

Prof.dr. R. Willemze

# Tolerantie, zorg of zegen



Universiteit Leiden

# Tolerantie, zorg of zegen

Rede uitgesproken door

**Prof.dr. R. Willemze**

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de  
Inwendige Geneeskunde, i.h.b. de Klinische Hematologie  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 27 november 2009



**Universiteit Leiden**



Eindelijk is hij dan weer op weg naar huis; jarenlang oorlog voeren gaat je niet in je kouwe kleren zitten. Hoe zou zijn zoon er uit zien na zoveel jaar? En zijn jonge vrouw, zou zij hem trouw gebleven zijn? Shiva kan bijna niet wachten hen weer te zien. Voorbij de laatste bocht komt zijn huis in zicht. Hij stapt van zijn paard en sluipt naar de voordeur om hen te verrassen. Plotseling staat daar die jongeman. “Wat doet u hier; dit huis is niet voor iedereen vrij toegankelijk”. Shiva kreunt van teleurstelling want hij begrijpt meteen dat hij te maken heeft met een minnaar van zijn vrouw en ontsteekt in woede. Hij trekt zijn zwaard en hakt met één slag het hoofd van de jongeling af en gaat vervolgens rustig zijn eigen huis binnen. Daar treft hij zijn vrouw, Parvati, die oprecht dolblij blijkt te zijn dat hij na zoveel jaar teruggekomen is. Wie was dan die jongeling die ik net een kopje kleiner gemaakt heb? Wat, dat was je zoon, Ganesh. Wanhoop alom. Parvati scheurt haar kleren en barst in tranen uit. Shiva, doe er wat aan! Jawel, je mag dan wel almachtig zijn, maar dit gaat toch wel wat ver. Hij weet maar één oplossing te verzinnen; hij beveelt zijn bedienden om het hoofd af te hakken van het eerste het beste levende wezen dat zij tegen komen en mee terug te nemen. Het blijkt een olifant te zijn. Shiva bevestigt de olifantenkop op het levenloze lichaam van zijn zoon die dan weer tot leven komt en de geschiedenis zal ingaan als Ganesh, de god met het olifantenhoofd, de hindoe god van de wijsheid, de kennis en de wetenschap, en om die reden mijn lievelingsgod.

Wat leert ons deze mythe?

Ten eerste dat een perfecte match tussen donor en ontvanger niet noodzakelijk is om tolerantie te bereiken, ten tweede dat een juiste voorbehandeling van zowel ontvanger als donor onontbeerlijk is voor het welslagen van de transplantatie en ten derde dat het getransplanteerde orgaan tot een significante verbetering van zijn eigen functie kan leiden.

Tolerantie in een mens is een natuurlijk proces dat reactiviteit van afweercellen, lymfocyten, tegen eigen lichaamscellen probeert te voorkomen. Waar zij faalt, kunnen zogenaamde auto-immuunziekten ontstaan.

Tolerantievorming ten opzichte van eigen antigenen vindt plaats in de ontwikkelingsfase van de afweercellen, T- en B-lymfocyten, door educatie van de potentieel goede lymfocyten en destructie of inactivatie van de niet-gewenste autoreactieve lymfocyten (in thymus, beenmerg, lymfoïde organen en bloed).

Tolerantie in de context van een transplantatie is een status van “non-responsiveness” van het afweerapparaat van de ontvanger ten opzichte van alloantigenen van de donor en vice versa. Deze tolerantie is, net als tolerantie in de maatschappij, geen stabiele situatie, niet het vreedzaam of onverschillig naast elkaar leven; maar tolerantie impliceert voortdurende argwaan en ingehouden of afgeremde agressie tegenover een gemêleerde populatie, waarbij het evenwicht op elk moment verstoord kan worden. Tolerantie moet soms worden afgedwongen; bijvoorbeeld, in het geval van maatschappelijke tolerantie door het regiem van Tito in het voormalige Joegoslavië; of in geval van immunologische tolerantie door het gebruik van verschillende immunosuppressieve middelen bij de behandeling van auto-immuunziekten of om afstoting van een getransplanteerde nier of lever te voorkomen.

Tolerantie in de context van beenmergtransplantatie kan een zegen zijn maar ook een zorg. Zo is het niet-optreden van afstotingsziekte, Graft-versus-Host ziekte, een zegen, maar het toestaan van een recidief van de leukemie waarvoor die beenmergtransplantatie verricht werd, natuurlijk ongewenst. Immunologische tolerantie is dus niet alleen een nuttig fenomeen maar kan ook schadelijk uitpakken voor een individu; bijvoorbeeld wanneer kankercellen, bijvoorbeeld leukemiecellen, zonder merkbare tegenwerking van het eigen afweerapparaat kunnen uitgroeien tot de ziekte acute leukemie.

Leukemiecellen zijn cellen die ontstaan door ongewenste mutaties in een bloedcelvormende stamcel. Leukemiecellen ontwikkelen zich naast en ten koste van de normale bloedvormende cellen in het beenmerg. Ongeremde proliferatie van deze kwaadaardige cellen leidt uiteindelijk tot het verdringen van de normale bloedcelaanmaak in het beenmerg door leu-

kemiecellen, wat het karakteristieke ziektebeeld met bloedarmoede, infecties en bloedingneiging oplevert. Effectieve behandeling van acute leukemie ontstond pas na de tweede wereldoorlog, toen Farber en medewerkers in Boston met succes enkele kinderen met acute lymfatische leukemie met een antimetabool van foliumzuur behandelden. Andere antimetaboliëten zoals methotrexaat en 6-mercaptopurine bleken eveneens werkzaam tegen leukemie. In 1962 werd door Pinkel en medewerkers in het St Jude Children's Research Hospital het concept van "total therapy" geïntroduceerd. Dat bestond uit het kuursgewijs toedienen van deze nieuwe middelen, in combinatie met maatregelen om leukemie in het centraal zenuwstelsel te voorkomen of te behandelen. Dit concept leidde tot een doorbraak in de behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen. Minder gesmeerd ging het met acute myeloïde leukemie bij volwassenen. Pas eind zestiger jaren werd het cytostaticum cytosine arabinoside in de kliniek geïntroduceerd door Jim Holland en medewerkers.

Aangezien acute leukemie vrij zeldzaam is, 40-50 nieuwe patiënten per 1.000.000 inwoners per jaar, en vrijwel geen enkel hematologisch centrum voldoende leukemiepatiënten per jaar ziet om relevant klinisch onderzoek te doen, ontstonden in Europa en in de USA de studiegroepen, zoals de EORTC Leukemie en Lymfoom Groepen, de Britse MRC, de Italiaanse GIMEMA en de Nederlandse HOVON. Onder hun leiding werden gerandomiseerde klinische trials georganiseerd. Op het gebied van acute myeloïde leukemie bij volwassenen resulteerde dit in de loop van jaren in een verdubbeling van de overlevingskansen van patiënten onder de 60 jaar. Tegenwoordig bereikt 60% tot 80% van de volwassenen met acute leukemie met behulp van intensieve chemotherapiekuren een complete remissie, afhankelijk van leeftijd van de patiënt en het subtype acute leukemie. Zonder verdere behandeling zou het merendeel van die patiënten binnen enkele jaren een recidief van de ziekte krijgen en daar waarschijnlijk aan overlijden.

Beenmergtransplantatie wordt in een groot deel van Europa beschouwd als de behandeling van keuze om het recidiveren van leukemie te voorkomen.

In de negentiger jaren heeft de EORTC Leukemiegroep en GIMEMA in een gerandomiseerde trial, de AML-8 trial, aanmerkelijk gemaakt dat beenmergtransplantatie bij patiënten onder de 45 jaar met een acute myeloïde leukemie in complete remissie, meerwaarde heeft boven het niet-transplanteren.

We onderscheiden autologe en allogene beenmergtransplantatie, eigen stamcellen versus stamcellen van een donor. De donorstamcellen kunnen afkomstig zijn van een HLA-identieke broer of zus, een passende niet-verwante vrijwilliger of een navelstrengstamceltransplantaat.

In de AML-10 trial van de EORTC/GIMEMA en in enkele HOVON trials is aangetoond dat een transplantatie met stamcellen van een HLA-identieke familiedonor bij patiënten met een prognostisch slechte acute leukemie betere kansen biedt dan een autologe stamceltransplantatie. Deze winst is de resultante van minder leukemierecidieven en meer dodelijk verlopende complicaties na een allogene transplantatie dan na een autologe transplantatie, en wordt toegeschreven aan de activiteiten van de afweercellen, de T-lymfocyten, van de donor in het stamceltransplantaat. Het was al jaren bekend, o.a. door dierexperimenteel onderzoek van Van Bekkum en medewerkers in Rijswijk, dat het verwijderen van de T-lymfocyten uit het beenmergtransplantaat voorafgaand aan het toedienen ervan resulteert in minder Graft-versus-Host ziekte. Bij patiënten voorkomt verwijderen van die donor T-cellen uit het transplantaat eveneens Graft-versus-Host ziekte maar leidt tevens tot een hogere kans op een leukemierecidief na de transplantatie.

Meer bewijs dat donor T-cellen een antileukemisch effect kunnen uitoefenen, kwam van Kolb en medewerkers uit München. Zij toonden aan dat het toedienen van lymfocyten uit het bloed van de donor, aan patiënten met een leukemierecidief na transplantatie, resulteerde in een complete remissie in 20-80%

van de patiënten. De meeste patiënten met een chronische myeloïde leukemie reageerden gunstig op die donor lymfocyten infusie; bij acute leukemie kwam die gunstige response veel minder vaak voor. De prijs was hoog: Graft-versus-Host ziekte die ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit met zich mee bracht. De vraag waarom nieuwe donor T-cellen wel deze antileukemie activiteit hadden en T-cellen van de donor die na de transplantatie in de patiënt waren opgegroeid, niet, is intrigerend. Een verklaring zou kunnen zijn dat donor T-cellen die opgroeien in de patiënt een toleriserend selectieproces in die patiënt hebben ondergaan en de rechtstreeks van de donor verkregen T-cellen natuurlijk niet.

Bij een transplantatie met stamcellen van een HLA-identieke familiedonor is de weefseltypering, de combinatie van HLA-moleculen op het oppervlak van lichaamscellen, een soort persoonlijke streepjescode, van patiënt en donor hetzelfde. Die HLA-moleculen zijn de doelwitstructuren voor T-cellen en worden door eigen T-cellen herkend als “zelf”. Aangezien bij een HLA-identieke familiedonor transplantatie de HLA-typering van donor en patiënt per definitie hetzelfde is, zou je dus eigenlijk tolerantie van het afweerapparaat van donor en ontvanger ten opzichte van elkaar verwachten. Dat er toch vaak afstotingsverschijnselen optreden, betekent dat een ander mechanisme de activiteit van donor T-cellen tegen patiëntencellen moet verklaren.

Karakterisering van het humane genoom heeft o.a. opgeleverd dat er tussen HLA-identieke individuen veel minimale verschillen, single nucleotide polymorphisms, in genen blijken te bestaan die kunnen leiden tot aminozuur substituties in eiwitten. Deze aminozuren worden in de cellen omgezet in peptiden. Die peptiden worden vervolgens in de HLA-moleculen op het celoppervlak gepresenteerd aan de eigen T-cellen. Die eigen T-cellen besluiten of zij het peptide accepteren als “zelf” of verwerpen als “vreemd”. In het geval van een HLA-identieke familiedonor stamceltransplantatie betreft dit dus de donor T-cellen, die, ondanks een zelfde “streepjescode” als de patiënt, een dergelijk verschil in peptide als “vreemd” herken-

nen en daarom de patiëntencellen zullen proberen af te stoten; resultaat Graft-versus-Host ziekte.

De hoogleraren Els Goulmy en Jon van Rood hebben vanaf de zeventiger jaren een aantal van die peptiden, minor histocompatibiliteitsantigenen genaamd, ontdekt. Sommige peptiden worden door vrijwel alle kernhoudende cellen van het lichaam in de HLA-moleculen gepresenteerd aan T-cellen, andere peptiden zijn beperkt tot cellen die afkomstig zijn uit het beenmerg. Men noemt deze laatstgenoemde peptiden hematopoïese gerespecteerde minor antigenen.

Afhankelijk van het soort en aantal verschillen in peptiden tussen de HLA-identieke donor en de patiënt zullen donor T-cellen reageren tegen cellen van één of meerdere organen van de patiënt. Aangezien beenmerg ook een orgaan is en leukemie een ziekte van het beenmerg, kan die reactie dus ook tegen de leukemiecellen zijn gericht.

De T-cellen van de donor vormen dus een tweesnijdend zwaard.

Ongeveer 20 jaar geleden begonnen wij onder leiding van Fred Falkenburg in het Laboratorium voor Experimentele Hematologie een onderzoeksprogramma met het doel donor T-cellen met specifieke antileukemische activiteit te kweken. Die cellen zouden, wanneer zij toegediend zouden worden aan patiënten met een leukemierecidief na stamceltransplantatie, de leukemie moeten bestrijden zonder ernstige Graft-versus-Host ziekte te veroorzaken.

Ons toenmalige transplantatieprotocol waarin de T-cellen in het stamceltransplantaat met behulp van de monoklonale anti-CD52 antistof Campath uit het transplantaat zijn verwijderd, leidde zelden tot ernstige Graft-versus-Host ziekte. Daarom vormde het een uitstekend platform voor immunotherapie met gekweekte antileukemische T-cellen, mocht er een leukemierecidief optreden.

Begin negentiger jaren slaagden Laura Faber, en later Wim Smit, er voor het eerst in om T-lymfocyten met selectieve cytotoxie voor leukemische stamcellen in het laboratorium te genereren uit het bloed van de HLA-identieke familiedonor

van leukemiepatiënten. Deze leukemiereactieve cellen werden geëxpandeerd en vervolgens toegediend aan patiënten die na transplantatie een recidief van hun leukemie hadden gekregen. Dit leidde bij enkele patiënten tot een complete remissie zonder Graft-versus-Host ziekte, maar bij de meerderheid was geen klinisch effect waarneembaar. Hoewel we hiermee onze hypothese bewezen achtten, waren de overall resultaten wat teleurstellend, wellicht als gevolg van de weinig stabiele kwaliteit van de toentertijd gekweekte leukemiereactieve donor T-cellen. De logistiek om grootschalig en betrouwbaar minor-antigeen specifieke T-cellen te genereren voor klinisch gebruik was nog niet beschikbaar.

6 In navolging van Kolb en medewerkers behandelden wij patiënten met een ziekterecidief na transplantatie met infusies van donor lymfocyten. Door het ontbreken van ernstige Graft-versus-Host ziekte in ons transplantatiemodel kwamen in principe bijna alle patiënten met een ziekterecidief hiervoor in aanmerking. Nadat we een behoorlijk aantal patiënten behandeld hadden met verschillende doseringen lymfocyten van de donor en op verschillende tijdstippen na transplantatie, begonnen zich patronen af te tekenen. Het aantal T-cellen dat toegediend was, het tijdsinterval tussen de transplantatie en de donor lymfocyten infusie, de ernst van de Graft-versus-Host ziekte na de donor lymfocyten infusie, en het effect op de mate van donor chimerisme leken aan elkaar gerelateerd. Ruwweg kwam het er op neer dat hoe korter de lymfocyten infusie na transplantatie en hoe meer T-cellen werden gegeven, hoe ernstiger de Graft-versus-Host ziekte die er op volgde. Maar de eliminatie van leukemiecellen en de conversie van gemengd naar compleet chimerisme bleek op te treden bij patiënten met en zonder Graft-versus-Host ziekte.

Door dat ontbreken van Graft-versus-Host ziekte bij sommige patiënten die wel een gunstige antitumor response toonden, realiseerden wij ons dat combinaties van HLA-moleculen en minor antigenen die exclusief op normale of leukemische bloedvormende cellen worden gepresenteerd, als tumor-

specifieke doelwitten voor cellulaire immunotherapie zouden kunnen dienen. Inderdaad bleken specifieke T-cellen tegen de twee toentertijd bekende hematopoïese geresliceerde minor antigenen HA-1 en HA-2 aantoonbaar in het bloed van patiënten, die voor hun leukemierecidief met succes met donor lymfocyten behandeld waren zonder dat ernstige Graft-versus-Host ziekte was opgetreden. Deze specifieke T-cellen bleken vervolgens in het laboratorium in staat om leukemische stamcellen te vernietigen.

Na veel logistieke problemen opgelost te hebben, kunnen we nu in het laboratorium betrouwbaar en in grote aantallen hematopoïese geresliceerde minor antigeen-specifieke T-cellen voor klinisch gebruik kweken. Een andere veelbelovende methode om grootschalig specifieke T-cellen te genereren, de gentransfer van T-cel receptoren van minor antigeen-specifieke T-cellen naar virus-specifieke T-cellen, besprak Mirjam Heemskerk enkele uren geleden.

Meer minor histocompatibiliteitsantigenen, die hematopoïese of leukemie-geassocieerd zijn, zullen ontdekt moeten worden om de specifieke cellulaire immunotherapie verder te kunnen ontwikkelen. Daarom wordt door ons, met toenemend succes, geïnvesteerd in de zoektocht naar nieuwe minor antigenen. De opvallend hogere kans op een effectieve response op donor lymfocyten infusie bij chronische myeloïde leukemie dan bij acute leukemie, leidde tot de hypothese dat naast de verschillen in groeipatroon, de verschillen in het vermogen van de leukemiecellen om hun antigenen op het celoppervlak adequaat aan de donor T-cel te presenteren, hiervoor verantwoordelijk waren. Inderdaad bleken CML-cellen relatief gemakkelijk een antigeenpresenterend fenotype te kunnen aannemen terwijl op acute leukemiecellen co-stimulerende en adhesiemoleculen ontbreken die nodig zijn om een T-cel reactie in de patiënt op te wekken. In het laboratorium slaagden wij er uiteindelijk in ook deze leukemiecellen te veranderen in professionele antigeenpresenterende cellen. Hiermee hebben we procedures kunnen ontwikkelen om betrouwbaarder en op grote schaal leukemiereactieve T-cellen voor klinisch gebruik te genereren.

In plaats van leukemierecidieven te behandelen, kun je ook proberen een recidief te voorkomen. Patiënten die 6 maanden na transplantatie een compleet donor chimerisme in hun beenmerg hadden, bleken een lagere kans op een ziekterecidief te hebben dan patiënten met een gemengd chimerisme. Dat leidde ons tot de hypothese dat het induceren van compleet donorchimerisme bij patiënten met gemengd chimerisme tot een lagere kans op een recidief zou leiden. Daarom werden donor lymfocyten, in doseringen die weinig Graft-versus-Host ziekte gaven, profylactisch toegediend aan alle patiënten met gemengd chimerisme in maand 6 na transplantatie. Bij veel patiënten kon op deze manier compleet donor chimerisme worden verkregen. Inderdaad lijkt het aantal leukemierecidieven bij deze patiëntengroep laag te blijven.

Waar staan we nu? Leukemierecidieven na transplantatie kunnen worden voorkomen of behandeld door het toedienen van ongemodificeerde donor lymfocyten met als risico ernstige Graft-versus-Host ziekte. Daarom hebben wij ons onderzoek gericht op leukemiereactieve of hematopoïese gerestricteerde minor antigeen specifieke T-cellen, en verder ook, op CD4+ T-cellen en op het vaccineren met hematopoïese gerestricteerde minor antigenen waarover ik niet gesproken heb. Klinische studies om de effectiviteit van al deze mogelijkheden te testen zijn momenteel gaande of zullen binnenkort worden gestart.

Dames en Heren, ik voel mij bevoorrecht dat ik opgeleid ben en gewerkt heb in de periode dat de hematologie min of meer ontstond, meteen in een stroomversnelling geraakte en sindsdien totaal veranderd is. In Leiden gaf aan het einde van de vijftiger jaren professor Mulder, hoofd van de interne geneeskunde, aan Jon van Rood, Freddie Loeliger en Paul Lopes Cardozo opdracht om onderdelen van de hematologie te gaan ontwikkelen, te weten immunologie en bloedtransfusiekunde, hemostase-onderzoek en morfologie.

In maart 1965 werd het Isolatiepaviljoen onderdeel van het Interuniversitair Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming (IRS), op het terrein van het Academisch

Ziekenhuis in gebruik genomen om slachtoffers van stralingsongevallen op te vangen. Beenmergtransplantatie bij hematologische ziekten zou dienen als model voor behandeling van die slachtoffers.

Nadat door Van Bekkum en medewerkers in Rijswijk veel kennis was verkregen op het gebied van stamceltransplantatie in apen en knaagdieren, vonden vanaf de tweede helft van de zestiger jaren, onder leiding van de kinderartsen Leo Jan Dooren en Han de Koning, later ook Jaak Vossen, in samenwerking met Jon van Rood, Dick van Bekkum, en Frans Cleton de eerste allogene beenmergtransplantaties plaats bij kinderen met immuundeficienties. In 1967 werd de eerste allogene verwante beenmergtransplantatie bij een volwassene met leukemie verricht en omstreeks 1972 werd een aplastische anemiepatiënt met beenmerg van een fenotypisch identieke onverwante donor getransplanteerd.

Omstreeks 1970 startte ook de EORTC haar eerste leukemie en Hodgkin trials. Met groot succes werd voor het eerst combinatiechemotherapie, zgn. MOPP- en CVP-kuren, gegeven aan patiënten met een toentertijd veelal dodelijk verlopende reticulosaroom, lymfosaroom of ziekte van Hodgkin. Tegen die achtergrond kwam ik in 1973, halverwege mijn opleiding interne geneeskunde, vanuit de VU naar Leiden. Ik werd als assistent hematologie aangesteld om het beenmergtransplantatieprogramma, na het vertrek van Bruno Speck naar Basel, te helpen reactiveren.

Beenmergtransplantatie bij volwassenen stond nog echt in de kinderschoenen. Met Cocq Hartgrink, Hans Haak en Ferry Zwaan en enkele assistenten zoals ik, mochten we pancytopenie, non-engraftment, Graft-versus-Host ziekte en onbegrepen infecties, met beperkte therapeutische mogelijkheden te lijf gaan. Vanaf het begin mee mogen doen met een nieuwe experimentele behandelingsmodaliteit is niet altijd een onverdeeld genoegen. Gelukkig dienden zich al snel allerlei nieuwe ontwikkelingen aan, waarmee we invloed konden uitoefenen op het beloop van een transplantatie, zoals George Eernisse en Anneke Brand met leukocytenvrije erythrocyten- en thrombocytenconcentraten en Harry Guiot met partiële antibiotische



decontaminatie en omgekeerde isolatieverpleging. Voorts deden ciclosporine en nieuwe antibiotica hun intrede. Hans Haak, Jon van Rood, Bruno Speck en Eliane Gluckman introduceerden anti-lymfocytenoglobuline voor volwassenen met ernstige aplastische anemie.

De eerste patiënten met acute leukemie werden eind zeventiger jaren door ons met succes behandeld met hooggedoseerde chemotherapie, high dose AraC, in vuile isolatiekamers waar de wind door blies en schimmels op de muur groeiden. Vanaf omstreeks 1980 begon de eerste generatie CT-scans de traditionele radiologische technieken zoals lymfangiografie en planigrafie te vervangen.

In 1986 verhuisden wij naar het nieuwe Academisch Ziekenhuis. Transplantatie met beenmerg van een niet-verwante donor kwam aarzelend op gang, nadat de Nederlandse beenmergbank Europdonor door Jon van Rood was opgericht.

Begin negentiger jaren kwam, na de introductie van hematopoïetische groeifactoren, de techniek van het mobiliseren en het oogsten van stamcellen uit bloed in plaats van uit beenmerg ter beschikking en ontvingen veel patiënten met allerlei hematologische en solide tumoren een autologe stamceltransplantatie. Onderzoek naar de mechanismen van stamcelmobilisatie was o.l.v. Wim Fibbe jarenlang één van de speerpunten van ons wetenschappelijk onderzoek.

In 1996 fuseerden de verpleegafdeling Interne Geneeskunde/Hematologie en de verpleegafdeling Beenmergtransplantatie tot één Kliniek voor Hematologie en Beenmergtransplantatie. Op deze manier werd één groot hematologisch beddenblok gerealiseerd met voldoende verpleegkundige expertise om de stamceltransplantaties én de nieuwe EORTC en HOVON behandelprotocollen voor acute leukemie, maligne lymfomen en myeloma, te faciliteren. Actievere antivirale en antimycotische middelen en virale monitoring kwamen ter beschikking en hebben vele levens gered. Cytogenetische en moleculaire ontdekkingen verfijnden diagnostiek en prognose-inschatting. Nieuwe beeldvormende technieken, zoals MRI en PET-scanning verbeterden de stadiëring en evaluatie van lymfomen en myelomen. Combinatiechemotherapie, rituximab, en ontwik-

kelingen in de radiotherapie brachten “genezing” voor veel patiënten met Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom en minder risico op complicaties van de behandeling op langere termijn. Voor ons bleek transplantatie van allogene, T-cel gedepleteerde stamcellen verkregen uit bloed, na myeloablatieve of non-myeloablatieve conditionering, een enorme vooruitgang. Door de snelle “engraftment” kon met een zeer korte opnameduur worden volstaan, kon de maximale leeftijdsgrens opgetrokken worden tot meer dan 70 jaar, en bleef, door de afwezigheid van ernstige Graft-versus-Host ziekte, de meerderheid in aanmerking komen voor cellulaire immunotherapie. Explosieve groei in de westerse wereld van vrijwilligers voor stamceldonatie en verbeterde HLA-typeringstechnieken lieten een forse uitbreiding van het aantal transplantaties met stamcellen van niet-verwante donoren toe, wat goed uitkwam aangezien lang niet alle familieleden van die oudere patiënten zelf altijd gezond genoeg waren om een stamceldonatie te ondergaan.

Zoals u vanmiddag van Wim Fibbe hoorde, hebben mesenchymale stamcellen binnen en buiten de hematologie veelbelovende nieuwe toepassingsgebieden. Over de productie en toediening van minor specifieke T-lymfocyten van de donor heb ik al gesproken. De bouw van een groot GMP-centrum in het LUMC benadrukt het belang dat de Raad van Bestuur aan deze nieuwe ontwikkelingen hechtte. Samen met de Laboratoria voor Translationeel Onderzoek en voor Experimentele Hematologie vormt het onze infrastructuur bij de ontwikkeling van cellulaire immunotherapie van hematologische maligniteiten. De laatste 10 jaar lijkt “targeted therapy” de prognose van sommige hematologische maligniteiten zoals chronische myeloïde leukemie en het multipel myeloom diepgaand te gaan beïnvloeden. Die nieuwe medicamenten hebben het karakter van sommige van deze ziekten veranderd in echte chronische ziekten. Ik verwacht dat we, op basis van toenemende kennis van moleculaire profielen van hematologische tumoren, aan de vooravond staan van een stroom van “smart drugs” en van een definitieve doorbraak van de humorale en cellulaire immunologische behandelingen. Een slecht moment om afscheid te nemen.

En hoe zal de hematologie in Nederland er in de toekomst uit zien?

Ik vermoed dat, om enigszins tegemoet te komen aan de Europese eisen, de opleiding in een aandachtsgebied van de interne geneeskunde binnen enkele jaren naar 3 jaar zal gaan, direct volgend op 3 jaar opleiding in de algemene interne geneeskunde. Ik ben nooit een voorstander van een superspecialisme Hematologie geweest: een goede hematoloog dient altijd een goede internist te zijn. In onze regio zal de opleiding in het aandachtsgebied Hematologie georganiseerd moeten worden tussen het Hagaziekenhuis in Den Haag, het Reinier de Graafziekenhuis in Delft en het LUMC.

De gewone hematologische patiëntenzorg zal nog meer regionaal worden verdeeld, waarbij perifere ziekenhuizen verplicht zullen worden deel te nemen aan HOVON of regionaal georganiseerde trials om hematologische patiënten te mogen behandelen. Academische ziekenhuizen hebben de leiding in de patiëntenzorg van het aandachtsgebied en zijn regionaal verantwoordelijk voor de kwaliteitscontrole. Dit wordt gefaciliteerd door EPD's die op elkaar aangesloten zijn. Zelf zullen de academische afdelingen zich meer gaan toeleveren op dat deel van de Hematologie dat niet in de perifere ziekenhuizen kan plaatsvinden. Hierna zullen de academische afdelingen zich strategisch gaan profileren op een beperkt aantal gebieden binnen de Hematologie om de competitie in Europa het hoofd te kunnen bieden. Het wordt volstrekt normaal dat patiënten vanuit heel Nederland of zelfs West-Europa verwezen worden naar een centrum met een dergelijke expertise. Kostendekkende, academische DBC's moeten dit financieel mogelijk maken. Als ik wegdroom zie ik voor het LUMC als geheel, een bijzondere rol weggelegd; dat van 4<sup>e</sup> lijnsziekenhuis, het researchziekenhuis van Nederland, zonder routinezorg. Alle routinezorg is geconcentreerd in een uitgebreid Diaconessenhuis. Er heeft een zekere bestuurlijke integratie tussen beide ziekenhuizen plaats gevonden. Geïntegreerde laboratoriumfaciliteiten en beeldvormende diagnostiek. Gemeenschappelijke EPD's. Gedeelde aanstellingen van medisch specialisten in beide ziekenhuizen voorzien in studenten-, co-assistenten- en assistentenonder-

wijs, en in de consultatieve routinezorg bij de patiënten die op dat moment opgenomen zijn in het LUMC. Dit betekent dat het LUMC zich gaat concentreren op een aantal, voor Nederland, unieke en innovatieve onderdelen van de Geneeskunde, waar patiëntenzorg en research volledig geïntegreerd zijn, en waarvoor vanuit Den Haag speciale projectfinanciering, eventueel als toevoeging op de academische DBC's, wordt verstrekt. "Specifieke immunotherapie na allogene stamceltransplantatie" zou een dergelijk project kunnen zijn.

Ik weet het, ik droom hardop, maar zijn dromen altijd bedrog?

Aan het einde komend van mijn afscheidscollege, terugkijkend op mijn carrière, en na bijna een kwart eeuw afdelingshoofd van die prachtige afdeling Hematologie te zijn geweest, wil ik graag enige woorden van dank uitspreken.

Beste patiënten en partners: Ons leven staat in dienst van het bestrijden van uw ziekten. U en wij zijn complementair. Wij proberen u hoop te geven op een zinvol leven; u daagt ons uit tot nieuwe ontdekkingen en daardoor een zinvolle besteding van ons leven. Ik heb altijd geprobeerd u te behandelen zoals ik zelf behandeld zou willen worden. De laatste maanden zag ik veel patiënten waarvan ik sommige al meer dan 25 jaar ken, en kreeg ik veel ontroerende brieven, cadeaus en bedankjes. Ik zal u ook missen.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur, mijnheer de Decaan van de Medische Faculteit. Ik neem aan dat u wist wat u deed toen u mij in 1987 op 42-jarige leeftijd benoemde. U wist niet dat ik de rit volledig zou uitzitten. Ik hoop dat ik u niet teleurgesteld heb.

Leden en voormalige leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, beste Onno, Ferry, Eduard, Maarten en Peter, U wil ik danken voor de, veelal, constructieve wijze van samenwerken. Door Hematologie als zwaartepunt in het LUMC aan te wijzen in woord en in daad, hebt u een niet te onderschatten bijdrage geleverd aan de goede naam die de afdeling Hematologie in binnen- en buitenland heeft gekregen. Onze toenmalige voorzitter van de Raad van Bestuur, professor Buruma, wil ik hier speciaal voor bedanken. Onno, wij waren het meerdere

malen hartgrondig oneens en zeiden dat dan ook hardop. Toch was er altijd wederzijdse waardering en de zekerheid dat wij beiden aan de zelfde kant van de Leidse zaak werkten. Ferry, bij het zeilen in Griekenland hadden we soms fikse en totaal onverwachts tegenwind; toch kwamen Marriette en jij altijd, weliswaar soms op sleptouw, in de geplande haven aan. De huidige tegenwind is fiks, en Ans en ik zullen er niet bij zijn om je te redden. Ik wens je veel wijsheid bij het maken van de keuzes in de huidige majeure bezuinigingsoperatie. Misschien heb je wat aan mijn droom.

Waarde Loeliger, Van Rood, en Bieger en met jullie De Graeff, Lopes Cardozo en Veltkamp: jullie speelden allen een belangrijke rol in mijn Leidse opleiding en carrière in de Hematologie. Zoals bekend heb ik er van genoten. Reuze bedankt, zoals Jaap de Graeff zou hebben gezegd.

Leden van de Besturen van de Divisies 2 en 4, beste Klaus, Wim, Hans, Guillaine, Esther en Koos. De wijsheid achter de maatregel om de interne geneeskunde te verdelen over 2 ziekenhuisdivisies heb ik nooit begrepen. En het deprimerende resultaat ervan overziend raad ik u aan om de splitsing zo snel mogelijk ongedaan te maken. Ik wens u sterkte bij de ondankbare taak om samen de nauwelijks beheersbare uitgaven aan academische patiëntenzorg te beperken voordat ze de financiering van het wetenschappelijk onderzoek in de klinische divisies gaan bedreigen. Eén van de redenen waarom ik wat minder op zie tegen mijn emeritaat.

Beste oud- en huidige medewerkers van de Interne Geneeskunde, beste Edo Meinders, Hans Romijn, Jaap van Dissel, Hans Nortier, Ton Rabelink, Jan Smit, Ernst van de Wall, Klaus Rabe, Tom Huizinga, Daan Hommes, Jan Bolk, Jaap Fogteloo en alle anderen. Hematologie is altijd een loyaal lid van de interne familie geweest en gebleven met al zijn voor- en nadelen. Houd het voor ons aantrekkelijk! Ik dank jullie in het bijzonder voor jullie hulp en loyaliteit bij de opvang van onze meestal ingewikkelde en dure patiënten.

Medewerkers van de afdeling Hematologie. Jullie zijn bevoorrecht dat jullie mogen werken binnen dit prachtige vak.

Waarde Falkenburg, beste Fred, met jou heb ik veel gouden

jaren mogen beleven; wij zijn behoorlijk complementair in onze talenten, jij als researcher en clinicus en ik als clinicus en researcher. Dat betekende dat wij vrijwel altijd samen de visie op de toekomst, de te volgen koers en het praktische beleid van onze afdeling bepaalden. Ik dank je hartelijk voor je niet-aflatende steun en tevens voor je vriendschap. Ik wens je veel sterkte met je professionele toekomst, die helaas nog steeds onzekerder is dan die van je zoon Erik.

Beste oud- en huidige stafleden van mijn afdeling: Renee Barge, Rogier Bertina, Peter van dem Borne, Ernest Briet, Jeroen Eikenboom, Fred Falkenburg, Wim Fibbe, Marieke Griffioen, Stijn Halkes, Mirjam Heemskerk, Inge Jedema, Hanneke Kluin-Nelemans, Jim Landegent, Erik Marijt, Felix van der Meer, Gerard den Ottolander, Pieter Reitsma, Frits Rosendaal, Hans Vos, Bart van Vlijmen en Ferry Zwaan. Onze samenwerking was legendarisch; zoveel talent onder één dak en toch zo weinig ruzie. Ik dank jullie voor al die goede jaren en wens de huidige stafleden, in welke organisatorische setting dan ook, een productieve toekomst in het LUMC toe.

Beste oud-fellows: het netwerk van Leidse hematologen is uniek in Nederland. Leiden staat thans voor een reusachtige taak om deze moeilijke periode te overleven. Wij hopen te mogen blijven rekenen op jullie loyale steun.

Voormalige en huidige medewerkers van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie, beste Henriette en Nelleke. Ik wil jullie danken voor de geweldige inzet en humoristische creativiteit. Wij zijn met recht trots op ons laboratorium.

Voormalige en huidige medewerkers van de subafdeling Trombose en Hemostase. Ik ben er trots op dat jullie onderdeel waren van de afdeling Hematologie toen jullie onderzoek op het gebied van erfelijke tromboseneiging wereldnaam maakte. Beste Marga, Karin, Ellen, Colette, Willeke, Lia en alle andere medewerkers van de Kliniek en Polikliniek voor Hematologie en Beenmergtransplantatie. Jullie inzet en zorg voor de patiënten worden alom geroemd. Het was me, meesta, een genoegen om met jullie te mogen samenwerken. Ga zo door en blij één van de beste, zo niet de beste, verpleegafdeling en polikliniek van het LUMC.

Medewerkers van het CKHL. Beste Judy, Fred, Meena en Piette. Het CKHL heeft zich door jullie inspanningen ontwikkeld tot één van de hoogstgekwalficeerde hematologische laboratoria van Nederland. Ik ben daar bijzonder trots op. Jullie gevoel voor kwaliteit zal in elk organisatieverband tot succes leiden. Lieve Clary, Noesja, Marianne, Jacobien, Karien, Brechje en Gerrie. Jullie waren en zijn de onmisbare “backbone” van onze organisatie. Zonder jullie ondersteuning geen continuïteit in onze afdeling. Reuze bedankt.

Lieve Annemieke en Wouter, Evert en Lisette, Teun, Kiki en Roosje. Een leven zonder jullie zou betekenen: nooit meer een chaotisch, gezamenlijk. zondagavond diner en dat zou toch niemand willen missen?

Lieve Ansje, jij zet me altijd met mijn voeten op de grond wanneer ik weer eens pronk met wat volgens jou alleen maar spektakelgeneeskunde is. Wij hebben het al meer dan 40 jaar geweldig goed met elkaar getroffen. Ik hoop dat dat nog lang zo door zal gaan.

Dames en heren, ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat perfecte tolerantie, hoewel politiek correct, niet altijd een zegen is. Immunologisch niet, omdat we de kwaadaardige ziekte er dan nooit onder zullen krijgen, en maatschappelijk niet, daar dat het opgeven van elke eigen identiteit zou betekenen, en dat zou volstrekt on-Nederlands zijn.

Ik heb gezegd.



## PROF.DR. R. WILLEMZE (DELFT, 1944)



- 1962-1970 Studie Geneeskunde, Vrije Universiteit Amsterdam.
- 1971-1973 Opleiding Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit.
- 1973-1976 Training in de Hematologie, Beenmergtransplantatie en Infectieziekten, Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1976 Inschrijving als internist in het Specialisten Register
- 1976-1977 Met onderzoeksbeurs van het KWF promotieonderzoek aan de Afdeling Hematologie van de University of North Carolina at Chapel Hill N.C., U.S.A.
- 1978-1984 Staf lid bij de Afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden
- 1979 Promotie aan de Leidse Universiteit: onderwerp proefschrift: Studies of granulopoiesis using an in vivo diffusion chamber assay.
- 1984-1987 Waarnemend hoofd van de afdeling Hematologie
- 1987-2009 Hoogleraar Hematologie en Interne Geneeskunde aan de Leidse Universteit, en Afdelingshoofd Hematologie

- 1985-1990 Medeoprichter en Secretaris Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON).
- 1987 Secretaris van de Nederlandse Beenmergstamcelbank, Stichting Europdonor
- 1990-1994 Lid van het Faculteitsbestuur
- 1992-1994 Vice-decaan van de Faculteit der Geneeskunde
- 1993-2000 Voorzitter EORTC Leukemia Cooperative Group
- 1995-2003 Oprichter en Voorzitter van de Nederlandse Navelstrengstamcelbank, Stichting Eurocord
- 2000-2007 Voorzitter, Nederlandse Vereniging voor Hematologie
- 2007-2008 Sabbatical als visiting professor bij Eurocord Registry, Parijs.
- 27 november 2009: Afscheidscollege

In mijn afscheidsrede bespreek ik de belangrijkste ontwikkelingen van de laatste 60 jaar in het vakgebied van de Hematologie waaraan de Leidse hematologie heeft bijgedragen. Van de vijftiger jaren van de vorige eeuw waarin morfologische diagnostiek, bloedtransfusies en enkele antibiotica de belangrijkste instrumenten waren, tot het huidige specialistische vakgebied van de Hematologie met zijn diagnostische en therapeutische mogelijkheden. Speciale aandacht is gegeven aan de Leidse ontwikkelingen op het gebied van allogene stamceltransplantatie en cellulaire immunotherapie. Geëindigd wordt met een voorzichtige blik op de toekomst van de organisatie van academische geneeskunde in Nederland in het algemeen en de Leidse positie in het bijzonder.

