

Prof.dr. R.C.M. Pelger

## “Primum non nocere”

ἀσχεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν  
(*doe ten aanzien van ziekten twee dingen: helpen, of (althans) niet schaden*)

*Epidemieën, Hippocrates*



Universiteit Leiden

“Primum non nocere”

ἀσχεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. R.C.M. Pelger

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Urologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 15 oktober 2010.



Universiteit Leiden



*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde geachte  
toehoorders,*

## **Verleden**

De urologie is 100 jaar terug ontstaan als een nieuw specialisme uit de Heelkunde en Dermatologie op 14 maart 1908. Ik wil even stilstaan bij de geschiedenis van de urologie, die volgens een citaat van professor Mart van Lieburg 'vaak ten onrechte gebracht wordt als een geschiedenis van rondtrekkende steensnijders met een hoog geromantiseerd schelmengehalte'. Mijn beweegreden is te lezen in de opening van het jubileumboek '100 jaar Nederlandse Vereniging voor Urologie': "*Als de dag van gisteren geen betekenis had, zou het morgen niet meer van belang zijn wat wij vandaag doen*". Het is een fraai boekwerk van 352 pagina's over 100 jaar Urologie in Nederland, maar het echte wetenschappelijke werk is geleverd in de 78 pagina's tellende bijlage met als titel 'De urologie als protospecialisme'<sup>1</sup> geschreven door professor Mart van Lieburg, hoogleraar Medische Geschiedenis te Rotterdam en Groningen. Deze bijlage omspannt de periode van 1552-1908. Voor zijn zeer gedetailleerde werk heeft Van Lieburg meer dan 280 artikelen van vóór 1908 doorgenomen en hij scheidt een geheel ander beeld van steensnijders en daarmee van de urologie en de eerste beoefenaren van dit specialisme vóór 1908. In zijn bijdrage maakt hij korte metten met het heersende beeld van de rondreizende charlatan. Dit beeld blijkt vooral gebaseerd te zijn op een populaire verhandeling geschreven door Van Andel uit 1941 met als titel *Chirurgijns, vrije meesters, beunhazen en kwakzalvers*, 'De chirurgijns-gilden en de praktijk der heelkunde' in de periode 1400-1800. Mart van Lieburg schetst op basis van zijn meticulous uitgevoerde studie juist het beeld van een streng door stadsbesturen gereguleerd beroep van steensnijders. Een proeve van bekwaamheid ten overstaan van overliden of proefmeesters van het chirurgijns-gilde was een eerste vereiste. Na deze toestemming oefende de operateur een beroep uit met een voor die tijd meer dan normale vergoeding voor verrichte diensten. De

oudste stedelijke ordonnantie betreffende een chirurgijns-gilde, waarin expliciet sprake is van de steensnijder als protospecialist, verscheen op 4 mei 1552 te Amsterdam.

## **Heden**

Natuurlijk omvat de urologie een veel breder vakgebied dan alleen de behandeling van stenen. De Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft vijf aandachtsgebieden benoemd, te weten de oncologische urologie, de andrologische urologie, de kinderurologie, de minimaal invasieve urologie en functionele urologie. In het LUMC zijn vier van de vijf aandachtsgebieden vertegenwoordigd, de kinderurologie is de uitzondering. In goed overleg met onze collegae in het Diaconessenhuis te Leiden is dit aandachtsgebied daar ondergebracht. Zoals ik u al verteld heb, hecht ik veel waarde aan de geschiedenis, maar uiteindelijk sta ik hier niet om het verleden te vieren, maar om met u mijn visie op het heden en de toekomst van de urologie, in het bijzonder de toekomst van de urologie in het LUMC, te delen. Voor het heden zal ik dit doen aan de hand van de vier genoemde aandachtsgebieden, ter vereenvoudiging verenigd in twee speerpunten te weten functionele urologie en oncologische urologie.

Ik zal deze speerpunten verder toelichten, te beginnen met de functionele urologie. De functionele urologie beschrijft de normale en de gestoorde functie van de urinewegen. Tegenwoordig hoort daar ook de functie van de bekkenbodempomp nadrukkelijk bij. Ik heb met de functionele urologie voor het eerst kennis gemaakt als arts niet in opleiding in de urologie in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft en was hier danig van onder de indruk. Het eerste contact met de soms moeilijk afgrensbare symptoomcomplexen, ruim interpreteerbare onderzoeken en de diversiteit aan therapieën, maakte het eigen maken van de materie niet eenvoudig.

Mede door het opstellen van definities en voorwaarden door de International Continence Society (ICS), waar onderzoek in de functionele urologie zoals urodynamica, het functieonder-

zoek van de blaas, aan moet voldoen, zijn de afgelopen decennia de kwaliteit van de diagnostiek, de selectie van patiënten voor behandeling en daarmee de kwaliteit van behandeling, duidelijk verbeterd.

Essentieel voor onderzoek is inzicht, begrip van complexe mechanismen en het open staan voor ideeën. Maar soms kan het negeren van bestaande opvattingen en conventies leiden tot nieuwe concepten. Het besef dat de blaas, endeldarm en interne geslachtsorganen integraal onderdeel van de bekkenbodem zijn, hoe voor de hand liggend dat nu mag lijken, heeft voor deze nieuwe inzichten gezorgd. Stoornissen van de blaasfunctie worden nu geanalyseerd in het licht van dit besef, en de functie van de geslachtsorganen en stoelgang worden daarbij nadrukkelijk betrokken. Dit heeft weer geleid tot nieuwe impulsen voor bekkenbodemonderzoek.

4 In Leiden hebben deze impulsen een aanzet gegeven tot het formuleren van goed gestructureerde en gevalideerde vragenlijsten. Vragenlijsten die juist die vragen bevatten die zowel de functie van de urinewegen, het darmstelsel als de seksualiteit kunnen inventariseren.

Deze veranderde visie op de functie van de bekkenbodem en betrokken organen heeft ook geleid tot hernieuwd onderzoek van de anatomie vanuit dit veranderde blikveld en een aanzet gegeven methoden te ontwikkelen om de bekkenbodemfunctie meer betrouwbaar en reproduceerbaar te kunnen beoordelen.

In Leiden is een eerste aanzet tot het onderzoek van de anatomie van de bekkenbodem gegeven door professor Piet Donker. Na zijn emeritaat in 1979 heeft hij begin 80-er jaren in het Anatomisch Laboratorium te Leiden bij foeten de innervatie van de bekkenbodem en geslachtsorganen bestudeerd. Het belang van zijn onderzoek voor het totstandkomen van de open zenuwsparende radicale prostatectomie, het verwijderen van de prostaat vanwege prostaatkanker, is onlangs uitgebreid beschreven in het Journal of Urology door professor Patrick

Walsh. Patrick Walsh was hoogleraar van het James Buchanan Brady Institute of Urology van het Johns Hopkins te Baltimore in de Verenigde Staten en is inmiddels met emeritaat. De tekeningen die voor de originele publicatie in het Journal of Urology gebruikt waren, werden als verloren beschouwd. Vorig jaar zijn wij dankzij de zoon van professor Donker toch weer in het bezit gekomen van deze tekeningen van het mannelijk bekken. Zij werden teruggevonden achter een kast tijdens de verhuizing van de weduwe van professor Donker.

Wat minder bekend is, is dat professor Donker op dezelfde wijze met een groot oog voor detail de innervatie van de bekkenbodem en interne geslachtsorganen van de vrouw in kaart heeft gebracht. De chirurgische anatomie van de innervatie in het vrouwelijke bekken was in de 80-er jaren niet goed bekend. De tot dan onbekende tekeningen van het vrouwelijk bekken werden gevonden bij het uitruimen van het oude anatomisch laboratorium. Deze prachtige tekeningen zijn in 2008 afgedrukt in het jubileumboek van de Nederlandse Vereniging voor Urologie.

Een andere belangrijke aanzet tot nieuwe inzichten in het functioneren van het kleine bekken is gegeven door de inbreng van de helaas te jong gestorven chirurg Hans Delemarre, proctologisch chirurg in hart en nieren, met een grote belangstelling voor de urologie. Op zijn beurt heeft hij Petra Voorham voor de bekkenbodem geïnteresseerd, indertijd werkzaam als fysiotherapeute in haar eigen praktijk. Door de synergie in het toen net opgerichte Bekkenbodemcentrum, met als hoofd professor Guus Lycklama à Nijeholt, is dit onderzoek in een versnelling geraakt. Petra is thans een gepromoveerd bekkentherapeute.

Uiteindelijk hebben deze ontwikkelingen geleid tot het totstandkomen van een vragenlijst voor bekkenbodemproblemen, de Pelvic Floor Inventories Leiden kortweg PeLFIs, die zowel in het Nederlands als het Engels gevalideerd is. Met deze vragenlijst is het mogelijk het bekkenbodemonderzoek in het LUMC en daarbuiten gestructureerd te verrichten, met aandacht voor alle genoemde facetten.

Een ander gevolg van deze ontwikkelingen is de Multiple Array Probe Leiden kortweg MAPLe, een nieuwe probe met als doel de bekkenbodempunctie beter in kaart te brengen. Tot nu toe vindt dit onderzoek van de bekkenbodem plaats door bekken-therapeuten met commercieel verkrijgbare probes. Een probe is een soort kunststof staaf met metalen ringen of platen, die inwendig anaal of vaginaal de elektrische activiteit van de bekkenbodempunctie registreert. Met behulp van deze registratie kan de functie van de bekkenbodem beoordeeld worden. De ratio voor de vorm, de samenstelling, de werking en grootte van deze probes en de door de fabrikant aangegeven 'normaalwaarden' is niet te achterhalen. Een extra probleem is dat de vermelde grenswaarden van normaal versus abnormaal veelal ontleend zijn aan patiënten. Kortom: de normaalwaarden bij mannen en vrouwen zonder klachten zijn grotendeels onbekend, goede referentiewaarden ontbreken! De afdeling Urologie in Leiden heeft, mede door een stuk huisvlijt van ondergetekende en inzet van onze technicus Theo Ouwerkerk, een nieuwe probe ontwikkeld, die qua vorm en grootte mannen en vrouwen ontziet, en door zijn samenstelling een veelheid aan informatie levert. Voor deze probe loopt een patentaanvraag.

Momenteel wordt met de MAPLe onderzoek verricht bij vrijwilligers zonder klachten met als doel normaalwaarden te bepalen voor de diverse groepen: mannen, vrouwen pre- en postmenopausaal, zonder zwangerschappen en na bevallingen, in totaal 250 personen. Om de gemeten waarden van de probe voor de onderzoeker of behandelaar goed te kunnen verwerken en weer te geven, zijn ook goede hardware en software essentieel. In een samenwerkingsverband met de Technische Universiteit van Delft worden deze ontwikkeld. Recent is voor dit onderzoek met de MAPLe voor de ontwikkeling van de benodigde hardware en software om de metingen te kunnen interpreteren een Netherlands Genomics Initiative (NGI) Pre-seed Grant verworven. Ik hoop, dat de MAPLe en bijbehorende apparatuur met software de diagnostiek van de bekkenbodem zal verfijnen en dat wij daarmee in staat zullen zijn een efficiënter behandelplan op te stellen.

Zoals gezegd: nieuwe inzichten vragen soms om een herbezinning van bekend veronderstelde feiten. Dit heeft opnieuw geresulteerd in onderzoek van de anatomie en fysiologie van de bekkenbodem, maar nu vooral onderzoek naar de zenuwbanen van de geslachtsorganen bij de vrouw in relatie tot de urinewegen. Bij de vrouw bestaan meerdere ingrepen voor het herstel van de continentie. Daarnaast worden ook andere ingrepen verricht in het kleine bekken. De invloed van diverse ingrepen op de zenuwvoorziening voor de bekkenbodempunctie, maar ook de consequenties voor de seksualiteit van de vrouw zijn momenteel de focus van onderzoek verricht door Henk Elzevier en Milou Bekker. Henk Elzevier is in 2002 in onze staf gekomen als uroloog en is inmiddels ook geregistreerd seksuoloog.

Met de hierboven geschetste recente ontwikkelingen hopen wij in Leiden een bijdrage te kunnen leveren aan het onderzoek in de functionele urologie en de invloed van ingrepen in en rond de bekkenbodem op de seksualiteit van de vrouw.

Na deze toelichting op ons eerste speerpunt kom ik nu toe aan het tweede speerpunt in Leiden, de oncologische urologie. Ter vereenvoudiging bespreek ik de aandachtsgebieden van de urologische oncologie en minimaal invasieve urologie samen. Door de toename van de gemiddelde leeftijd van de bevolking en verbeterde diagnostiek is de laatste decennia het aantal mannen dat jaarlijks met prostaatkanker wordt gediagnosticeerd, sterk toegenomen. In 2008 bedroeg dit aantal 9.559 en prostaatkanker is daarmee de meest frequent gediagnosticeerde kanker bij de man. Deze ontwikkeling in de oncologie is in Leiden grotendeels samengevallen met het verder differentiëren van de minimaal invasieve urologie, de laparoscopie.

Na een voorzichtige start in 1997 heeft de laparoscopie in Leiden door de komst van Rob Bevers in 2001 een grote vlucht genomen en wordt nu een derde van alle operaties minimaal invasief verricht. Dit heeft vooral voor de kwaliteit van zorg van de patiënten positieve gevolgen gehad. Te noemen zijn een kortere opnameduur en beduidend minder bloedverlies gedu-

rende de ingreep; verder is in het geval van de laparoscopische radicale prostatectomie de noodzaak voor de aanwezigheid van een verblijfskatheter na de operatie veel korter geworden. Thans blijft de verblijfskatheter 7 dagen aanwezig in plaats van 14 dagen na een open prostatectomie.

De laparoscopie heeft echter de grootste impact op het herstel van de mobiliteit van de patiënt in het ziekenhuis gedurende het verblijf op de afdeling en na ontslag. In het afscheidscollage van professor Donker<sup>2</sup> in 1979 met als titel 'Over kostenbeheersing in de klinische geneeskunde' wordt gemeld dat het verblijf op de afdeling urologie voor prostaatingrepen gemiddeld 20 dagen bedroeg, waarvan 5 dagen preoperatief. Hier voegt hij aan toe dat dit circa 5 dagen korter is dan in 1970! De opnameduur voor een open radicale prostatectomie was in de 90-er jaren al afgenomen naar 5 dagen en momenteel bedraagt dit in het LUMC voor de laparoscopische radicale prostatectomie gemiddeld 2 dagen. De meeste patiënten worden binnen 36 uur ontslagen en zijn in staat in korte tijd hun werkzaamheden te hervatten. Uiteindelijk is de opnameduur op de afdeling urologie voor alle ingrepen door een betere voorbereiding, grotendeels nuchtere opnamen ofwel 'dag van ingreep is dag van opname' en de veranderde operatietechnieken zoals de laparoscopie, afgenomen van gemiddeld 12 dagen in 1977, naar 4 dagen op dit moment.

In principe worden nu alle radicale prostatectomieën laparoscopisch verricht, evenals de radicale nefrectomieën (verwijdering van de nier vanwege niertumoren), de partiële ofwel niersparende nefrectomieën voor niertumoren kleiner dan 4 cm en de ureteronefrectomieën (de verwijdering van de urineleider en nier vanwege nierbekkentumoren).

Daarnaast speelt de laparoscopie ook een grote rol voor goedaardige aandoeningen van de nier, zoals voor de pyeloureterale overgangsstenose, een aangeboren vernauwing van de overgang van het nierbekken naar de urineleider. De urineleider wordt na het verwijderen van de vernauwing opnieuw

ingehecht in het nierbekken. Onze afdeling heeft van deze relatief zeldzame aangeboren aandoening in enkele jaren tijd de grootste groep van patiënten door één operateur behandeld, te weten Rob Bevers, in één centrum in Nederland opgebouwd. De teller staat momenteel bijna op 200.

Uiteraard worden nog niet alle oncologische aandoeningen door middel van laparoscopie geopereerd. Vooral nog wordt voor invasief groeiende blaastumoren een open radicale cystectomie ofwel het verwijderen van de blaas, verricht met een vorm van urineafleiding. Het is een kwestie van tijd dat ook deze ingreep in Leiden met behulp van laparoscopie verricht zal worden. Ook de echt grote niertumoren worden open benaderd, zeker als de vena cava, dat is de holle ader, betrokken is in het proces. Bij zulke ingrijpende operaties, die met veel bloedverlies gepaard kunnen gaan, maken we graag gebruik van de kennis en kunde van onze oncologisch chirurgen, professor Rob Tollenaar en Henk Hartgrink. Het blijft spannende chirurgie.

Sprekend over de oncologie mag een ander samenwerkingsverband zeker niet onvermeld blijven. Al vele jaren werken wij uitstekend samen met de afdeling Radiotherapie. Sinds 2001 wordt de brachytherapie van de prostaat, het implanteren van radioactieve jodiumzaden vanwege prostaatkanker, gezamenlijk verricht met de radiotherapeuten Stijn Krol en Astrid Scholten. Gezamenlijk hebben wij besloten tot een uitbreiding van deze samenwerking met als doel het optimaliseren van de zorg rond prostaatkanker. De eerste stappen zijn al gezet en ik verheug mij op het verder uitwerken van deze initiatieven samen met professor Corrie Marijnen van de afdeling Radiotherapie. Een ander samenwerkingsverband kan ik in deze context ook niet onvermeld laten, namelijk dat met de afdeling Medische Oncologie van professor Hans Nortier. Tientallen jaren bestaat al een multidisciplinair overleg van de afdelingen Medische Oncologie, Radiotherapie en Urologie. Daarnaast heeft de afdeling urologie in de persoon van professor Susan Osanto van de afdeling Medische Oncologie al decennia een

vraagbaak voor de behandeling van nier- en teelbaltumoren. Door de komst van de chemotherapie bij prostaatkanker is deze samenwerking verder verbreed. Momenteel delen we gemeenschappelijk onderzoek en ik hoop dat we dit in de toekomst verder kunnen uitbreiden.

Ik zou nog vele andere ingrepen, vaak ook minimaal invasieve ingrepen, kunnen schetsen zoals de laserbehandeling van stenen in de urinewegen, maar ik wilde vooral de veranderingen beschrijven die bij ons de grootste invloed hebben gehad op de dagelijkse praktijk. Ik heb zeker niet naar volledigheid gestreefd.

Wellicht mist u in de opsomming van de minimaal invasieve chirurgie de robotica, de operatierobot. Een prachtig staaltje van menselijk kunnen en hedendaagse techniek, krachtig op de markt gezet door wervende commerciële technieken, ‘toys for boys’. Een ergonomische aanwinst voor de operateur, helaas niet voor medewerkers aan de operatietafel. Het is opvallend dat juist in een tijd van financiële beperkingen, met de sterke nadruk op ‘evidence-based medicine’, een dergelijk duur apparaat, met kosten van aanschaf van circa € 2 miljoen plus 10% van deze aanschafwaarde aan onderhoudskosten per jaar, zo kritiekloos invoering heeft gevonden. Tot nu toe is er in de literatuur geen bewijs voorhanden dat de inzet van dit magnifieke apparaat, een wezenlijke bijdrage heeft geleverd aan betere resultaten van de operatie. Ik denk dan aan bewijs dat door het gebruik van de robot meer snijvlakken vrij zijn van tumor ofwel betere resultaten behaald worden na operatie voor de continuïteit of een beter behoud van de erectie na de ingreep. Het vernietigende rapport van de Inspectie Gezondheidszorg over de introductie van de operatierobot in Nederlandse centra is dan ook goed te begrijpen.<sup>3</sup> Overigens, de beperkende factor bij het gebruik van deze operatierobot is de facto niet het apparaat zelf, maar de operateur: de man of vrouw aan de “knoppen”.

Resteert een duur stuk techniek met een ongekende waarde voor public relations, waar patiënten en beleidmakers een blind vertrouwen in hebben, zonder enige bewezen toegevoeg-

de waarde voor de patiënt en een onzekere kostenfactor. In het LUMC hebben wij samen met onze collegae bewust afgezien van de aanschaf van deze operatierobot.

Robotica heeft samen met beeldvorming en verbeterd instrumentarium ongetwijfeld de toekomst, maar er is nog een weg te gaan.

### **Toekomst**

Van de robotica kom ik vanzelf op de toekomst, parafraserend op Bomans als het verleden gezien door het heden. Ik denk echter dat dit niet helemaal opgaat. Uiteraard komen oude technieken terug, de bekende oude wijn in nieuwe zakken, zo ook in de geneeskunde.

Toch is ons vak, vooral de urologische oncologie, fundamenteel aan het veranderen. Ik doel dan op de toename van kennis van basale mechanismen, die ten grondslag liggen aan het ontstaan van ziekten. Langzamerhand worden de processen op cellulair niveau ontrafeld en begrijpen we beter hoe cellen en organen normaal functioneren, maar ook hoe ze ontregeld raken door ziekteprocessen als infecties en tumoren. De kennis van deze processen maakt het mogelijk om in te grijpen in de cel, met stoffen die sprekend lijken op bijvoorbeeld natuurlijk voorkomende signaaleiwitten of stukjes RNA die processen in de cel reguleren. Een andere strategie is de plek waar deze signaaleiwitten aan binden, receptoren genaamd, in de cel te blokkeren en daarmee te voorkomen dat het signaal aankomt. Op deze manier zijn we in het laboratorium in staat de processen van de cel te activeren of juist te blokkeren.

Gedurende deze activiteiten in tumoren komen stoffen, die daar normaliter niet gevonden worden of slechts in geringe hoeveelheden, vrij in de bloedsomloop. Het aantonen van deze verbindingen, ook wel ‘biomarkers’ genaamd, stelt ons in staat eerder ziekten op het spoor te komen en soms om de agressiviteit van het proces, en daarmee het beloop, te voorspellen. Tal van deze markers bevinden zich voor de urologie in de testfase, met name voor prostaat- en blaastumoren.



Door de komst in 2003 van Gabri van der Pluijm, onze senior researcher, is onze afdeling in het veld van dit basaal wetenschappelijke onderzoek geïntroduceerd. Aanvankelijk was zijn onderzoek geconcentreerd op mechanismen die het uitzaaien van prostaatkankercellen mogelijk maken. Gabri kon daarvoor gebruik maken van zijn kennis opgedaan bij het onderzoek naar de mechanismen bij borstkanker, waaraan hij op de afdeling Endocrinologie gewerkt heeft. Langzamerhand is het zwaartepunt verplaatst van onderzoek naar het mechanisme van uitzaaien, naar dat van de tumorstamcellen bij prostaatkanker. Net als bij andere tumoren is bij prostaatkanker de aanwezigheid van tumorstamcellen aangetoond. Deze in de tumor relatief zeldzaam voorkomende tumorstamcellen hebben unieke eigenschappen, waardoor vooral deze pluripotente cellen de oorzaak zijn van het uiteindelijk falen van de behandeling. In prostaatkanker is het overgrote deel van de tumorcellen een dochtercel van deze tumorstamcel, maar met beperkte mogelijkheden tot delen en beperkte overleving. Bij de behandeling van prostaatkanker worden juist de nakomelingen van de tumorstamcellen vernietigd, maar de tumorstamcellen ontspringen vaak de dans. De tumorstamcellen zijn vaak ongevoelig voor de behandelingen waar prostaatkanker op het eerste gezicht zo goed op reageert, zoals de behandeling met hormonen of chemotherapie. De huidige behandelingen zijn dan veelal een uitstel, maar geen afstel van overlijden door prostaatkanker. Het verkrijgen van inzicht in de processen die deze tumorstamcellen maken tot wat zij zijn, is dan ook cruciaal om tot een effectieve behandeling te komen, namelijk het vernietigen van deze tumorstamcellen.

Door de inzet van Gabri en zijn team is onze afdeling betrokken bij een netwerk van internationaal gerenommeerde instituten, die in Europese studies met de focus op basaal wetenschappelijk onderzoek naar prostaatkanker een bijdrage leveren. In deze netwerken wordt de kennis die in de diverse Europese centra vaak al voorhanden is, gebundeld en onnodige doublures van onderzoek voorkomen. Deze en andere studies leveren langzamerhand resultaten op die het mogelijk

maken het opsporen en de behandeling van prostaatkanker te verbeteren.

Wereldwijd heeft de kennisvermeerdering over kanker een stroom aan nieuwe medicijnen op gang gebracht. Ik bedoel dan de kennis over de carcinogenese ofwel het proces hoe kanker ontstaat en de veranderingen die tumorcellen ondergaan, waardoor uitzaaien mogelijk wordt. Van recentere datum is het onderzoek over de interactie tussen tumorcellen en stroma, het bind- en steunweefsel van organen waar tumoren in ontstaan of naartoe uitzaaien. Het blijkt dat niet alleen de processen in de tumorcellen en tumorstamcellen van belang zijn voor de groei van een tumor, maar ook hoe het omgevende normale weefsel in het orgaan van oorsprong en de weefsels waar de tumoren naar uitzaaien op de tumorcellen reageren. De identificatie van de aangrijpingspunten en de werkzame stoffen die daarbij betrokken zijn, staat centraal in het onderzoek.

Moderne behandelingen vloeien voort uit dergelijk onderzoek en worden aangeduid met de naam ‘targeted therapies’ ofwel doelgerichte behandelingen. De meeste behandelingen waren tot nu toe breed gericht, als jagen met een schot hagel, en treffen daarmee de tumorcellen, maar ook de gezonde weefsels. De nieuwere behandelingen zijn een poging om met een ‘smart bullet’ of ‘smart bomb’ de tumorcellen gericht te raken en gezond weefsel te sparen. De tumorcellen worden dan ook geraakt in een of meerdere voor hun overleving essentiële processen. U merkt dat de terminologie nogal raakt aan militaire oorlogsvoering, maar in feite is de parallel dan ook heel sterk. Oorlogsvoering op cellulair niveau met als doel maximaal effect op de tumorcel en het beperken van de ‘collateral damage’ ofwel sparen van het gezonde weefsel in casu de patiënt. Deze ‘targeted therapies’ worden in de meeste gevallen uitgevoerd met behulp van antilichamen en ‘smart molecules’, veelal te herkennen aan interessante namen eindigend op -mab, wat staat voor monoclonal antibody, of -nib, wat staat voor inhibitor ofwel remmer. In het eerste geval is sprake van een antilichaam dat gericht is tegen een specifieke receptor, het

aangrijpingspunt van een signaaleiwit voor een cruciaal proces in de tumorcel, in het tweede geval is het veelal een klein molecuul dat de werking van een signaaleiwit blokkeert door zich aan een specifieke receptor te binden. Het signaaleiwit, dat een bepaald proces in de tumorcel regelt, is aanwezig, maar kan zijn functie niet meer uitoefenen. Een voorbeeld van de behandeling met dergelijk stoffen als antilichamen of remmers zijn de zogenaamde angiogeneseremmers. Een tumor heeft om te groeien voeding en zuurstof nodig en de tumor stimuleert met specifieke signaaleiwitten daarom de aanleg van bloedvaten. Door deze vaatgroei te remmen met behulp van bijvoorbeeld blokkerende antilichamen, kan de tumor niet goed groeien of gaat zelfs voor een deel te gronde.

Ik kan in dit korte tijdsbestek slechts een relatief simpel beeld van dit ingewikkelde veld schetsen. Naast de beschreven 'targeted therapies' kunnen nog veel meer andere wegen bewandeld worden, zoals vaccinatie met vectoren: virussen die gebruikt worden om kleine stukjes DNA of RNA in de kanker te brengen. Deze stukjes DNA zorgen voor de productie van eiwitten die de voor de tumorcel essentiële processen tot staan kunnen brengen of juist een cascade op gang brengen die tot de celdood van de tumorcel leidt. Kortom, ook hier zijn er meerdere wegen die naar Rome leiden.

Maar we zijn er nog lang niet. De huidige behandelingen zijn nog niet voldoende effectief en/of hebben soms flinke bijwerkingen. Geleidelijk aan zullen we door toename van onze kennis over de kanker en de verdere ontwikkeling van antilichamen en 'smart molecules' beter in staat zijn om tumorcellen selectief te vernietigen. De behandeling vindt plaats en zal plaatsvinden in combinatie met al bekende therapieën zoals chemotherapie, bestraling en chirurgie en met behulp van 'biomarkers'. Verder worden ook combinaties van 'targeted therapies' getest. Als de bijwerkingen acceptabel worden en, niet onbelangrijk, de daaraan verbonden kosten, dan zullen de tot nu toe dodelijk verlopende tumoren meer en meer gaan verlopen als chronische ziekten. Uiteindelijk zal de doelstelling

zijn om tumoren tot curabele aandoeningen te maken en de behandeling tot maatwerk voor iedere patiënt: 'personalized care'. Daarmee zal mijns inziens de aandacht van het basale onderzoek langzamerhand verschuiven van curatie naar detectie en preventie van aandoeningen. Een prettig vooruitzicht, vandaag nog een utopie, maar wellicht de werkelijkheid van morgen.

Deze ontwikkelingen in de behandeling van tumoren, maar ook van andere goedaardige aandoeningen zullen ook van de uroloog van morgen een andere instelling vragen en wellicht een vakinhoudelijke herbezinning. Ik denk niet dat het mes ooit helemaal opgeborgen zal worden, maar de impact van de 'targeted therapy' met immunotherapie en met 'smart molecules' zal niet ongemerkt aan ons voorbijtrekken. Nu al worden we geconfronteerd met een steeds groter aanbod van deze nieuwe behandelingen. In het LUMC werken wij al vele jaren goed samen met de afdelingen Radiotherapie en Medische Oncologie, beide verenigd in de afdeling Klinische Oncologie. Ik verwacht dat deze samenwerking gezien het hierboven geschetste alleen maar inniger zal worden.

Na de beschreven positieve ontwikkelingen, wil ik u in het laatste deel van mijn oratie enkele van de negatievere ontwikkelingen in de gezondheidszorg niet onthouden. De kosten van de gezondheidszorg staan momenteel in het centrum van de belangstelling. Dat is niet nieuw, professor Donker sprak daar al over in zijn nog steeds goed leesbare afscheidsrede in 1979. De problemen zijn niet anders, wel de getallen. We worden in de gezondheidszorg jaarlijks geconfronteerd met oplopende kosten, maar nu in een economisch labielere tijd. Een deel van deze kosten wordt bijvoorbeeld veroorzaakt door nieuwe geneesmiddelen zoals 'targeted therapies'. De cruciale vraag is hoe hoog de kosten voor het in standhouden van de gezondheid van een individu mogen zijn. Daar is al veel over gezegd, maar de uiteindelijke beslissing ligt niet bij huisartsen of specialisten maar moet door beleidsmakers genomen worden. Minstens zo belangrijk is het communiceren door beleidsmakers zelf

over gemaakte keuzes naar het publiek. Zo kan voorkomen worden dat discussies over deze keuzes op de verkeerde plek en op het verkeerde moment gevoerd worden, namelijk in de spreekkamers. Dit gebeurt helaas maar al te vaak. De huisarts of specialist, die gedwongen wordt aan een meestal geagiteerde patiënt het ook voor hem of haar soms ondoorzichtige beleid over te brengen.

Een andere zorg is het niet aflatende gedreun van de hamer van de overheid op het aambeeld van huisartsen en specialisten. Of het nu gaat om het opstellen van kwaliteitsindicatoren in de gezondheidszorg of om de introductie van de marktwerking in de gezondheidszorg, al deze zaken worden vooral gekenmerkt door een overheid die met haastige, ondoordachte beslissingen een snel politiek gewin wil behalen, koste wat het kost. In dit kader past ook het invoeren van het elektronisch patiëntendossier of de strijd over de inkomens van de vrijgevestigde specialisten.

Na de derde dinsdag in september zijn al enkele van de averechtse gevolgen van het invoeren van de marktwerking in de gezondheidszorg duidelijk geworden. Opnieuw zullen de basispremie voor de zorgverzekering en het eigen risico van de patiënt worden verhoogd, het basispakket verder versmald en de ziekenhuizen en specialisten flink gekort. De vraag is wie hier nu uiteindelijk echt beter van wordt.

Bij herhaling worden huisartsen en specialisten afgeschilderd als gewetenloze 'graaiers', die onder de maat presteren. Dit is niet alleen zinloos, maar doet deze beroepsbeoefenaren geen recht. Ook voordat de politiek zich zo intensief met de huisartsen en specialisten inliet, werkten deze beroepsgroepen allang aan zaken als verbetering van kwaliteit van de zorg, het opstellen van protocollen, het doelmatiger verrichten van zorg, etc. Het verantwoordelijkheidsgevoel is doorgaans groot. Natuurlijk, ook artsen moeten verantwoording afleggen voor hun medisch en financieel handelen, maar de huidige door de politiek ingeslagen weg is een weg van confrontatie en daarmee per definitie contraproductief.

Ook de rol van de media in deze escalatie mag niet onvermeld blijven. Persberichten van beleidsmakers worden regelmatig kritiekloos overgenomen, zonder controle op de juistheid van cijfers of verificatie via andere bronnen. Hiermee wordt het spanningsveld alleen maar verder vergroot. Snelle koppen zijn blijkbaar belangrijker dan objectiviteit van het nieuws. Het vraagt moed van de overheid om deze benadering van huisartsen en specialisten, die tot niets leidt, te doorbreken. We zijn nu eenmaal tot elkaar veroordeeld en zullen het gemeenschappelijk moeten oplossen. Volgens mij kan alleen door gemeenschappelijke inspanning van overheid en beroepsbeoefenaren, met wederzijds respect en begrip voor de te nemen besluiten, een verantwoord financieel beleid voor de gezondheidszorg geformuleerd worden, met behoud van de kwaliteit.

Tenslotte kom ik terug op de eerder geschetste ontwikkelingen in de urologie. Of de urologie op termijn zal verdwijnen of evolueren naar een nieuw specialisme, eventueel samen met andere specialismen, kan ik niet voorspellen. De huidige specialismen zijn immers de weerslag van vele eeuwen aan ontwikkelingen. Ik zie deze veranderingen in ons vakgebied niet met vrees tegemoet, maar zie eerder een nieuwe dimensie ontstaan, kaarten die opnieuw geschud worden en houd daarbij voor ogen wat een oudere en wijze leermeester mij regelmatig voorhield: "je moet je niet laten regeren door je angsten, maar gebruik maken van je kansen".

Uiteindelijk is het doel van al deze ontwikkelingen dat zij tot voordeel van onze patiënten gebruikt kunnen worden. Zij zijn en zullen in de geneeskunde altijd 'the center of our universe' blijven met de aloude opdacht van Hippocrates 'primum non nocere': in de eerste plaats niet schaden!

Dames en heren, aan het einde van mijn rede wil ik graag nog enige woorden van dank uitspreken.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, leden van de Raad van

Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum: Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen dat u mij met deze benoeming toont.

Dan mijn opleider en voorganger, hooggeleerde Zwartendijk, beste Jaap. We zijn begonnen in een leermeester-gezelverhouding. Daarna hebben we vele jaren samengewerkt in de staf in een verstandhouding die ik bijzonder gewaardeerd heb. Hiervoor en voor de steun die je hebt verleend op de weg naar mijn benoeming, wil ik je danken.

Medewerkers van de vakgroep en de afdeling Urologie, artsen, verpleegkundigen, administratieve en technische medewerkers, door jullie sterke betrokkenheid is veel mogelijk. Ik weet dat ik op jullie kan rekenen en het is een voorrecht met jullie te mogen werken.

Dames en heren medisch studenten. Wie in deze tijden van zwaar weer voor de gezondheidszorg, gisteren nog gekenmerkt door absoluut vertrouwen, heden maar al te vaak geteisterd door absoluut wantrouwen, toch durft te kiezen voor de medische studie, heeft moed. Zet de tendentieuze beeldvorming van u af en u maakt zich een prachtig beroep eigen.

Lieve kinderen: ik ben blij, dat wij samen deze speciale dag kunnen vieren. Yvette en Arjan, voor jullie is het werkzame leven al begonnen, Caspar en Marlous jullie hebben nog even de tijd. Geloof in je zelf, investeer in je medemens en de wereld staat voor jullie open.

Lieve Trees, het is op deze plek al zo vaak gezegd maar het is ook voor mij van toepassing: zonder jou zou ik hier niet hebben gestaan.

Geachte toehoorders: ik dank u dat u de moeite heeft genomen bij mijn oratie aanwezig te zijn. Deze blijk van vriendschap en belangstelling waardeer ik zeer. Ik heb gezegd.

## Referenties

- 1 De urologie als protospecialisme (Prof.dr.M.J. van Lieburg, maart 2008; 1552-1908)
- 2 P. Donker. *Over kostenbeheersing in de klinische geneeskunde* (21-09-1979)
- 3 Onvoldoende zorgvuldigheid bij introductie operatierobots (IGZ 03-05-2010)

## PROF.DR. R.C.M. PELGER



- 1982 Artsexamen Erasmus Universiteit Rotterdam
- 1982-1983 Reserve-eerste-luitenant-arts 41TKBAT, Bergen-Hohne (D)
- 1983-1986 Arts niet in opleiding to specialist afdeling Urologie, Reinier de Graafgasthuis, Delft
- 1986-1992 Opleiding Urologie te Leiden
- 1993-1999 Stafid afdeling Urologie Leids Universitair Medisch Centrum
- 1999-2009 Chef de Clinique Urologie Leids Universitair Medisch Centrum
- 2003 Promotie Universiteit Leiden. Titel proefschrift: "Prostate Cancer & The Skeleton"
- 2009-heden Plaatsvervangend opleider Urologie Leids Universitair Medisch Centrum
- 2009-heden Hoogleraar afdelingshoofd Urologie Leids Universitair Medisch Centrum

Na zijn specialisatie tot uroloog in 1992 richtte het wetenschappelijk onderzoek van Rob Pelger zich voornamelijk op het onderzoek van bisfosfonaten bij uitgezaaid prostaatkanker voor de behandeling van botpijn. Dit onderzoek heeft in 1996 geleid tot een ontwikkelingsgeneeskundig project om de effectiviteit van bisfosfonaten te vergelijken met Strontium voor de behandeling van botpijn door uitzaaiingen van prostaatkanker. Door KWF en EU projecten is hij vanaf 2003 betrokken bij basaal wetenschappelijk onderzoek naar het mechanisme van uitzaaiingen naar het bot bij prostaatkanker. Dit onderzoek concentreert zich tegenwoordig op tumorstamcellen en de interactie van stroma en tumorcellen. Daarnaast is hij actief in de Wetenschappelijke Commissie en Historisch Genootschap van de Nederlandse Vereniging voor Urologie en betrokken bij het opstellen van landelijke richtlijnen voor prostaatkanker en osteoporose. Tevens is hij actief betrokken bij het onderwijs voor coassistenten geneeskunde, de opleiding van artsen in opleiding tot specialist urologie en nascholingen voor urologen.



Universiteit Leiden