Bouwen aan de nefrologie

Vossiuspers AUP
Deze uitgave is tot stand gekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: Japes, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 134 3
Vossiuspers AUP, Amsterdam, 2000

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j^{o} het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Bouwen aan de nefrologie

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar nefrologie,
in het bijzonder de nierfunctievervangende behandeling,
aan de Universiteit van Amsterdam
op 17 maart 2000

door

Raymond T. Krediet

Vossiuspers AUP

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
dames en heren,

De geschiedenis van de chronische nierfunctievervangende behandeling omvat veertig jaar. In 1960 paste dr. Belding Scribner uit Seattle voor het eerst reguliere kunstnierbehandeling toe bij patiënten met een chronische onomkeerbare nierinsufficiëntie, die anders aan deze aandoening zouden zijn overleden.[1] Dit was het begin van de chronische intermitterende hemodialyse. Het bleek mogelijk vitale functies van een inwendig orgaan te vervangen en er ontstond een groep patiënten die voor hun verdere leven afhankelijk zou zijn van een nierfunctievervangende behandeling. Enkele jaren later, toen corticosteroïden en azathioprine beschikbaar kwamen als medicamenten om afstotingsreacties te onderdrukken, werd ook niertransplantatie met nieren van overleden donoren een reële mogelijkheid. Door het perspectief van niertransplantatie werd chronische dialysebehandeling voor velen meer dan een tijdelijke verlenging van een gecompliceerd en moeilijk leven.

Deze gebeurtenissen in het begin van de jaren zestig zijn een enorme stimulans geweest voor de ontwikkeling van de nefrologie. Tot 1960 bestond belangstelling voor nierziekten vooral bij internisten met interesse in een hoge bloeddruk en de regulatie van het 'milieu interieur', zoals de beroemde Amsterdamse hoogleraar professor Jan Borst. Daarnaast vond nefrologisch onderzoek plaats door pathologen met belangstelling voor glomerulopathieën en door nierfysiologen. De mogelijkheid van een chronische niervervangende behandeling schiep de behoefte aan een toenemend aantal internist-nefrologen om de medische zorg voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie te garanderen. Hierdoor kon het vakgebied zich verder ontwikkelen tot een belangrijk deelspecialisme van de inwendige geneeskunde. Hierin kunnen de klinische nefrologie en niervervangende behandeling niet los

worden gezien van de nierfysiologie, de nefropathologie, de immunologie en de algemene inwendige geneeskunde

Het totale aantal dialysepatiënten in de wereld is niet precies bekend. Dit komt omdat niet overal ter wereld goede registraties bestaan. Schattingen variëren van meer dan een half miljoen tot een miljoen. In Nederland worden momenteel 4500 patiënten met chronische dialyse behandeld en evenveel zijn in leven met een functionerend niertransplantaat.[2] De toename van het aantal patiënten bedraagt 4% tot 6% per jaar. Deze patiënten worden behandeld door tweehonderd internist-nefrologen. Dat is één nefroloog per vijfenveertig patiënten met een niervervangende behandeling. Dit lijkt veel, maar dat is het niet, want nefrologen houden zich ook bezig met andere aspecten van hun vak zoals de conservatieve behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, voordat dialyse en transplantatie noodzakelijk zijn. Dit zijn waarschijnlijk tien- tot twintigduizend patiënten. Andere delen van het vak zijn de diagnostiek en behandeling van acute nierinsufficiëntie, glomerulo- en interstitiële nefropathieën, renovasculaire hypertensie en systeemziekten met renale manifestaties.

Van de chronische dialysepatiënten in Nederland wordt 72% behandeld met hemodialyse en 28% met peritoneale dialyse. Dit is een goed moment om nader in te gaan op het verschil tussen deze twee dialysemodaliteiten. Bij hemodialyse, dat is behandeling met een kunstnier, wordt bloed uit het lichaam door een filter gepompt. Aan de andere kant van de filtratiemembraan bevindt zich de dialysevloeistof. Dit is een elektrolytenoplossing met een samenstelling die sterk lijkt op die van bloedplasma. Door de membraan treedt diffusie op van toxische stoffen die zich in het lichaam hebben kunnen accumuleren. De diffusie vindt plaats tussen het bloed van de patiënt en de dialysevloeistof. Deze behandeling is erg efficiënt voor de verwijdering van toxinen met een laag molecuulgewicht en vindt twee tot drie keer per week plaats gedurende vier tot zes uur. Bij patiënten met onvoldoende of afwezige urineproductie wordt het geaccumuleerde vochtoverschot verwijderd doordat een hydrostatische drukgradiënt over de dialysemembraan kan worden aangebracht. In het interval tussen twee dialyses treedt vanzelfsprekend weer stapeling van toxische stoffen en vocht op.

Ook bij peritoneale dialyse of buikspoeling is diffusie van toxinen van bloed naar dialysevloeistof het werkingsmechanisme. Het bloed bevindt zich echter in de capillairen van het buikvlies en de steriele dialysevloeistof is via een katheter in de buikholte gebracht. Hiertoe hebben peritoneale dialysepatiënten een permanente

verblijfskatheter in de buikholte, waardoor de dialysevloeistof periodiek kan worden ververst. Een teveel aan vocht wordt verwijderd door middel van een osmotische drukgradiënt. De dialysevloeistof bevat hiertoe zeer grote hoeveelheden glucose, zodat de osmolaliteit van de vloeistof in de buikholte hoger is dan de osmolaliteit van het bloed in de capillairen van het buikvlies. Peritoneale dialyse is veel minder effectief dan hemodialyse wanneer het intermitterend wordt toegepast. Buikspoeling leent zich echter heel goed voor een continue behandeling, waardoor kan worden gecompenseerd voor de geringe effectiviteit. Met deze gedachte ontwikkelden Popovich en Moncrief uit Texas in 1976 de techniek van de continue ambulante peritoneale dialyse, afgekort tot CAPD.[3] Hierbij is continu twee liter dialysevloeistof in de buikholte aanwezig die vier tot vijf keer per dag wordt ververst. De dialysevloeistof bevindt zich in een plastic infuuszak die op de peritoneale katheter wordt aangesloten. Door middel van de zwaartekracht loopt de vloeistof de buikholte in, zodat diffusie en ultrafiltratie – dat is het verwijderen van vocht – kunnen plaatsvinden. Na een verblijf van vier tot acht uur wordt de met afvalstoffen verzadigde dialysevloeistof onder invloed van de zwaartekracht in de lege plastic zak gedraineerd. Vervolgens wordt een nieuwe zak met verse dialysevloeistof op de katheter aangesloten, zodat het proces kan worden herhaald. CAPD vindt derhalve 24 uur per dag plaats, gedurende alle zeven dagen van de week. De verwijdering van toxinen met een laag molecuulgewicht is nog altijd minder efficiënt dan bij intermitterende hemodialyse, maar afvalstoffen met een hoger molecuulgewicht worden effectiever verwijderd. De diffusierichting is niet alleen van bloed naar dialysevloeistof, maar ook van dialysaat naar bloed. Dit geldt bijvoorbeeld voor de glucose in de dialysevloeistof. CAPD-patiënten nemen via deze weg per dag 125 tot 250 gram glucose vanuit het dialysaat in het lichaam op. Kenmerkend voor CAPD is dat er – in tegenstelling tot intermitterende hemodialyse – sprake is van een stabiel niveau van afvalstoffen in het lichaam.

De Universiteit van Amsterdam heeft een belangrijke rol gespeeld in de nierfunctievervangende behandeling in Nederland. Dr. Fred Boen uit het Binnengasthuis promoveerde in 1959 op een onderzoek naar de fysiologie van transport tijdens peritoneale dialyse.[4] Doordat deze monografie ook in de Verenigde Staten werd uitgegeven, is het een belangrijk standaardwerk geweest voor de eerste generaties nefrologen. Dr. Willem Drukker uit het Wilhelmina Gasthuis introduceerde de chronische intermitterende hemodialyse in Nederland en was een van de oprichters van de 'European Dialysis and Transplant Association', momenteel de 'Euro-

pean Renal Association' genaamd. Samen met dr. Els Boeschoten introduceerde ik in 1979 het eerste CAPD-programma in Nederland.[5] Als voorzitter van de Dialyse Groep Nederland, dat is de vereniging van nefrologen die zich met dialyse bezighouden, nam professor Bert Arisz het initiatief tot een nationale registratie van nierfunctievervangende behandeling in Nederland. Dit resulteerde in 1986 in de oprichting van RENINE, de Stichting Registratie Nierfunctievervanging Nederland.

U zou het memoreren van deze wapenfeiten kunnen opvatten als een blijk van zelfgenoegzaamheid, van tevredenheid met de bereikte resultaten. Niets is echter minder waar. Er bestaat een groot aantal problemen, zoals de niervervangende behandeling in de derde wereld en, dichter bij huis, het gebrek aan voldoende hemodialysemogelijkheden in Amsterdam door een tekort aan gekwalificeerde dialyseverpleegkundigen. Daar wil ik het niet met u over hebben, want diverse initiatieven voor een oplossing zijn reeds in gang gezet. Drie onderwerpen die mij bijzonder ter harte gaan, wil ik hier vanmiddag met u bespreken. Het betreft de mondiale penetratie van peritoneale dialyse, de kwaliteit van de dialysebehandeling, en ten slotte de duurzaamheid van het buikvlies als dialysemembraan.

Allereerst wil ik uw aandacht vragen voor de grote verschillen die op uiteenlopende plaatsen in de wereld, en zelfs in West-Europa, bestaan in het aandeel van peritoneale dialyse in de totale dialysebehandeling. Peritoneale dialyse en hemodialyse zijn min of meer equivalent – ik kom hier later op terug – en moeten worden beschouwd als complementair. Toch varieert het aandeel van peritoneale dialyse tussen 79% in Hongkong en 2% in Chili.[6] Ook in Noord-Amerika en West-Europa zijn de verschillen groot. In Canada wordt 29% van de patiënten met peritoneale dialyse behandeld, in de Verenigde Staten slechts 12%. In het Verenigd Koninkrijk wordt peritoneale dialyse toegepast bij 50% van de dialysepatiënten, in Nederland en Denemarken bij 28%. In Frankrijk, België en Duitsland zijn de percentages respectievelijk 10%, 8% en 7%. Dr. Allen Nissenson uit de Verenigde Staten heeft samen met nefrologen uit verschillende delen van de wereld onderzoek gedaan naar niet-medische factoren die van invloed zouden kunnen zijn op de selectie van de dialysebehandelingsmodaliteit.[7] Zij konden vijf factoren identificeren, te weten tekortkomingen in de medische opleiding, vooroordelen bij nefrologen, beschikbaarheid van hemodialysefaciliteiten, sociale factoren en de belangrijkste: de financiële vergoeding van de behandeling. Soms is er ook sprake van een combinatie van factoren. Ik geef enkele voorbeelden. De overheid van Hongkong vergoedt dialysebe-

handeling, maar het aantal hemodialyseplaatsen is zo gering dat er geen andere keuze overblijft dan CAPD. Dit is temeer het geval omdat in Hongkong geen ziektekostenverzekeringssysteem bestaat, zodat patiënten de kosten van hemodialyse in een privé-kliniek zelf moeten betalen. Duitsland staat aan de andere kant van het spectrum. Hier wordt hemodialyse in privé-klinieken royaal vergoed door de ziektekostenverzekeraars en vindt peritoneale dialyse op bescheiden schaal vanuit ziekenhuizen plaats. Het gevolg is dat minder dan 10% van de patiënten met peritoneale dialyse wordt behandeld.

Sommige factoren zijn niet te beïnvloeden, zoals de afstand tussen de woonplaats van de patiënt en het dialysecentrum. Andere factoren, bijvoorbeeld tekortkomingen in de medische opleiding, kunnen natuurlijk wel worden verbeterd. Samen met dr. Els Boeschoten en dr. Dick Struijk, en gesteund door de firma Baxter, heb ik daarom in 1993 het initiatief genomen om de 'Peritoneal Dialysis University Amsterdam' te starten. Het is een theoretische en praktische cursus van één week. Inmiddels hebben meer dan driehonderd, vooral Europese nefrologen het diploma ontvangen en binnenkort starten wij met de vijftiende 'PD University'. Tot mijn grote genoegen is deze nascholingsactiviteit recentelijk door de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Nefrologie geaccrediteerd voor 29 uur nascholing en valt hiermee in de hoogste categorie, vergelijkbaar met de 'Postgraduate Course in Nephrology' van Harvard Medical School.

Behalve door middel van nascholing kunnen hiaten in de opleiding tot nefroloog ook worden weggewerkt door de kwaliteit van de opleiding te verbeteren. De sectie nefrologie van de 'Union Européenne des Médecins Spécialistes', de UEMS, heeft enkele jaren geleden eisen geformuleerd waaraan een Europese nefrologieopleiding moet voldoen. Momenteel ben ik voorzitter van de sectie nefrologie; een van de uitdagingen voor de komende jaren is om in samenwerking met de European Renal Association te komen tot een internationaal systeem van visitatie van de opleidingen teneinde de kwaliteit van deze opleidingen te waarborgen en, waar nodig, te verbeteren.

De invloed van de medische stand op de organisatie en financiering van de volksgezondheid is beperkt. In Nederland heeft de Dialyse Groep Nederland grote moeite gedaan om tot een redelijke vergoeding van peritoneale dialyse te komen. Vooral de rol van dr. Els Boeschoten, destijds voorzitter van de Dialyse Groep Nederland, is essentieel geweest voor het bereiken van een evenwichtig stelsel van vergoedingen voor de verschillende dialysemodaliteiten. Hierdoor spelen in Nederland finan-

ciële motieven geen rol in de keuze voor hemodialyse of peritoneale dialyse. Ik denk, maar kan het natuurlijk niet bewijzen, dat met een vergelijkbaar vergoedingensysteem en een goede opleiding van nefrologen, het percentage peritoneale dialyse in de meeste landen tussen de 20% en 40% zou kunnen liggen. Dit is een veel logischer bandbreedte dan de huidige 2% tot 79%. De nefrologie zou het als een 'testimonium paupertatis' moeten beschouwen dat dit, bijna 25 jaar na de introductie van CAPD, in zoveel landen nog niet is gelukt.

Chronische dialyse leidt ertoe dat patiënten bij wie de nieren niet meer functioneren, niet overlijden aan de directe gevolgen hiervan. Maar, de behandeling is intensief en gaat gepaard met een grote belasting van de patiënt en zijn of haar naaste familie. Tevens is het een kostbare therapie. Het jaarlijkse budget voor dialyse bedraagt in Nederland momenteel ongeveer 400 miljoen gulden. Dialyse is slechts in staat een klein deel van de functie van normale nieren te vervangen. Dit is waarschijnlijk de reden dat de overleving van dialysepatiënten, hoewel beduidend beter dan van longkankerpatiënten, korter is dan de overleving van de bevolking als geheel. Tevens kunnen er complicaties optreden die ziekenhuisopname noodzakelijk maken. Dit alles heeft vanzelfsprekend gevolgen voor de kwaliteit van leven van dialysepatiënten.

Eind jaren tachtig werd de vraag actueel of een verhoging van de hoeveelheid dialyse die een patiënt ontvangt, zou leiden tot een vermindering van de mortaliteit. Tevens ontstond een discussie over wat de minimale hoeveelheid dialyse is, die als adequaat kan worden beschouwd. In die tijd waren in de Verenigde Staten normen ontwikkeld voor adequate dialyse, gebaseerd op de hoeveelheid ureum die per week door de dialyse aan het lichaam wordt onttrokken. Ureum is een eindproduct van de afbraak van eiwitten en wordt onvoldoende uit het lichaam verwijderd bij een slechte nierfunctie. De onderbouwing van deze Amerikaanse normen is echter aan kritiek onderhevig geweest. Het was aannemelijk, maar niet bekend, dat een groot deel van de Nederlandse dialysepatiënten de Amerikaanse normen niet zouden halen. Toch waren er geen evidente aanwijzingen dat de overleving van dialysepatiënten in Nederland beduidend slechter zou zijn dan die van patiënten in de Verenigde Staten.

Deze onduidelijkheden zijn in 1992 aanleiding geweest om vanuit de afdelingen nierziekten en klinische epidemiologie en biostatistiek van het AMC en de Dialyse Groep Nederland, het initiatief te nemen tot een groot landelijk onderzoek: de Nederlandse Coöperatieve Studie over de Adequaatheid van Dialysebehandeling, kort-

weg NECOSAD. Het betreft een nationaal prospectief cohortonderzoek waarin nieuwe dialysepatiënten worden gevolgd tijdens de periode waarin zij met chronische dialyse worden behandeld, en die eindigt met een geslaagde niertransplantatie of met overlijden. Bij het begin van de dialysebehandeling wordt een aantal factoren geïnventariseerd, zoals reeds aanwezige risicofactoren voor overlijden, de restnierfunctie, de voedingstoestand en de kwaliteit van leven. Vervolgens worden de patiënten gevolgd met intervallen van zes maanden. Hierbij worden gegevens verzameld over overlijden, ziekenhuisopnames, de dialysemodaliteit, de hoeveelheid dialyse, de restnierfunctie, de voedingstoestand en de kwaliteit van leven. Vanaf het begin in 1992 is NECOSAD financieel mogelijk gemaakt door een subsidie van de Nierstichting. Later heeft ook ondersteuning vanuit de fondsen voor ontwikkelingsgeneeskunde plaatsgevonden. Momenteel participeren 38 van de 48 dialysecentra in Nederland en zijn meer dan 1200 patiënten geïncludeerd.

Wat zijn nu de eerste resultaten? Het blijkt dat ongeveer de helft van de dialysepatiënten in Nederland niet voldoet aan de Amerikaanse normen voor verwijdering van ureum. Toch is de overleving van de patiënten vergelijkbaar met die in Canada [8,9] en beter dan in de Verenigde Staten.[10] De kwaliteit van leven is echter beduidend lager dan in de algemene bevolking.[11] Dit geldt met name voor de fysieke aspecten van de kwaliteit van leven en in mindere mate voor de mentale aspecten. Patiënten die tijdens het vervolg in de NECOSAD-studie overleden, hadden vanaf het begin van de dialyse een slechtere kwaliteit van leven dan de anderen. Patiënten die later getransplanteerd zouden worden, hadden al voor de transplantatie een betere kwaliteit van leven.[12] Dit suggereert dat patiënten die getransplanteerd worden een positieve selectie vormen binnen de totale dialysepopulatie. Resultaten van mortaliteit, morbiditeit en kwaliteit van leven bij getransplanteerde patiënten kunnen daarom niet zonder meer worden vergeleken met de resultaten van de uitkomst van dialyse. Nadere analyse in het NECOSAD-cohort toonde aan dat co-morbiditeit een belangrijke factor was, zowel voor overleving als voor de kwaliteit van leven. Bij hemodialysepatiënten was de aan- of afwezigheid van cardiovasculaire co-morbiditeit de belangrijkste factor voor overleven. Bij peritoneale dialyse waren ook andere factoren van belang, zoals systolische hypertensie, en het verwijderen van ureum uit het lichaam. Het NECOSAD-onderzoek gaat nog door en ik verwacht dat in de toekomst belangrijke gegevens ter beschikking zullen komen over de effecten van het tijdstip van starten met de dialysebehandeling, het belang en beloop van de restnierfunctie tijdens dialyse, en ook over de invloed van verschillende genetisch bepaalde

factoren. Ik ben ervan overtuigd dat de waardering die NECOSAD heeft gekregen in de internationale nefrologische literatuur een rol heeft gespeeld bij de verhuizing van de Europese registratie voor niervervangende behandeling uit Londen naar Amsterdam. Het is mij een genoegen dat ik als bestuurslid van de European Renal Association het initiatief hiertoe heb kunnen nemen. Dr. Friedo Dekker van de klinische epidemiologie en biostatistiek, en Kitty Jager van NECOSAD hebben vervolgens samen met de afdeling medische informatica de klus kunnen klaren.

In 1997 zijn de eerste Amerikaanse richtlijnen gepubliceerd over een aantal kwaliteitsaspecten van niervervangende behandeling. Dit 'Dialysis Outcome Quality Initiative', kortweg DOQI genoemd, is tot stand gekomen door de inspanningen van de National Kidney Foundation in de Verenigde Staten. DOQI-richtlijnen zijn ontwikkeld voor de adequaatheid van hemodialyse en peritoneale dialyse, voor de toegang tot de vaatbaan bij hemodialyse en voor de behandeling van bloedarmoede bij patiënten met een slechte nierfunctie. Dit initiatief is een belangrijke mijlpaal in de geschiedenis van de nierfunctievervangende behandeling. Toch zijn de DOQI-richtlijnen buiten de Verenigde Staten met gemengde gevoelens ontvangen. Enerzijds vond men ze te rigide, maar anderzijds dreigden ze door vele nefrologen kritiekloos als internationale kwaliteitsnormen te worden beschouwd en aanvaard. Onvoorwaardelijke implementatie van de DOQI-richtlijnen zou in Nederland leiden tot een nog groter tekort aan hemodialysefaciliteiten en tot een sterke verhoging van het budget voor niervervangende behandeling. Dit probleem wordt op twee manieren aangepakt. Ten eerste kunnen wij in NECOSAD de DOQI-richtlijnen valideren of ontkrachten in de Nederlandse dialysepopulatie, ten tweede heeft de European Renal Association het initiatief genomen tot de ontwikkeling van Europese 'best practice'-richtlijnen. Door mijn leermeester professor Stewart Cameron uit Guy's Hospital in Londen zijn inmiddels de Europese richtlijnen voor de behandeling van bloedarmoede bij nierinsufficiëntie gepubliceerd. Samen met dr. Dick Struijk geef ik leiding aan de groep nefrologen die de Europese richtlijnen voor peritoneale dialyse zal ontwikkelen. Wij hopen dit najaar met ons werk hieraan klaar te zijn.

Onderzoek op verschillende plaatsen ter wereld, inclusief NECOSAD, heeft laten zien dat er geen verschil bestaat in de overleving van hemodialysepatiënten en peritoneale dialysepatiënten. Echter, de gemiddelde tijd die een patiënt wordt behandeld met peritoneale dialyse is korter dan de behandelingsduur bij hemodialyse. Uit de gegevens van RENINE blijkt bijvoorbeeld dat de mediane overleving van

nieuwe patiënten op de initiële dialysemodaliteit achttien maanden bedraagt voor peritoneale dialyse. Voor hemodialyse is dit vierentwintig maanden. Vroeger werd dit verschil vooral verklaard door het feit dat peritoneale dialysepatiënten met frequente episodes van buikvliesontsteking werden overgezet op hemodialyse. Het vóórkomen van buikvliesontsteking is door verbetering van de toedieningssystemen van dialysevloeistof de laatste tien jaar sterk verminderd. Desondanks is de uitval van peritoneale dialysepatiënten nog steeds groter dan die van hun hemodialyse collegae. Hoe valt dit te verklaren? Naar mijn mening ligt de oorzaak in de duurzaamheid van het buikvlies als dialysemembraan, of liever, het gebrek hieraan.

Diverse onderzoekingen, ook van onze eigen groep, hebben aangetoond dat ultrafiltratiefalen de belangrijkste afwijking is in het peritoneale transport bij patiënten, die gedurende lange tijd met peritoneale dialyse worden behandeld.[13,14,15] Dit onvermogen om met de dialyse voldoende vocht aan het lichaam te onttrekken leidt tot hoge bloeddruk en overvulling van de patiënten, en vergroot de kans op cardiovasculair overlijden. In Japan vindt vanwege religieuze redenen nauwelijks niertransplantatie plaats. Als gevolg hiervan zijn er relatief veel langdurige peritoneale dialysepatiënten. Professor Yoshindo Kawaguchi uit Tokio vond dat ultrafiltratieverlies de reden was om CAPD te beëindigen in 24% van zijn totale peritoneale dialysepopulatie, maar in 51% van de patiënten die langer dan zes jaar met CAPD waren behandeld.[16] Watske Smit, een van mijn promovendi, verricht momenteel in Nederland een multicentrisch onderzoek naar ultrafiltratiefalen bij patiënten die langer dan vier jaar met peritoneale dialyse worden behandeld. Het probleem blijkt voor te komen bij eenderde van deze patiënten.

Verder onderzoek van onze groep en van anderen heeft aangetoond dat ultrafiltratiefalen als gevolg van langdurige peritoneale dialyse meestal samengaat met verhoogde diffusiesnelheden van klein-moleculaire stoffen, zoals ureum, creatinine en glucose.[17,18] Dit leidt tot een snelle daling van de glucoseconcentratie in de dialysevloeistof. Het gevolg hiervan is een even snelle daling van de osmotische gradiënt tussen het dialysaat en het bloedplasma in de peritoneale capillairen. Het uiteindelijke resultaat is een afname van de osmotisch gestuurde peritoneale ultrafiltratie. De verhoging van de diffusiesnelheden van laagmoleculaire stoffen suggereert het ontstaan van een vergroting van het peritoneale vasculaire oppervlak. Recentelijk heeft Maartje Mateijsen als onderzoeker op onze afdeling in samenwerking met dr. Allard van der Wal van de afdeling pathologie in het AMC in peritoneaal weefsel van onze eigen CAPD-patiëntenpopulatie kunnen aantonen dat dit inderdaad het geval

is.[19] Er bleek sprake te zijn van vaatnieuwvorming in de peritoneale microcirculatie, van neoangiogenese. Dit is een situatie die grote gelijkenis vertoont met de vaatnieuwvorming in het netvlies van het oog bij patiënten met suikerziekte. Het valt buiten het bestek van deze oratie om alle andere argumenten te bediscussiëren die erop wijzen dat de continue expositie van de peritoneale weefsels aan de extreem hoge glucoseconcentraties in de peritoneale dialysevloeistoffen de belangrijkste oorzaak is van de anatomische en functionele veranderingen die op den duur in de peritoneale dialysemembraan kunnen ontstaan.[20]

Duidelijkheid over het ontstaansmechanisme betekent dat het effect van verschillende therapeutische interventies kan worden onderzocht. Het is echter onmogelijk en ook onethisch om alle mogelijkheden voor preventie en behandeling primair bij patiënten te onderzoeken. Ik ben dan ook erg blij dat Machteld Zweers een langetermijn peritoneaal expositiemodel heeft kunnen ontwikkelen in de rat. Dagelijkse toediening van conventionele dialysevloeistof met een hoge glucoseconcentratie leidt in dit model tot anatomische en functionele afwijkingen die sprekend lijken op onze eerdere bevindingen bij patiënten. Dit opent grote mogelijkheden voor de toekomst. Het model kan worden gebruikt om verschillende peritoneale dialysevloeistoffen uit te testen. De industrie heeft hiervoor al belangstelling getoond. Tevens biedt het de mogelijkheid de ontstaansmechanismen op moleculair-biologisch niveau nader te onderzoeken. Ten slotte kunnen verschillende medicamenteuze interventies worden onderzocht.

Ik ben ervan overtuigd dat het met de resultaten van dit onderzoek de komende tien jaar mogelijk zal blijken de langdurige peritoneale dialysebehandeling zeer sterk te verbeteren. Het gevolg zal zijn dat niet alleen de overleving van de peritoneale dialysepatiënten gelijk is aan die van hemodialysepatiënten, maar ook dat de duur van het verblijf op de behandelingsmodaliteit niet meer zal verschillen tussen hemodialyse en peritoneale dialyse.

De speerpunten van mijn beleid als strategisch hoogleraar in de nefrologie volgen uit wat ik zojuist heb betoogd. Wij moeten bouwen aan de nefrologie op een aantal fronten. Een daarvan is een nationale en internationale verbetering in het kennisniveau van alle aspecten en modaliteiten van niervervangende behandeling door goede internationaal erkende opleidingen en nascholingen. Internationale visitatie van opleidingen in de landen van de Europese Unie lijkt daartoe een goed middel. Een ander speerpunt is de ontwikkeling van normen voor de kwaliteit van de dialysebehandeling. Het is inmiddels duidelijk dat Amerikaanse normen niet

zonder meer op de Nederlandse en Europese situatie toepasbaar zijn. Onderzoekingen zoals NECOSAD en een goede registratie van niervervangende behandeling zijn essentieel voor de ontwikkeling en implementatie van de kwaliteitsnormen. Om de implementatie te bevorderen, verzorgen RENINE en NECOSAD terugrapportage naar de deelnemende dialysecentra. Binnenkort zal op centrumniveau een terugrapportage van geaggregeerde gegevens plaatsvinden. Hierbij worden de resultaten van het centrum vergeleken met het gemiddelde van de participerende centra. Dit is een positieve kwaliteitsimpuls.

Het derde speerpunt betreft de kwaliteit van het buikvlies als dialysemembraan na jarenlange behandeling. Ik zal er alles aan doen om onnodige slijtage van deze zo vitale en onvervangbare dialysemembraan te voorkomen. Hiertoe is intensivering nodig van het onderzoek naar de ontstaansmechanismen van de peritoneale afwijkingen. Op moleculair-biologisch niveau houdt dit in dat expressie van groeifactoren wordt onderzocht. In het proefdiermodel kan het resultaat van nieuwe of gemodificeerde dialysevloeistoffen worden nagegaan, alsmede de effecten van medicamenteuze interventies. Bij de patiënten is een nauwkeurig periodiek onderzoek naar de status van hun buikvlies van essentieel belang. Deze gestandaardiseerde peritoneale permeabiliteitsanalyse maakt het tevens mogelijk de effecten van de meest veelbelovende interventies in het proefdiermodel ook in patiënten te onderzoeken. Tevens zal worden nagegaan of er een erfelijke aanleg bestaat die patiënten erg kwetsbaar maakt, of juist onkwetsbaar voor slijtage van hun buikvlies. Als dit lukt, kan de dialysetherapie meer nog dan momenteel aan de individuele patiënt worden aangepast.

Dames en heren, aan het einde van mijn rede wil ik graag enige woorden van dank uiten. Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Professor Niek Urbanus, decaan van onze faculteit en voorzitter van het AMC-bestuur, legt sterke nadruk op kwaliteitsverbetering in het AMC en doet alles om het AMC te profileren. Ik wil graag mijn bijdrage hieraan leveren. Mijn opleider in de interne geneeskunde, professor Ton-Tin van Leeuwen dank ik voor de voortreffelijke opleiding die ik van hem heb mogen ontvangen en voor de ruimte die hij heeft gelaten voor de ontwikkeling van het deelspecialisme nefrologie binnen zijn afdeling. Ik dank hem met name voor zijn visie dat de patiëntenzorg en onderwijs in ons vakgebied een gezamenlijke verantwoordelijkheid moeten zijn van de inwendige geneeskunde en

haar deelspecialismen. Professor Ad Dunning dank ik voor zijn begeleiding bij mijn eerste schreden op het terrein van wetenschappelijk onderzoek. De eerste beginselen van de dialyse zijn mij bijgebracht door dr. Evert Bos en Annete Vegter. Mijn opleiding in de nefrologie heb ik voltooid in Guy's Hospital in Londen onder supervisie van professor Stewart Cameron, een van de beste klinisch onderzoekers in de volle breedte van de nefrologie. Professor Bert Arisz dank ik bijzonder voor zijn niet-aflatende steun aan de nefrologie in het AMC en daarbuiten. Ik ben er trots op dat ik je eerste promovendus was en ik heb het bijzonder op prijs gesteld dat je altijd promotor hebt willen zijn van de door mij begeleide promovendi. Professor Ernest Briët, hoofd van de afdeling inwendige geneeskunde en voorzitter van de divisie inwendige specialismen dank ik voor zijn activiteit die heeft geleid tot realisatie van een hoogleraarschap in de nefrologie in Amsterdam. Professor Henk Lie, hoofd van de afdeling cardiologie, heeft als voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van het Cardiovasculair Research Instituut Amsterdam hier in belangrijke mate aan meegewerkt.

Ik dank de medewerkers van de onderafdeling nierziekten voor hun grote inzet in moeilijke tijden. Door jullie heeft de nefrologie in het AMC zich tot een belangrijk deelspecialisme kunnen ontwikkelen. De seniorstafleden wil ik speciaal noemen: dr. Els Boeschoten heeft zich vanaf het begin enorm ingezet voor de ontwikkeling van de CAPD in het Academisch Ziekenhuis en daarbuiten. Het is aan haar te danken dat er momenteel in Nederland een goed vergoedingensysteem bestaat voor dialyse. Natuurlijk zijn er altijd knelpunten, maar die zijn er om te worden opgelost. Als projectleider van NECOSAD is haar inzet onvervangbaar. Professor Ineke ten Berge is hoogleraar in de klinische immunologie, maar ook nefroloog. Naast haar onderzoekslijn over de transplantatie-immunologie speelt zij een belangrijke rol in alle aspecten van de nefrologie. Dr. Dick Struijk is niet alleen verantwoordelijk voor de directe patiëntenzorg van de peritoneale dialysepatiënten, maar hij is ook een voortdurende steun bij het klinisch onderzoek, bij het proefdieronderzoek en bij de internationale activiteiten van de afdeling. Dick Struijk is ook redder in de nood bij ernstige computerproblemen. Dr. Marion Koopman, Coby de Glas en Janto Surachno dank ik voor hun grote inzet in de patiëntenzorg en hun onderwijsactiviteiten.

Dialysebehandeling is alleen mogelijk met de inzet van veel paramedici. Van de dialyseverpleging noem ik Barbara Nijman, die hoofdverpleegkundige is geweest in een moeilijke tijd waarin de verhuizing naar het AMC plaatsvond en de dialyse-

afdelingen van het Binnengasthuis en Wilhelmina Gasthuis moesten integreren. Het bloed kruipt waar het niet gaan kan: momenteel is Barbara hoofd van de onderzoeksverpleegkundigen op het NECOSAD-bureau. De verpleegkundige zorg voor de dialyse wordt momenteel zeer vakkundig gesuperviseerd door Aase Riemann voor de peritoneale dialyse en Peter Janneman voor de hemodialyse. Het klinisch onderzoek bij de CAPD-patiënten was niet mogelijk geweest zonder de grote inzet en het enthousiasme van de functieassistenten Monique Langedijk, Monique Kerssens, Natalie Schouten en Nicole van den Berg. Jullie zijn altijd opgewekt als ik weer eens met een nieuw idee kom en streven naar perfectie in de uitvoering. De meeste patiënten zijn blij als zij weer eens een dag bij jullie langs kunnen komen voor een onderzoek.

Vele onderzoekers hebben, vaak al als student, geparticipeerd in het peritoneale dialyse-onderzoek en in NECOSAD. Hun proefschriften en publicaties in de internationale vakpers hebben het nefrologisch onderzoek in het AMC internationale bekendheid en erkenning gegeven. Ik noem in volgorde van de promotiedatum: Michiel Betjes, Alex Imholz, Désirée Zemel, Caroline Visser, Marja Ho-dac-Pannekeet, Caroline Douma, Rudolf van Olden en Maruschka Merkus. Zij zijn stuk voor stuk voortreffelijke onderzoekers. Het was een genoegen ze te begeleiden. Dit geldt ook voor de huidige promovendi, zoals Tony Bouts, Liesbeth Hekking, Kitty Jager, Maarten Jansen, Frits Kemperman, Joke Korevaar, Roos van Westrhenen en Machteld Zweers. Een deel van de onderzoekers heeft het experimentele werk verricht onder leiding van dr. Rob Beelen op de afdeling celbiologie van de Vrije Universiteit. Al dit onderzoek zou onmogelijk zijn geweest zonder de steun van het SLIC-laboratorium. Hierbij wil ik speciaal dr. Frans Hoek, Ger Koomen, Rudi de Waart, Johan Hiralall en Laura Splint noemen.

De nefrologie werkt in het AMC met vele afdelingen samen. Allereerst noem ik de kindernefrologie onder leiding van dr. Jean-Claude Davin. Ik stel het bijzonder op prijs dat wij gezamenlijk een promovendus begeleiden. Ook hecht ik bijzonder aan een blijvende goede samenwerking. Het NECOSAD-onderzoek heeft geleid tot een hecht samenwerkingsverband tussen de afdeling klinische epidemiologie en biostatistiek en de onderafdeling nierziekten. Dr. Friedo Dekker is essentieel voor de voortgang van NECOSAD. Zijn enthousiasme, energie en kritische inbreng zijn onmisbaar. Ook professor Jan Tijssen en professor Rob de Haan wil ik danken voor hun inbreng in NECOSAD. Een uitstekende samenwerking bestaat met de afdeling pathologie, onder leiding van professor Jan Weening, naar mijn mening een van de

beste nefropathologen ter wereld. Onze contacten hadden vroeger vooral betrekking op de nefrologische diagnostiek, maar de laatste twee jaar is met de persoon van dr. Allard van der Wal een samenwerking tot stand gekomen op het gebied van de pathologie van de peritoneale membraan. Ik verwacht veel van intensivering van de wetenschappelijke voortgang op dit gebied. De bestuursfuncties van Jan Weening in de International Society of Nephrology en die van mij in de European Renal Association en de International Society for Peritoneal Dialysis, bieden de mogelijkheid het AMC als nefrologisch centrum goed op de internationale kaart te zetten. De komst naar Amsterdam van de 'Gottschalk Archives' van de International Society of Nephrology en de 'Registry' van de European Renal Association zullen hieraan zeker bijdragen. Dr. Jan Ravesloot van de afdeling fysiologie wil ik bedanken voor de uitstekende samenwerking bij het onderwijs in het blok nieren en milieu interieur. Exploratie van samenwerkingsmogelijkheden op het gebied van de peritoneale fysiologie staat hoog op mijn agenda. Ditzelfde geldt voor professor Can Ince van het onderzoeksdeelprogramma oxygenatie en circulatie. De door hem ontwikkelde apparatuur om de microcirculatie in vivo te bestuderen, heeft zeker belangrijke toepassingen in de nefrologie. Recentelijk is een samenwerking tot stand gekomen met professor Thomas van Gulik van het laboratorium voor experimentele chirurgie. Ik hoop dat ons model van peritoneale sclerose in de rat een impuls kan geven aan onderzoek naar de preventie van verklevingen in de buikholte.

Sinds vele jaren heeft het Academisch Ziekenhuis delen van de dialyseactiviteit ondergebracht bij andere, extramurale instellingen. Zo werd de actieve hemodialyse in Diatel ondergebracht en de peritoneale dialyse bij de Stichting Thuisdialyse in Utrecht. Recentelijk zijn beide organisaties gefuseerd tot de Stichting Dianet. Deze organisatie is als geen andere in staat belangrijke delen van de logistiek van de dialyse te verzorgen. Naar mijn mening is er sprake van een Nederlandse variant op het Amerikaanse principe van 'managed care', waarin ziekenhuizen hun dialyse uitbesteden aan een dialyse-industrie. Het is goed dat dit in Nederland een non-profit-organisatie betreft. De directie van Dianet, bestaande uit Ton van den Bremer, dr. Hein van der Reijden en dr. Paul Stevens, wil ik graag bedanken voor de goede samenwerking.

Ik maak graag van de gelegenheid gebruik de Nierstichting te danken voor de uitgebreide ondersteuning van het nefrologische wetenschappelijk onderzoek. De Nierstichting is een unieke organisatie die in het buitenland in deze vorm niet bestaat. Dankzij subsidiëring van wetenschappelijke projecten is het aantal Neder-

landse publicaties in de internationale nefrologische literatuur vergelijkbaar met dat uit het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en Frankrijk, ondanks het geringere aantal inwoners en nefrologen in ons land. Zonder de Nierstichting waren de huidige onderzoekingen van de nefrologie in het AMC niet mogelijk geweest. Ook wil ik de industrie noemen. Dialyse is een typisch voorbeeld van een behandeling die plaatsvindt, zonder dat de wetenschappelijke fundering tevoren was uitgewerkt. Dit is waarschijnlijk de oorzaak van het feit dat de firma's die zich bezighouden met dialysemiddelen altijd een positieve houding hebben getoond bij ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek. Speciaal de rol van het Extramural Grant Program is van grote waarde geweest voor het peritoneale dialyseonderzoek.

Ik zou mijn activiteiten in het AMC en daarbuiten niet kunnen verrichten zonder een deel van de werkzaamheden te delegeren. Ik doe dat aan Marion Zeeman. Zij is niet alleen een uitstekend medisch secretaresse, maar regelt zoveel zaken volledig zelfstandig, in het Nederlands of in het Engels, dat feitelijk van managementondersteuning moet worden gesproken. Dit geldt bijvoorbeeld voor het regelen van de verschillende internationale fellowships en scholarships; Marion doet dit allemaal met een aardig en opgeruimd karakter.

Tot slot richt ik enkele woorden aan mijn familie. Mijn ouders dank ik voor de mogelijkheid mij te laten studeren. Ik ben erg blij dat mijn moeder bij deze gelegenheid aanwezig kan zijn. Yvonne dank ik heel in het bijzonder. Je hebt mij niet alleen vanaf het begin volledig gesteund, maar mij ook later alle vrijheid gelaten bij de activiteiten die ik 's avonds of in het weekend of in het buitenland zo nodig moest doen. Ook in moeilijke tijden ben jij altijd mijn steun en toeverlaat.

Ik heb gezegd.

Noten

1 Scribner B.H., Bari R., Caner J.E.Z., Hegstrom R., Burnell J.M. 'The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report'. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* 1960; 6: 114-120.

2 Ramsteijn P.G., De Charro F.Th., Geerlings W., Krediet R.T., Tjandra Y.I. *Registratie Nierfunctievervanging Nederland. Statistisch Verslag 1998*. Rotterdam: Stichting Renine, 1998.

3 Popovich R.P., Moncrief J.W., Nolph K.D., Ghods A.J., Twardowski Z.J., Pyle W.K. 'Continuous ambulatory peritoneal dialysis'. *Annals of Internal Medicine* 1978; 88: 449-456.

4 Boen S.T. 'Kinetics of peritoneal dialysis'. *Medicine* 1961; 4: 243-287.

5 Boeschoten E.W., Krediet R.T., Arisz L., Southwood J., Mallonga E.T., Haagsma-Schouten W.A.G, Boen S.T. 'Een nieuwe vorm van nierfunctievervangende behandeling: continue, ambulante, peritoneale dialyse'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1980; 124: 461-464.

6 Wolfe R.A., Port F.K., Webb R.L., Bloembergen W.E., Hirth R., Young E.W., et al. 'Excerpts from United States Renal Data System 1999 Annual Report. 12. International comparisons of ESRD therapy'. *American Journal of Kidney Diseases* 1999; 34: suppl 1: S144-S151.

7 Nissenson A.R., Prichard S.S., Cheng I.K.P., Gokal R., Kubota M., Maiorca R., Riella M.C., Rottembourg J., Stewart J.H. 'Non-medical factors that impact on ESRD modality selection'. *Kidney International* 1993; 43; suppl 40: S120-S127.

8 Fenton S.S.A., Schaubel D.E., Desmeules M., Morrison H.I., Mao Y., Copleston P., Jeffery J.R., Kjellstrand C.M. 'Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates'. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 30: 334-342.

9 Jager K.J., Merkus M.P., Dekker F.W., Boeschoten E.W., Tijsen J.G.P., Stevens P., Bos W.J.W., Krediet R.T., for the NECOSAD Study Group. 'Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis'. *Kidney International* 1999; 55: 1476-1485.

10 Churchill D.N., Taylor D.W., Keshaviah P.R., for the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. 'Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome'. *Journal of the American Society of Nephrology* 1996; 7: 198-207.

11 Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W., Boeschoten E.W., Stevens P., Krediet R.T., for the NECOSAD Study Group. 'Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment'. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 29: 584-592.

12 Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W., De Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T., for the NECOSAD Study group. 'Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis'. *Kidney International* 1999; 56: 720-728.

13 Krediet R.T., Boeschoten E.W., Zuyderhoudt F.M.J., Arisz L. 'Peritoneal transport characteristics of water, low-molecular weight solutes and proteins during long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis'. *Peritoneal Dialysis Bulletin* 1986; 6: 61-65.
14 Heimbürger O., Waniewski J., Werynski A., Tranaeus A., Lindholm M. 'Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity'. *Kidney International* 1990; 38: 495-506.
15 Ho-dac-Pannekeet M.M., Atasever B., Struijk D.G., Krediet R.T. 'Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis'. *Peritoneal Dialysis International* 1997; 17: 144-150.
16 Kawaguchi Y., Hasegawa T., Nakayama M., Kubo H., Shigemata T. 'Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy'. *Kidney International* 1997; 52; supplement 62: S105-S107.
17 Struijk D.G., Krediet R.T., Koomen G.C.M., Boeschoten E.W., Hoek F.J., Arisz L. 'A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients'. *Kidney International* 1994; 45: 1739-1744.
18 Davies S.J., Bryan J., Philips L., Russell G.I. 'Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996; 11: 498-506.
19 Mateijsen M.A.M., Van der Wal A.C., Hendriks P.M.E.M., Zweers M.M., Mulder J., Struijk D.G., Krediet R.T. 'Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis'. *Peritoneal Dialysis International* 1999; 19: 517-525.
20 Krediet R.T. 'The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. Nephrology Forum'. *Kidney International* 1999; 55: 341-356.