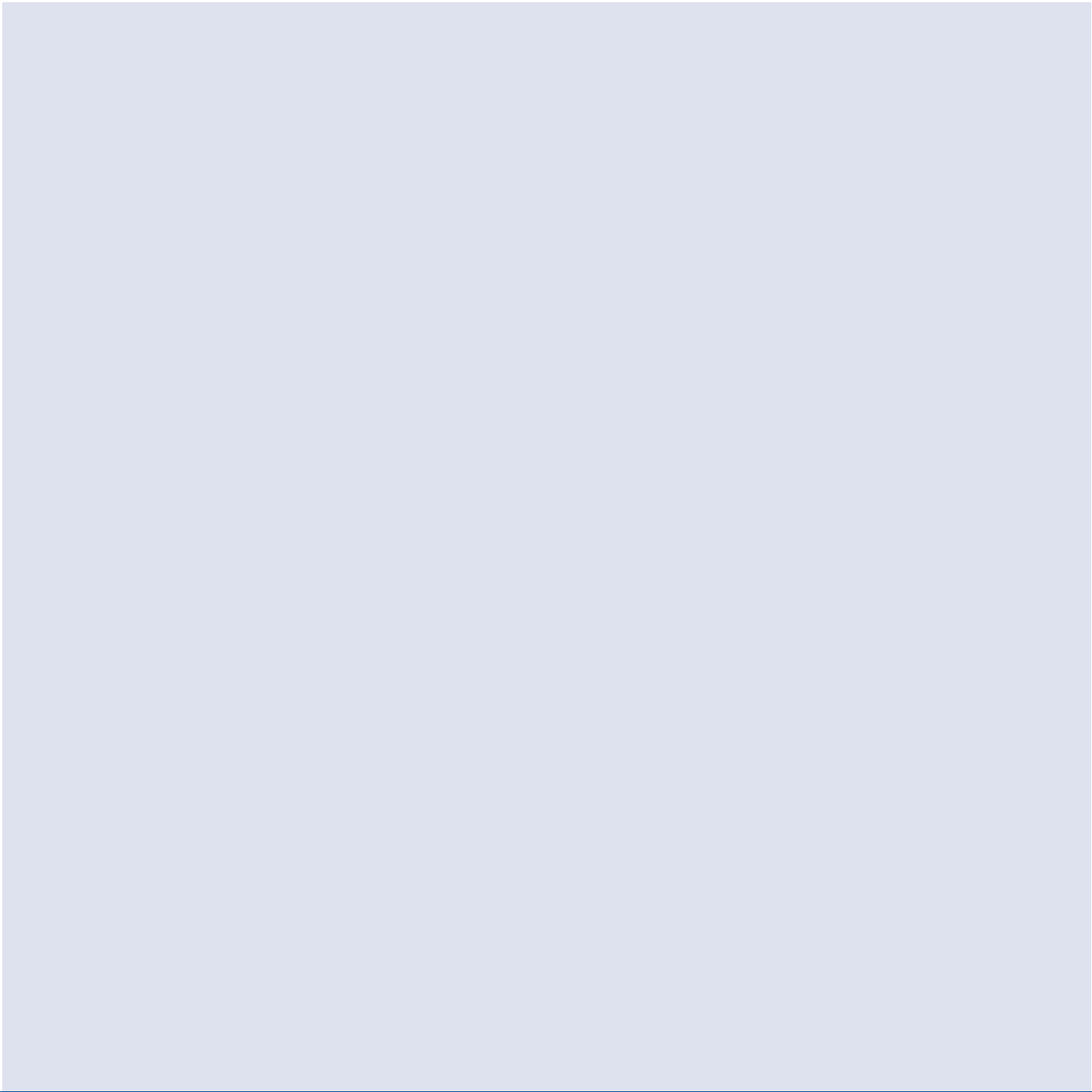


Prof.dr. J.W. de Fijter

Transplantatie *vertalen in* Toekomst



Universiteit Leiden



Transplantatie *vertalen in* Toekomst

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. J.W. de Fijter

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Nierziekten, i.h.b. Niertransplantatie

aan de Universiteit Leiden

op 8 september 2006



Universiteit Leiden

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het vakgebied van de nierziekten of nefrologie omvat het opsporen, bestuderen, en behandelen van ziekten van de nieren, de gevolgen hiervan op andere organen en het vervangen van nierfunctie middels dialyse en transplantatie. Hoewel nieraandoeningen in de medische geschiedschrijving al langer bekend waren, - zo beschreef Boerhaave in de 18e eeuw reeds een patiënt met nierfalen bij obstructie van de urine wegen - was het pas na de 2e wereldoorlog, dat de nefrologie als vakgebied zijn intrede maakte.

4 Experimenten met behulp van micropunctie en perfusie van geïsoleerde niertubuli hebben in de 50er en 60er jaren op elegante wijze inzicht gegeven in het functioneren van de nier. Behalve ontrafeling van de nierfysiologie bleven de mogelijkheden een klinisch probleem op te lossen echter beperkt. In Leiden gaf De Graeff in 1958 de aanzet tot een niergroep met als doel de oorzaak van stoornissen in de elektrolyt huishouding te bestuderen. Aanleiding was het frequent optreden van lage natrium concentraties in bloed na hartklepchirurgie, een procedure waarmee het toenmalige Academisch Ziekenhuis Leiden naam en faam verwierf.

De ommekeer in de door fysiologen gedomineerde nefrologie kwam toen de nierbiopsie, de immunofluorescentietechniek en elektronenmicroscopie wezen op immunologische mechanismen als oorzaak bij een deel van de nierziekten die resulteren in dialyse. De grondslag van de immunologische signatuur van de Leidse afdeling Nierziekten werd gelegd met de aanstelling van Van Es en Daha in de zestiger en zeventiger jaren. Met de ook uit die periode stammende werkgroep Nierpathologie bestaat tot op de dag van vandaag een nauwe

samenwerking. Met de aanstelling van Paul kreeg de afdeling een nog duidelijker focus op transplantatie en recent werd met de aanstelling van Rabelink de ambitie ingevuld om, naast en binnen de transplantatie, vasculaire biologie toe te voegen. Immers het merendeel der nierziekten, die resulteren in dialyse, worden vooralsnog verondersteld niet door immunologische mechanismen veroorzaakt te worden. Het is vooral de door diabetes veroorzaakte nierschade, die wereldwijd epidemische vormen dreigt aan te nemen.

Nederland kent momenteel ruim 500.000 patiënten met suikerziekte of diabetes mellitus en algemeen wordt aangenomen dat er nog eens 500.000 niet geïdentificeerde patiënten rondlopen. Ondanks belangrijke verbeteringen in de diabeteszorg en vertraging in de progressie van nierfunctieverlies door de brede inzet van bloeddruk verlagende middelen lijkt dit niet vertaald te gaan worden in een afname van de incidentie van eindstadium nierfalen.

Ongeveer 30% van de patiënten met suikerziekte krijgt te maken met ernstige nierschade en eventueel dialyse. Eiwit, met name albumine, in de urine geeft een eerste mogelijke indicatie voor nierschade. Hoewel albumine in de urine een goede biomarker is, geeft het geen informatie of door bloeddrukbehandeling en nierbescherming met ACE-remmers progressief verlies van nierfunctie of dialyse voorkomen kunnen worden.

Indien tijdig toegepast kan een pancreastransplantatie diabetes door een tekort aan insuline genezen en verdere nierschade of dialyse voorkomen.¹ In eerste instantie wil ik met U verkennen wat transplantatie kan betekenen om deze vloedgolf van toekomstige dialysepatiënten te keren.

In 1984 vond in Leiden de eerste alvleesklier- of pancreastransplantatie in Nederland plaats in aanloop voor

gecombineerde nier-pancreastransplantaties bij insuline-afhankelijke patiënten met nierfalen. Ondanks het duidelijk verhoogde operatierisico bij deze groep patiënten kunnen we na 250 gecombineerde transplantaties vaststellen, dat de resultaten minstens zo goed zijn als een niertransplantatie bij niet-diabeten. De patiëntoverleving is zeker beter dan na een enkelvoudige niertransplantatie in deze groep van patiënten.² De gecombineerde transplantatie van nier en pancreas is in de laatste 10 jaar dan ook uitgegroeid tot de behandeling van voorkeur voor patiënten met type I diabetes en nierfalen.³ Sterker nog, transplantatie voordat dialyse noodzakelijk wordt heeft inmiddels aantoonbaar de voorkeur, omdat herstel van nierfunctie en genezing van de diabetes beschermen tegen hart- en vaatziekten en voortijdig overlijden.^{4,5} Het ligt dan ook voor de hand om een vorm van transplantatie eerder in het beloop van deze invaliderende ziekte toe te passen. Echter een grote operatie en levenslang voorschrijven van afweeronderdrukkende middelen zijn niet zonder risico. Deze risico's zijn voor dan nog grotendeels gezonde, vaak jonge, patiënten moeilijk te accepteren als alternatief voor onderhuidse insuline injecties.⁶

In tegenstelling tot bijvoorbeeld lever- of niertransplantatie, waarbij de integriteit van het orgaan bepalend is voor het resultaat van de interventie, geldt dit niet voor pancreastransplantatie. Slechts 1% van het pancreasweefsel produceert de insuline, terwijl de overige 99% van het orgaan betrokken is bij de spijsvertering. Strikt genomen zijn alleen de zogenaamde eilandjes van Langerhans nodig om de insulineproductie te herstellen, de diabetes te genezen en eventuele dialyse of niertransplantatie op termijn te voorkomen. Vergeleken met transplantatie van een hele pancreas, zijn de voordelen van alleen eilandjes evident: ten

eerste is geen grote chirurgische ingreep meer nodig en volstaat een simpele injectie in een diepgelegen ader voor deze vorm van celtransplantatie. Ten tweede zijn praktisch alle huidige complicaties direct of indirect gerelateerd aan de 99% alleen voor spijsvertering relevant weefsel.

De 'proof-of-principle' voor deze overgang van orgaan- naar celtherapie werd al vele jaren geleden geleverd en recent in Nederland nog eens bevestigd. Het lukt om met succes de eigen eilandjes te isoleren, te transplanteren en zelfs een langdurig resultaat te verkrijgen.⁷

Deze bevindingen zijn methodologisch van belang, maar ik deel het enthousiasme naar aanleiding van deze berichtgeving in de vakliteratuur en dagbladen voor directe toepassing in de kliniek niet zonder enkele kanttekeningen. Immers, geen van de patiënten met langdurig resultaat hadden een auto-immuun ziekte, zoals diabetes type 1. Hierbij keert het afweersysteem zich tegen de eigen of opnieuw tegen de nieuwe eilandjes. Het belang van adequate medicatie voor deze tegen de eilandjes gerichte afweercellen is gebleken toen de gezonde helft van een eeneiige tweeling bij leven een deel van zijn pancreas afstond voor transplantatie bij zijn broer met diabetes. Ook in deze situatie treedt uiteraard geen transplantaatafstoting op maar werden alleen de eilandjes door de ontvanger in rap tempo opnieuw verwoest.⁸

Celtransplantatie om diabetes langdurig te genezen stelt dus hoge en specifieke eisen aan de toe te passen afweeronderdrukkende medicatie. Het is nog onduidelijk of de momenteel beschikbare middelen effectief genoeg zijn om herhaalde eilandjesdestructie door de auto-immuun ziekte blijvend te voorkomen.⁹ Voor onze diabetespatiënten vraagt deze attractieve en innovatieve vorm van celtherapie dus verder onderzoek. Momenteel slagen we erin om, ook bij de

meest succesvolle isolaties, slechts 50% van de theoretisch beschikbare eilandjes in handen te krijgen en is het aantal geschikte en beschikbare organen voor isolatie beperkt. Deze opbrengst van één pancreas ligt voor de patiënt met een auto-immuun ziekte, zoals type 1 diabetes, te dicht bij de grens om langdurig insuline-onafhankelijkheid te mogen verwachten. Reguliere toepassing in de kliniek vraagt optimaliseren van isolatietechnieken en het donor tekort vraagt alternatieve bronnen of innovatie met behulp van stamceltechnologie. Waar ten aanzien van de bron voor stamcellen - embryonaal, circulerend of weefselspecifiek - nog mitsen en maren bestaan, is gerichte celkweek met in het pancreas voorkomende stamcellen een logische eerste stap. Net als voor het uiteindelijke succes van pancreas orgaantransplantatie is voor de verdere ontwikkeling en innovatie naar celtransplantatie de ondersteuning vanuit de overheid middels de academische component van eminent belang.

Indien de nierfunctie verloren gaat, zijn de opties een vorm van dialyse of een niertransplantatie. Momenteel blijven in ons land meer dan 5000 patiënten in leven dankzij de mogelijkheid van dialyse. Er bestaat geen twijfel meer dat, indien de patiënt verantwoord kan worden geopereerd, een transplantatie niet alleen de kwaliteit van leven verbetert maar ook de levensverwachting significant verlengt, ongeacht leeftijd of onderliggende nierziekte.¹⁰ Jaarlijks worden dan ook ongeveer 1000 nieuwe patiënten voor de niertransplantatie wachtlijst aangemeld.

De historie van de niertransplantatie gaat verder terug dan die van de nefrologie. Ulman in Wenen en Carrel in Chicago toonden al in 1904 aan dat het chirurgisch-technisch mogelijk was niertransplantaties uit te voeren, maar geen van de

transplantaten overleefde langer dan één of twee weken. Nu weten we dat een acute afstotingsreactie de oorzaak van dit teleurstellende resultaat was. Het immuunsysteem van de ontvanger herkent het transplantaat als vreemd en ontwikkelt een afweerreactie die erop gericht is dit voor het lichaam vreemde weefsel te vernietigen. Een dergelijk reactie gericht tegen een het lichaam binnendringend virus is gewenst en erop gericht het lichaam te beschermen. In het geval van een transplantatie is dit uiteraard een ongewenste reactie. Het duurde opnieuw tot na de Tweede Wereldoorlog voordat Medawar en medewerkers in Engeland de wetmatigheden van acute afstotingsreacties voor een belangrijk deel duidelijk kregen.¹¹ De aanleiding was de bittere noodzaak huidtransplantaties te verrichten bij de slachtoffers van de brandbommen die in die tijd de Britse hoofdstad teisterden.

Er is sindsdien veel veranderd in de transplantatiegeneeskunde en dankzij de introductie van steeds krachtiger combinaties van afweeronderdrukkende middelen kunnen we nu een eerste-jaars transplantaat overleving optekenen van 90 à 95 % en treden klinische afstotingsreacties op bij nog slechts 10 tot 20 % van de patiënten. Hoewel dit mooie rapportcijfers zijn, hebben we zeker nog geen reden tot overmatige tevredenheid. De eerste niertransplantatie in Nederland vond plaats in Leiden in 1966. Een 45-jarige moeder doneerde een nier ten behoeve van haar 26-jarige zoon. De ontvanger leidde een vrijwel normaal leven, behield een stabiele goede nierfunctie en overleed op 63-jarige leeftijd, ruim 36 jaar na transplantatie, aan de gevolgen van een hartinfarct. De moeder, inmiddels 86 jaar oud, kent onveranderd een goede gezondheid en nierfunctie. Deze casus illustreert het gegeven dat we op termijn we de meeste transplantaten verliezen omdat de ontvanger in vergelijking met de algemene bevolking een

gemiddeld vier maal hogere sterftetekans heeft ten gevolge van hart of vaatziekten.¹² Naast de klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals suikerziekte, hoge bloeddruk, verhoogd cholesterol, overgewicht en roken hebben recente studies geleerd dat het risico alleen door een nog maar matig gestoorde nierfunctie al twee tot drie maal hoger wordt.^{13,14}

De wetenschap dat de wachttijd voor niertransplantatie momenteel de vijf jaar benadert en de huidige chronische dialysebehandeling slechts een marginale klaring oplevert, maakt de ambitie tot kwaliteitsverbetering van de behandeling middels langdurige (nachtelijke) hemodialyse en de impuls vanuit de Nierstichting door te streven naar een eventueel implanteerbare kunstnier beter inzichtelijk.

Voor de transplantatiegeneeskunde betekent dit dat verlies van transplantaatfunctie ongeacht de oorzaak zich direct vertaalt in een groter risico op hart en vaatziekten en zeker dat niertransplantatie door een tekort aan donororganen veel te laat ter bescherming kan worden aangeboden.

Oorspronkelijk waren overleden donoren de belangrijkste bron van organen voor transplantatie. De nog steeds toenemende vraag vormt onveranderd een dwingende noodzaak een toename te realiseren. De discussie hoe dit te realiseren beperkt zich niet alleen tot ons land, maar wordt gevoerd in vrijwel elk land waar getransplanteerd wordt.

De landelijke overheid is actief betrokken bij het zoeken naar een oplossing doch de effectiviteit van de geboden oplossingen en in het bijzonder de vrijblijvendheid in de donorregistratie vragen om een brede maatschappelijke discussie en heroverweging. De harde realiteit leert dat het aantal uitgevoerde transplantaties in de afgelopen tien jaar min of meer hetzelfde is gebleven. Donatie na overlijden maakt nu nog 60 % van de jaarlijks uit te voeren operaties mogelijk,

maar het afgelopen jaar liet weer een afname met ongeveer 10 % zien. Naast het oprekken van de criteria voor kwaliteit is een onvermijdelijk gevolg van schaarste geweest het zoeken naar alternatieve opties, zoals nierdonatie bij leven.

Op vele plaatsen, inclusief ons eigen centrum, wordt het transplantatievolume dan ook al vele jaren op peil gehouden door het toenemende gebruik van nieren verkregen door donatie bij leven. Indien de huidige trend doorzet telt Nederland in de directe toekomst evenveel donoren, die bij leven een nier afstaan als overleden donoren. De laatste categorie maakt natuurlijk wel twee keer zoveel transplantaties mogelijk. Uitgangspunt bij levende donatie is dat de voordelen van de ontvanger zwaarder wegen dan de risico's voor de donor en het verder leven met één nier. Dit wordt in ieder geval ondersteund door het gegeven dat de levensverwachting voor een 20-jarige dialysepatiënt te vergelijken is met die van een gezonde 80-jarige. De vraag of donatie bij leven ook ethisch acceptabel is wordt nog verschillend beantwoord. In de Nederlandse samenleving lijkt het inmiddels wel een breed geaccepteerde praktijk. Voorwaarde blijft onveranderd het primair stellen van het medisch belang van de donor en borging van het vrijwillig karakter van het aanbod.

De momenteel meest voorkomende vorm van donatie bij leven is de procedure zoals die, direct of indirect, plaats vindt tussen of dankzij echtelieden.¹⁵ De kans op weefselovereenkomst is hierbij uiteraard laag en de prijs die hiervoor wordt betaald een relatieve hoge incidentie van acute afstotingsreacties. Het zijn de huidige krachtige afweeronderdrukkende geneesmiddelen en de kwaliteit van weefsel ten tijde van transplantatie die borgen, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met die van 'genetisch gematchte' procedures, zoals die tussen ouder en kind of tussen broer en zus. Waar in het verleden verschillen in bloedgroepen of positieve kruisproeven donatie in de weg

stonden, zijn deze immunologische barrières inmiddels geslecht door de invoering van een landelijk programma voor indirecte donatie, het zgn. cross-over programma. Het is duidelijk dat Nederland hierin voorop loopt en navolging in andere landen ook hier slechts een kwestie van tijd is. De Belgische, Franse en Italiaanse wetgever acht donatie door een levende donor alleen acceptabel indien de potentiële ontvanger zal overlijden indien de transplantatie niet uitgevoerd zou worden. In feite is dit een standpunt tegen beter weten in. Nog los van de kwaliteit van leven bestaat er geen enkele twijfel dat een patiënt aan dialyse een belangrijk kortere levensduur kent. Binnen drie jaar overlijdt namelijk 50% van de patiënten, die op middelbare leeftijd aan dialyse geraken, en meestal betreft het acute hartdood ten gevolge van niet te voorspellen hartritmestoornissen. Transplantatie vlak voordat dialyse behandeling noodzakelijk wordt is echter geassocieerd met een belangrijke verlenging van de levensverwachting.¹⁶ Niet alleen de dialysebehandeling zelf is hier debet aan, maar zeker ook de te langdurige en te beperkte metabole klaring die met de huidige wachttijd en intermitterende dialyse technieken bereikt kan worden. Een recente analyse van alle in Nederland uitgevoerde transplantaties met behulp van de Nederlandse Orgaan Transplantatie Registratie database leert dan ook, dat na onverhoopte transplantaatverlies, ondanks een hernieuwde periode met dialyse, de levensverwachting vergelijkbaar blijft, vermits de patiënt opnieuw getransplanteerd wordt. Samenvattend kunnen we concluderen, dat donatie bij leven vele voordelen te bieden heeft voor de beoogde ontvanger. De operatie is goed voor te bereiden, de kwaliteit is optimaal door strikte selectie van de donor en uiteindelijk vertaalt zich dit ook in betere resultaten. Niet in de laatste plaats is donatie bij leven ook de enige reële optie om dialyse te vermijden en daarmee belangrijke winst in kwaliteit en levensduur te

winnen. Niet onbelangrijk voor het maatschappelijk perspectief is het feit dat door donatie bij leven ook dialysepatiënten zonder deze optie uiteindelijk korter hoeven te wachten. De samenleving spint zeker ook economisch garen bij deze altruïstische daad. Het is dan ook hoog tijd dat een aantal verzekeringsaspecten bij wet worden geregeld, waarbij zaken als inkomstenderving voor zelfstandigen en reiskosten van bijvoorbeeld in het buitenland wonende donoren de aandacht vragen. Tot op heden is dit alleen indirect via de Nierstichting te realiseren.

Wat dan te doen voor de 60% patiënten, die wel vier tot vijf jaar op een nier moeten wachten?

De beste oplossing is ook hier dialyse te vermijden of in ieder geval de duur te beperken. Jaarlijks 500 donoren in plaats van de huidige 250 zou al een veel acceptabeler vooruitzicht opleveren, zeker ook voor patiënten die vaak met spoed een nieuwe lever of hart nodig hebben. Hierbij spelen de maatschappelijke moraal en adequate informatie een rol, maar zeker ook politieke moed. In de tussentijd moeten we beter zien te voorkomen dat de helft van onze patiënten binnen 10 jaar weer terugkeert op de wachtlijst.

Gegevens uit grote databestanden, waarbij vaak meer dan 100.000 patiënten langdurig zijn gevolgd, leren dat met de nier van een overleden donor de uitkomst in belangrijke mate bepaald wordt door de kwaliteit van de nier, geschat aan de hand van de leeftijd van de donor.¹⁷ Momenteel is de helft van de nierdonoren al ouder dan 50 jaar en 15% zelfs ouder dan 65 jaar. Hoewel 50 jaar in de huidige samenleving niet als oud wordt ervaren, zien we na het 40e levensjaar al progressieve afname van de nierfunctie en veranderingen in de opbouw van het nierweefsel, die wijzen op veroudering.¹⁸ Waar een puur immunologische oorzaak voor functieverlies ter discussie staat,

is het aannemelijk dat dit proces in feite een versnelde veroudering van het getransplanteerde nierweefsel is. De oorzaak is dan een optelsom van de opeenvolgende vormen van weefselschade, zoals die optreden rond het overlijden bij de donor, de bewaarperiode bij 4°C gedurende vaak 24 uur of langer, acute afstotingsreacties en nierschade door de medicijnen. Dergelijke effecten tikken meer aan in verouderde nieren en hebben ook vaker een onomkeerbaar karakter.¹⁹ Indien deze gegevens verder worden bevestigd, is de onvermijdelijke conclusie dat deze oorzaak van chronisch transplantaatverlies voorlopig niet zal worden opgelost, alleen al door het feit dat steeds meer oudere nieren geaccepteerd zullen worden voor transplantatie om aan de vraag te voldoen.²⁰

Hoe gaan we dan om met het gegeven, dat de getransplanteerde nier van een overleden donor gemiddeld tien jaar meegaat? Het is de leeftijdsopbouw van de huidige dialysepopulatie, die maakt dat het merendeel toch levenslang van dialyse kan worden gevrijwaard. Op dit principe berust het oud voor oud programma, waarbij nieren van donoren ouder dan 65 jaar bij voorkeur worden toegewezen aan ontvangers in dezelfde leeftijdsgroep. Voor kinderen of jong volwassenen kan de keuze een oudere nier te accepteren of te kiezen voor donatie bij leven kritisch worden met het oog op de noodzaak van hernieuwde transplantatie in de toekomst. De leeftijd van de overleden donor is helaas een onbetrouwbare maat voor de kwaliteit van de te transplanteren nier en speelt dan ook nauwelijks een rol na een levende donatie procedure. In tegenstelling tot de kalenderleeftijd, hebben we geen goede maat voor de biologische leeftijd van een nier. Ook dit laat zich fraai illustreren met een voorbeeld uit de praktijk: de momenteel in Nederland langst functionerende transplantatienier werd in 1967 in Leiden getransplanteerd, dus

bijna 40 jaar geleden. Deze nu 64-jarige man geniet een goede nierfunctie met de inmiddels 90 jaar oude nier, destijds gedoneerd door zijn vader.

We zullen dus nieuwe wegen moeten zoeken, die het weefsel beter beschermen tijdens de transplantatieprocedure en zeker de bewaar en reistijd zo kort mogelijk zien te houden. Niertransplantatie beschouwen als een semi-electieve chirurgische ingreep is door de kwetsbaarheid van het huidige orgaanaanbod een eerste belangrijke misrekening.

Ten tweede moge het duidelijk zijn dat in tijden van schaarste niet alleen de acceptatiecriteria ten aanzien van leeftijd, maar ook de na te streven weefselovereenkomst min of meer gedwongen onder druk zijn komen te staan. Hierdoor wordt de a priori kans dat een acute afstotingsreactie optreedt groter. Aan het eind van de 50er jaren ontdekten Van Rood in Leiden en Dausset in Parijs het Humane Leukocyte Antigen, of HLA systeem, het weefselsysteem dat verantwoordelijk is voor afstotingsreacties.²¹ Na transplantatie van een orgaan van een willekeurige donor zal het afweersysteem sommige HLA kenmerken als vreemd herkennen en hier een afweerreactie tegen maken. Het was Van Roods hypothese dat afstotingsreacties voorkomen kunnen worden door voor iedere patiënt een zo goed mogelijk bijpassende donornier te zoeken. Hiertoe werd in 1964 de stichting Eurotransplant opgericht en slagen we erin om jaarlijks voor 20% van de patiënten een volledig HLA overeenkomstige nier te vinden en daarmee een optimale kans op langdurige transplantaatfunctie. Daarnaast verdragen bepaalde patiënten een of meerdere HLA kenmerken niet door een eerdere bloedtransfusie, zwangerschap of transplantatie. Het is de verdienste van het Leidse typeringslaboratorium geweest een strategie te ontwikkelen om voor individuele patiënten, naast vaststelling

van wat niet mogelijk is, ook nauwkeurig de extra opties te definiëren, die de kans op een nieraanbod vergroten. In de afgelopen jaren hebben via dit zogenaamde “Acceptable Mismatch programma” veel patiënten alsnog de kans gekregen op een succesvolle transplantatie.²² Het is kenmerkend dat deze even elegante en efficiënte aanpak pas heden, twintig jaar na de eerste publicatie, navolging vindt in wat bekend staat als de “nieuwe wereld”.

We kunnen de biologische leeftijd van een nier dus niet betrouwbaar inschatten en meestal ook niet de best passende weefselovereenkomst bieden. We kunnen wel proberen de schadelijke effecten van de middelen tegen afstoting te voorkomen of in ieder geval te minimaliseren. Door de huidige middelen is de kans op een acute afstotingsreactie gedaald tot 10-20%. Helaas moeten we ook constateren dat deze winst zich niet heeft vertaald in langer behoud van orgaan of nierfunctie. De veel geprezen huidige middelen remmen helaas niet alleen de afweerreactie, maar zijn niet zelden zelf ook schadelijk voor de nier. Om die reden doen we momenteel veel onderzoek naar betere meetmethoden, effecten op verschillende cellen binnen organen en naar genetische factoren.^{23,24,25}

De noodzaak tot cel selectieve therapie laat zich het best illustreren aan de hand van de zogenaamde calcineurine remmers. Cyclosporine en later tacrolimus zijn in de afgelopen twintig jaar in belangrijke mate verantwoordelijk geweest voor het succesverhaal dat transplantatie heet met nu een eerste-jaaroverleving tussen de 90 en 95%. We weten echter ook dat deze middelen binnen tien jaar elke getransplanteerde nier schade bezorgen. Desondanks gebruiken wereldwijd nog steeds meer dan 90% van de patiënten deze middelen vaak levenslang. De angst over te stappen op een voor de nier niet of minder schadelijk middel wordt vooral ingegeven door een

onvoorspelbaar risico op alsnog een afstotingsreactie.

Bovendien lijkt vooral bij jonge patiënten het signaal - “dat het met minder kan” - ook een vrijbrief om het met de resterende middelen minder nauw te nemen, vaak met terugkeer naar dialyse als resultaat.

Deze middelen remmen het molecuul calcineurine, dat behalve in cellen van het afweersysteem voorkomt in zenuw- en spierweefsel, de vaatwand en ook in de nier. Moleculaire analyse heeft aangetoond dat minstens twee belangrijke vormen voorkomen, die wel sterk op elkaar lijken, maar ook een typische weefselverdeling hebben en door verschillende genen aangestuurd worden. De ene vorm komt vooral voor in afweercellen, de andere voornamelijk in epitheelcellen van de nier. In een diersmodel werd een van de twee genen uitschakeld en de functie van het resterende gen nader bekeken. De conclusie was, dat remming van calcineurine belangrijk is om afstoting te voorkomen, maar ook dat de niercellen juist afhankelijk zijn van een normale activiteit voor groei, overleving en functie.

De calcineurine remmers mogen met recht dus de Janus van de transplantatiegeneeskunde worden genoemd. De consequentie is dat deze middelen na enige tijd moeten worden gestaakt of vervangen. Essentiële vragen zijn dan: op welk tijdstip is een wijziging verantwoord en welk ander medicijn heeft dan de voorkeur? De opdracht is dus onze strategie zodanig aan te passen, dat recht wordt gedaan aan een veelal tijdsafhankelijk profiel voor de individuele patiënt. In deze context is zeker belangrijke vooruitgang geboekt bij het ter beschikking krijgen van voor de nier minder schadelijke medicijnen, maar de ontwikkeling van voor de klinische praktijk bruikbare profielen of biomarkers wijzend op afstoting of acceptatie is daar nog ver bij achtergebleven. In essentie zijn we bij het monitoren van voorgeschreven medicatie niet veel verder

gekomen dan het achteraf vaststellen dat afstoting en/of toxiciteit heeft plaatsgevonden. Voor een aantal van de meest gangbare middelen heeft het meten van een of meerdere bloedspiegels de acceptabele bandbreedte tussen te veel en te weinig weliswaar verbeterd, maar deze spiegels geven ons geen enkele informatie over het al dan niet bestaan van potentieel schadelijke immunologische reactiviteit en/of toxiciteit die zich sluipend in de loop van maanden of jaren voltrekt.

In feite missen we het gereedschap om de weg te openen naar een meer precieze, effectieve en op maat gesneden zorg voor de getransplanteerde patiënt. Momenteel moeten we ons in de dagelijkse praktijk behelpen met een creatinine meting in het bloed om de functie van de nier te schatten. Bij achteruitgang wordt vervolgens een biopsie genomen om de oorzaak vast te stellen en zo mogelijk te behandelen. Het beeld onder de lichtmicroscopie is nu nog “de gouden standaard”, die richting geeft aan ons medisch handelen. Als het creatinine oploopt is meestal echter al de nodige schade opgetreden. Recent onderzoek met nierweefsel heeft geleerd dat, bij een gelijk beeld onder de microscoop, er duidelijk verschillende vormen van afstoting zijn die ook om een andere behandeling vragen. Het wordt steeds duidelijker dat acute afstoting een complexe ontstekingsreactie is, waarbij verschillende type cellen betrokken zijn. De sleutel naar een beter resultaat ligt dus in het weefsel van de getransplanteerde nier. Analyse van globale veranderingen in het weefsel op het gen of eiwit niveau kunnen hier belangrijke nieuwe inzichten opleveren en ons profielen of specifieke markers in handen geven die voorspellen of iets misgaat en liefst ook wat dan de oorzaak is.

Gedetailleerde informatie over het getransplanteerde orgaan ten tijde van de operatie en de vervolgens optredende reactie

van het afweersysteem biedt inzicht in de moleculen die betrokken zijn bij weefsel schade of reparatie. Deze kennis zou vroegtijdige interventie mogelijk maken om afstoting en schadelijke effecten van medicijnen te voorkomen of op zijn minst te beperken.

Met het in kaart brengen van het menselijk genetisch materiaal - het genoom - midden jaren negentig hebben zich in hoog tempo nieuwe mogelijkheden aangediend. Hoewel nog in de kinderschoenen kunnen innovatieve methoden die kijken naar gen-, eiwit- of chemische profielen, ook wel genomics, proteomics en metabolomics genoemd, de komende jaren, zowel binnen de nierziekten als niertransplantatie, op diagnostisch gebied een revolutie laten zien.

De mens heeft ongeveer 30.000 genen en de DNA sequentie is, voor zover we nu weten, voor 99,9% bij ieder individu gelijk. Het is 0,1% variatie die kritisch is voor het risico op een ziekte, voor de ernst van de ziekte en hoe hij of zij zal reageren op behandeling. Het aantal eiwitten wordt geschat op 100.000. Het aantal bekende kleine moleculen of metabolieten nodig voor groei en ontwikkeling zoals aminozuren, suikers, koolhydraten en vetten is ongeveer 3000, maar er zijn vele duizenden nog te ontdekken chemische verbindingen die een rol spelen bij een ontsteking, infectie of de reactie op medicijnen.

Genomics en proteomics hebben ieder hun hype gekend en nu is de beurt aan de chemische profielen als biomarkers. Uiteindelijk zal alleen combinatie van deze strategieën inzicht geven in de regulatie en dus toepassing in de kliniek mogelijk maken. Wat zijn de argumenten om in eerste instantie te kiezen voor transcripten, eiwitten of chemische profielen als biomarker? De chiptechnologie op RNA- en eiwitniveau kan binnen een dag per patiënt een profiel van geactiveerde of geïnactiveerde genen genereren. Een belangrijk obstakel binnen de transplantatiegeneeskunde blijft het feit dat het niet mogelijk is om

frequent weefsel te verkrijgen om de reacties op weefselniveau adequaat te kunnen vervolgen. Daarnaast is onze kennis ook nog te beperkt van de biologische functies van de meeste genproducten en lijkt het vooralsnog dus onmogelijk om, behalve correlaties met ziektes, aan de hand van een genprofiel ook het biologisch gedrag te voorspellen. In vergelijking met het transcriptoom schiet de proteomics benadering op dit moment nog tekort in de mogelijkheid ook kleine hoeveelheden eiwit te detecteren of te amplificeren. Naast dit gebrek in sensitiviteit worden ook de vaak cruciale interacties tussen eiwitten niet zichtbaar. Het belangrijkste argument om eerst voor chemische profielen te kiezen is dat we liefst dagelijks geïnformeerd willen worden over spontaan herstel, een beginnende afstoting of de schade door geneesmiddelen. Voor regelmatig onderzoek is bovendien een gemakkelijk te verkrijgen lichaamsvloeistof gewenst en urine is een voor de hand liggend natuurlijk alternatief voor de nier zelf. Deze gedachte is uiteraard niet nieuw, in de Middeleeuwse iconografie was inspectie van urine - het piskijken - al synoniem aan 'medisch onderzoek'. De mogelijkheden om dit principe nieuw leven in te blazen bieden in potentie ongekende mogelijkheden. Voor onderzoek in de urine is de urinomic of renomics benadering een relatief simpele, kosteneffectieve en logische eerste stap. Het voordeel om juist naar deze kleine moleculen of metabolieten te kijken is vooral de actualiteit van de informatie. Genen en eiwit profielen vertellen wat er zou kunnen gebeuren, de metabolieten tonen wat er op dat moment plaats vindt of zojuist heeft plaats gevonden.

Ik heb tot nu toe nog relatief weinig gezegd over de nefrologie in engere zin. Onderzoek in het transplantatieveld naar betere medicijnen en diagnostische markers voor ziekte zullen zich zeker ook vertalen in de nefrologie met vroege diagnostiek en

interventie bij diabetische nierschade, het metabool syndroom, primaire nierziekten en systemische vasculitis. Een belangrijk aandachtspunt vormt daarbij ook de niet-invasieve diagnostiek en controle tijdens een ingestelde behandeling. Ongeacht de gekozen 'omics' strategie vraagt deze holistische benadering in eerste instantie om goed gedefinieerde patiëntcohorten, frequente afname van samples, correlatie met weefselprofielen en vooral geavanceerde biostatistische expertise. De ontwikkeling van deze nieuwe manier om geneeskunde te bedrijven hangt niet alleen af van nieuwe apparatuur, maar zeker ook van gemotiveerde onderzoekers met fantasie.

Het academisch onderwijs kent twee aspecten: ten eerste dient het studenten op te leiden die nieuwe wetenschappelijke kennis kunnen produceren. Echter, slecht een relatief klein deel van de afgestudeerden zal daadwerkelijk in het onderzoek terecht komen. Voor het grootste deel van de afgestudeerden geldt dat ze de opgedane kennis op academisch niveau ten goede moeten laten komen aan de maatschappij. Voor innovatie bestaat zeker niet alleen behoefte aan pure wetenschappers, maar vooral ook aan academici die in staat zijn nieuwe kennis optimaal te benutten. Het is de uitdaging voor de hedendaagse universiteit te voorkomen dat er een mismatch ontstaat tussen de opleiding die het zijn studenten biedt en datgene wat de maatschappij aan expertise en vaardigheden vraagt. Het leidt weinig twijfel dat Nederland met zijn hoge loonkosten alleen economisch kan overleven door kennis om te zetten in betere of nieuwe producten, diensten en oplossingen voor maatschappelijke problemen. Benutting van nieuwe kennis en technologieën is dus onvermijdelijk de motor in de Nederlandse kenniseconomie. Er zijn meer succesverhalen van het type Bill Gates, er komt echter maar soms een Einstein langs. Het was nota bene Albert Einstein zelf die uit zijn mond

liet optekenen, dat “fantasie belangrijker is dan kennis”.

Klinisch en translationeel onderzoek zijn essentiële componenten voor de gewenste vernieuwing van zorg. Het is onze taak klinisch onderzoek attractiever te maken voor jonge onderzoekers en te voorkomen dat patiëntgericht onderzoek verder achterop geraakt door de toenemende druk van culturele, administratieve en financiële barrières. Het wordt naast de zorgtaak, opleiding van medische specialisten en onderwijs aan studenten in de geneeskunde en de biomedische wetenschappen in toenemende mate moeilijk om een kritische massa aan getalenteerde klinische en translationele onderzoekers te rekruteren, op te leiden en voor de academie te behouden. De investering in goed opgeleide verpleegkundige specialisten en research verpleegkundigen is momenteel noodzaak om deze kritische massa te ondersteunen. Daarnaast is er over de breedte relatief weinig geïnvesteerd in methodologisch onderzoek naar de voor de klinische en translationele onderzoeker noodzakelijke platforms. Bio-informatica, bench-to-bedside laboratoria en gerichte statistische ondersteuning zijn nog niet in die mate geïntegreerd, dat hoogwaardig onderzoek en een innovatieve studieopzet een goede garantie geven voor een efficiënt te bereiken eindresultaat.

Dames en heren, de toekomst voor de academische transplantatie en nefrologie ligt in de verdere ontwikkeling van celtherapie: vervangende cel therapie bij diabetes, selectieve cel therapie om afweer te onderdrukken en modulerende celtherapie met als doel transplantaatacceptatie te induceren of lokaal de reparatie van weefsel te faciliteren.

Moleculaire of chemische profielen in de nier en urine, bieden de mogelijkheid de kloof tussen genotype en fenotype te

overbruggen en nieuwe wegen in te slaan in diagnostiek, behandeling en preventie, niet alleen binnen de transplantatiegeneeskunde, maar evenzeer in de nefrologie en vasculaire geneeskunde.

Gestructureerde uitwisseling van kennis tussen basale en translationele onderzoekers is daarbij onmisbaar. De voortgang in ons begrip van biologische systemen en de ontwikkelde nieuwe technologieën, bruikbaar zowel aan de ‘bench’ als de ‘bedside’, zoals: urinomics, renomics, vaat- en celbiologie, staan dan garant voor in potentie ongeëvenaarde vooruitzichten in de translationele context.

Dames en heren, ik hoop met deze aanstelling significant te kunnen bijdragen aan zowel de ontwikkeling als benutting van nieuwe geneeskunde met betere diagnostische markers voor ziekte en celtherapeutische interventie, waardoor onze inspanningen zich meetbaar vertalen in een betere toekomst voor onze patiënten met een nierziekte of niertransplantatie.

Aan het slot gekomen van mijn rede wil ik graag 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 allen voor het in mij gestelde vertrouwen dat u met deze benoeming toont. Ik beschouw het als een voorrecht om juist vanuit deze prestigieuze transplantatie Universiteit een bijdrage te mogen leveren aan de Nierziekten en de niertransplantatie in het bijzonder.

Hooggeleerde Meinders, beste Edo, Als mijn opleider in de inwendige geneeskunde heb je een

belangrijk stempel gedrukt op mijn klinisch handelen. Als geen ander heb je het primaat van de klinische diagnose en de beperkingen van moderne hulpmiddelen uitgedragen. Hoewel nierziektenbehandeling en zeker de transplantatiegeneeskunde zonder aanvullende, vaak ook agressieve en invasieve diagnostiek niet verantwoord is, heb ik nog dagelijks profijt van deze principiële kritische benadering van medische zorg.

Hooggeleerde van Es, beste Bob,
 Als mijn promotor deel jij met mij de interesse in de meest voorkomende glomerulaire nierziekte de IgA nefropathie, een ambitie die voor mij inmiddels een jeugdliefde aan het worden is. Ik ben je erkentelijk voor de scherpe inzichten in het onderzoek en wijze bestuurlijke lessen, waarin je me in een vroeg stadium liet delen. Zeker nu ik zelf meer ervaren ben, zie ik het als een groot compliment dat je mij de verantwoordelijkheid voor de transplantatiezorg al vroeg in mijn carrière toevertrouwde. Samen met Moh heb je binnen de afdeling Nierziekten een indrukwekkende en solide erfenis achtergelaten. Ik ben er trots op dit ook toonbaar te mogen uitdragen.

Hooggeleerde Daha, beste Moh,
 Als mijn andere promotor ben ik je veel dank verschuldigd voor wat je oprecht mag noemen de leerschool in de mogelijkheden binnen en benutting van het basale onderzoek. Ik ken weinig mensen die je in gedrevenheid en werklust evenaren. Het vertrouwen, de vriendschappelijke omgang en de altijd openstaande deur zijn mij dierbaar geworden. Ik hoop nog geruime tijd een beroep te mogen doen op je inhoudelijke inzichten.

Hooggeleerde Paul, beste Leen,
 Niet alleen jouw tijd in Leiden was van een te korte duur. Je

benadering van de academie, het transplantatieonderzoek, de vele inhoudelijke en vriendschappelijke discussies maar vooral ook de mens hebben bij mij een niet uitwisbare indruk achtergelaten.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton,
 Je komst naar Leiden heeft een bij deze tijd passende wending binnen de Leidse afdeling Nierziekten in gang gezet. Ik heb je daarbij leren kennen als een ambitieuze bruggenbouwer met een grote gunfactor. Tegen beter weten in, hoop ik dat je talenten als bestuurder nog een tijdje onopgemerkt blijven. Ik zie uit naar de gezamenlijke verdere invulling van onze ambitieuze en vooruitstrevende plannen.

Dames en Heren medewerkers van de afdeling Nierziekten,
 Door uw medische, verpleegkundige en administratieve inspanning is onze afdeling geworden wat het ze nu is. Het is een voorrecht te werken met complementair getalenteerde medewerkers met wetenschappelijk inzicht, klinische vaardigheden, didactische kwaliteiten en een goed gevoel voor humor. Ik noem collega Berger, sectiehoofd Polikliniek; collega Van der Boog, sectiehoofd Kliniek; collega Sijpkens, sectiehoofd Dialyse en collega De Koning, coördinator Eilandjes transplantatie. In het Transplantatielaboratorium prijs ik me gelukkig met Dr van Kooten, een getalenteerde basaal onderzoeker, met wie ik letterlijk en figuurlijk kan lezen en schrijven.

Dames en Heren medewerkers van de afdeling Heelkunde,
 Uw zorgvuldigheid en toewijding aan het transplantatieprogramma hebben belangrijk bijgedragen aan de huidige resultaten, waar we met recht trots op mogen zijn. Waar culturele verschillen de neiging hebben traag te slijten, zijn in mijn perceptie de schotten al lang geleden neergehaald.

Ik noem collega Ringers met de vaststelling 10 jaar schouder aan schouder. Ik hoop onveranderd op de brede klinische steun vanuit uw afdeling en verheug mij op een gemeenschappelijke toekomst binnen onze kliniek en onderzoekslijnen.

Dames en Heren medewerkers van de afdeling Immunohematologie,
Uw zorgvuldigheid met betrekking tot typering en kruisproeven borgen al vele jaren de kwaliteit van het transplantatieprogramma van Leiden en ver daarbuiten. Uw inzet, vaak op de achtergrond en op ontijdige tijdstippen, zijn niet onopgemerkt. De contouren van een nog intensievere en ambitieuze samenwerking worden steeds duidelijker zichtbaar.

Dames en Heren internisten in opleiding tot nefroloog en promovendi,
De opleiding nierziekten verheugt zich in een grote belangstelling. Dit is de periode waarin door enthousiasme en inzet uw specifieke kennis en begrip exponentieel zullen toenemen. Extra inzet in deze periode is voor een aantal van u ook het meest bepalend voor uw latere carrière. Geniet van de mogelijkheid uw eigen ambities in te kunnen vullen.

Dames en Heren studenten,
Mondigheid tijdens colleges en werkgroepen is tegenwoordig gelukkig eerder regel dan uitzondering. Tijdens het keuzeblok Klinische Transplantatie is mij gebleken dat juist de confrontatie met de echte werkvloer op u een onuitwisbare indruk maakt, respect voor omgang met patiënten bijbrengt en een bron van motivatie is. Dat een aantal van u nu onderzoek doet en vandaag aanwezig is getuigt hiervan.

Lieve Ouders,
Als ik al iets bereikt heb, dan ben ik jullie veel verschuldigd. Jullie onvoorwaardelijke steun en liefde zijn exemplarisch. De soms ook kritische, maar altijd constructieve, kanttekeningen hebben mij ook bij hoogtijdagen gezond leren relativeren.

Lieve Christianne en Josephine,
De afhankelijkheid van medische zorg heeft ook in ons gezinsleven een belangrijke rol gespeeld. Jullie levenslust, humor en liefde zijn mij bijzonder dierbaar. Ik ben een gelukkig mens door in jullie midden te mogen verkeren.

Zeer gewaardeerde toehoorders,
Ik dank u allen voor uw belangstelling.

Ik heb gezegd.

Bibliografie

- 1 Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N.Engl.J.Med.* 339:69-75, 1998
- 2 Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH: Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353:1915-1919, 1999
- 3 Pancreas Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 25:111S, 2002
- 4 Jukema JW, Smets YFC, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, Reiber JHC, Lemkes HHPJ, van der Wall EE, de Fijter JW: Impact of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 25:906, 2002
- 5 Pruijm MT, de Fijter HJW, Doxiadis II, Vandenbroucke JP: Preemptive versus nonpreemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 81:1119-1124, 2006
- 6 De Fijter JW: Diabetic nephropathy and beta-cell replacement therapy. *Neth.J Med.* 62:71-75, 2004
- 7 Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland DER, Kendall DM: Prevention of Diabetes for up to 13 Years by Autoislet Transplantation After Pancreatectomy for Chronic Pancreatitis. *Diabetes* 50:47, 2001
- 8 Sibley RK, Sutherland DE, Goetz F, Michael AF: Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases. *Lab Invest* 53:132, 1985
- 9 Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Andersen HU, Helqvist S, Spinaz GA, Munck M: Lack of predictive value of islet cell antibodies, insulin antibodies, and HLA-DR phenotype for remission in cyclosporin-treated IDDM patients. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 39:204, 1990
- 10 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 341:1725-1730, 1999
- 11 Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 78, 176. 1944.
- 12 Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA: Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow- up. *Nephrol.Dial.Transplant.* 12:1672-1679, 1997
- 13 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N.Engl.J.Med.* 351:1296-1305, 2004
- 14 Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 351:1285-1295, 2004
- 15 Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 333:333-336, 1995
- 16 Meier-Kriesche HU, Kaplan B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 74:1377-1381, 2002
- 17 Gjertson DW: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS Update. *Clin. Transpl.* 343-360, 1996
- 18 Epstein M: Aging and the kidney. *J.Am.Soc.Nephrol.* 7:1106-1122, 1996
- 19 De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC: Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J.Am.Soc.Nephrol.* 12:1538-1546, 2001
- 20 De Fijter JW, Persijn GG: Age, the riddle of renal transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 20:2307-2310, 2005
- 21 Van Rood, JJ. Leukocyte groups and their relation to homotransplantation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* (129), 467. 1966.
- 22 Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II: The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation:

short waiting time and excellent graft outcome. Transplantation
78:190-193, 2004

- 23 Scholten EM, Rowshani AT, Cremers S, Bemelman FJ, Eikmans M, van Kan E, Mallat MJ, Florquin S, Surachno J, ten Berge JJ, Bajema IM, de Fijter JW: Untreated Rejection in 6-Month Protocol Biopsies Is Not Associated with Fibrosis in Serial Biopsies or with Loss of Graft Function. *J Am Soc Nephrol* 17:2622-2632, 2006
- 24 Roos-van Groningen MC, Scholten EM, Lelieveld PM, Rowshani AT, Baelde HJ, Bajema IM, Florquin S, Bemelman FJ, de Heer E, de Fijter JW, Bruijn JA, Eikmans M: Molecular Comparison of Calcineurin Inhibitor-Induced Fibrogenic Responses in Protocol Renal Transplant Biopsies. *J Am Soc Nephrol* 17:881-888, 2006
- 25 Rowshani AT, Scholten EM, Bemelman F, Eikmans M, Idu M, van Groningen MCR, Surachno JS, Mallat MJK, Paul LC, de Fijter JW, Bajema IM, ten Berge I, Florquin S: No Difference in Degree of Interstitial Sirius Red-Stained Area in Serial Biopsies from Area under Concentration-over-Time Curves-Guided Cyclosporine versus Tacrolimus-Treated Renal Transplant Recipients at One Year. *J Am Soc Nephrol* 17:305-312, 2006

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF.DR. J.W. DE FIJTER



- 1987 Artsexamen
- 1992 Registratie Inwendige geneeskunde
- 1993 Universitair docent
- 1995 Universitair hoofddocent
- 1996 Hoofd Afdeling Niertransplantatie
- 1997 Registratie Nefrologie
- 1998 Hoofd Klinische Research Afdeling Nierziekten
- 1998 Promotie: "The mucosal immune response in primary IgA nephropathy"
- 2001 Chef de Clinique afdeling Nierziekten
- 2001 Hoofd nier en gecombineerde pancreas-nier transplantatie programma
- 2003 Voorzitter Nederlandse Transplantatie Vereniging
- 2005 Voorzitter Eurotransplant Kidney Advisory Committee
- 2006 Hoogleraar Nierziekten, i.h.b. niertransplantatie

De toekomst voor de academische transplantatie en nefrologie ligt in de verdere ontwikkeling van celtherapie: vervangende cel therapie bij diabetes, selectieve cel therapie om afweer te onderdrukken en modulerende celtherapie met als doel transplantaat acceptatie te induceren of lokaal weefselreparatie te faciliteren. Moleculaire of chemische profielen in de nier en urine, bieden de mogelijkheid de kloof tussen genotype en fenotype te overbruggen en nieuwe wegen in te slaan in diagnostiek, behandeling en preventie. Gestructureerde uitwisseling van kennis tussen basale en translationele onderzoekers is daarbij onmisbaar. De voortgang in ons begrip van biologische systemen en de ontwikkelde nieuwe technologieën, bruikbaar zowel aan de 'bench' als de 'bedside', zoals: urinomics, renomics, vaat- en celbiologie, staan dan garant voor in potentie ongeëvenaarde vooruitzichten in de translationele context.



Universiteit Leiden