma, beste Andries, mijn copromotor. Waar er zo-even sprake was van een vaderfiguur, ben jij meer mijn grote broer. Je hebt me destijds de transplantatiewereld binnengeloodst en dat was een uitstekende actie. Heel veel dank voor alle plezierige uren samen op het werk en daarbuiten.

Extreem hooggeleerde Wetzels, beste Jack. Om dagelijks samen te mogen werken met een collega die door zijn vakgenoten tot beste internist van Nederland verkozen wordt, is een hele eer. Je hebt ook mij heel veel geleerd. Het urineonderzoek heeft al jaren jouw volle aandacht en met een wat zuidelijke tongval betitel ik jou bij dezen tot 'Sjaak van plassen en meten'. Zeergeleerde Van der Vlag, beste Johan, als hoofd van ons researchlaboratorium vervul je een succesvolle spilfunctie binnen het fundamenteel onderzoek. Ik hoop nog lang op dezelfde vriendschappelijke wijze met je samen te mogen werken.

Alle andere medewerkers van de afdeling Nierziekten, onder wie de medewerkers op de stafgang, verpleegafdeling, dialyseafdeling en polikliniek, jullie dragen allemaal je waardevolle steentje bij aan het functioneren van de afdeling. Bedankt voor de plezierige samenwerking.

Hooggeleerde Joosten, beste Irma. Van de samenwerkingspartners buiten onze eigen afdeling ben jij niet voor niets degene die ik hier als eerste noem. Wij werken inmiddels meer dan tien jaar intensief samen op het gebied van de transplantatie-immunologie en dat heeft ons beiden geen windeieren gelegd. Ik hoop dat we het binnenhalen en verdelen van successen nog lang kunnen continueren.

Tijdens mijn fellowship op de afdeling Tumorimmunologie legde ik destijds mijn basis voor het experimentele transplantatieonderzoek. Hooggeleerde Figdor, hooggeleerde Adema, beste Carl, Gosse en overige medewerkers van het TIL, ik dank jullie voor de gastvrijheid en leerzame periode.

Heel veel dank ben ik verschuldigd aan alle postdocs, promovendi, analisten en studenten met wie ik de afgelopen jaren aan allerlei projecten heb gewerkt. Zonder jullie bijdragen was mijn benoeming niet tot stand gekomen.

Niertransplantatie is een schoolvoorbeeld van ketenzorg. Die keten begint al in het verwijzend dialysecentrum en eindigt daar als het goed is ook weer als de patiënt met een stabiel werkende transplantaatnier terugverwezen wordt. De medewerking van allen die in deze keten betrokken zijn stel ik bijzonder op prijs. Zonder volledigheid na te streven, noem ik de regionale nefrologen, de transplantatiecoördinatoren, en de medewerkers van de afdelingen laboratoriumgeneeskunde, vaatchirurgie, urologie, anesthesiologie, operatiekamers, intensive care, pathologie, microbiologie, radiologie en nucleaire geneeskunde.

Van het geven van onderwijs leer ik zelf heel veel door oude kennis op te frissen en nieuwe ontwikkelingen een plaats te geven. Nefrologen in opleiding, assistent-geneeskundigen in opleiding en studenten, ik dank jullie voor de stimulerende rol daarbij.

Als mijn ouders nog geleefd hadden, zouden ze vandaag glimmend van trots enorm genoten hebben. Ik ben hun dankbaar voor alles wat ze me hebben meegegeven. Hun afwezigheid wordt verzacht door de aanwezigheid van mijn geweldige schoonmoeder en Marleen hier op de eerste rij. Zus, broers, schoonzussen en schoonbroers, het is een fijn gevoel dat we het zo goed met elkaar kunnen vinden.

Lieve Maurits en Anne. Ik geniet elke dag van jullie enthousiasme en levenslust. Als laatste, lieve Anique. Als je allebei een drukke baan hebt en daarnaast twee kinderen opvoedt is het een zaak van passen en meten. Het is ons tot nu toe mede dankzij de geweldige hulp van oppas Ans heel goed afgegaan. Wij maken het elkaar eigenlijk nooit moeilijker dan nodig is en ik dank je voor de liefde die daaraan ten grondslag ligt.

Mijnheer de rector, dames en heren, ik dank u voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- Gezondheidsraad. *Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/08.
- Newell KA, Asare A, Kirk AD, Gisler TD, Bourcier K, Suthanthiran M, Burlingham WJ, Marks WH, Sanz I, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP, Turka LA, Seyfert-Margolis VL; 'Immune Tolerance Network ST507 Study Group. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans'. *J Clin Invest*. 2010;120:1836-47.
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. 'A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index'. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
- Schold JD, Meier-Kriesche HU. 'Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis?' *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:532-8.
- Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Murray S, Stegall MD, Leichtman AB. 'Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates'. *Am J Transplant*. 2008;8:997-1011.

