



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Renale auto-immuunziekten: schaamteloos samenwerken**

Teng, Y.K.O.

### **Citation**

Teng, Y. K. O. (2024). *Renale auto-immuunziekten: schaamteloos samenwerken*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3677412>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3677412>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Y.K. Onno Teng

# Renale Auto-immuunziekten: Schaamteloos Samenwerken



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Renale Auto-immuunziekten: Schaamteloos Samenwerken

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. Y.K. Onno Teng**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Interne Geneeskunde - Nefrologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 19 januari 2024



**Universiteit  
Leiden**



**Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, hooggeleerde collegae, geacht bestuur van de Medische Faculteit der Leidse Studenten, zeer gewaardeerde toehoorders,**

Het is vandaag een heuglijke dag voor mij en mijn familie want op 19 januari 1941 – 83 jaar geleden trouwden mijn opa en oma in Indonesië. Dit jaar is ook het jaar dat we samen met de Indonesiërs herdenken dat precies 20 jaar geleden minutenlang de aarde hevig trilde. Sommige kustbewoners liepen naar de zee omdat die zo raar doet: ze trekt zich terug. Om even later in een tien meter hoge vloedgolf terug te keren en alles op haar pad te vernietigen. Een man vertelde dat hij bij de eerste golf zijn vrouw verloor en nog wel hun dochter boven zijn hoofd kon houden maar dat hij bij de tweede golf ook haar moest loslaten. Dit zijn aangrijpende verhalen hoe vernietigend een gigantische tsunami opeens aan land kwam en een verwoesting aanbracht waarbij men 228.000 dierbaren kwijtraakte in een tijdsbestek van minuten tot uren<sup>1</sup>. Indonesië is het land met de meeste eilanden ter wereld en daarmee heeft het ook de meest idyllische kusten uitzien over een golvende zee, meestal een rustgevende aanblik.

Ik begin vandaag over het onderwerp ‘golven op zee’ omdat ik U vandaag mee wil nemen in een intrigerend verhaal over het immuunsysteem waar ‘golven van ontsteking’ opgewekt worden. Ontsteking wordt ook wel inflammatie genoemd. En soms ontstaan in het lichaam verwoestende golven van inflammatie die leiden tot problemen in de nieren. Die nieren zijn de magisch mooie, reinigende filters van ons bloed met de Latijnse benaming ‘renes’. Vandaar dat u in mijn titel de benaming ‘renale’ auto-immuunziekten kunt lezen. Ik wil samen met u gaan begrijpen hoe renale auto-immuunziekten ontstaan en dat, als we dit begrijpen, ik u ook mee kan nemen in de behandelingen hoe we patiënten kunnen helpen en stappen maken om dichter bij genezing te komen.

Vrijwel elke auto-immuunziekte kan in principe de nieren aantasten, maar ik heb mijn klinisch en wetenschappelijk hart

het afgelopen decennium toegelegd op systemische lupus erythematosus, ANCA-geassocieerde vasculitis, en complement-gemedieerde systemische auto-immuunziekten. Ik zal in deze oratie dus vaak teruggrijpen naar deze ziekten en dan met name de ziekte SLE of lupus als voorbeeld gebruiken. Zo probeer ik een aantal aspecten in deze oratie te versimpelen en begrijpelijk te houden. Deze oratie gaat over een werkgebied waar de scheidslijn tussen laboratorium en kliniek samenkomen. Dat is intellectueel gezien wat mij betreft het mooiste plekje binnen de medische wereld. Het leek mij dan ook alleen maar fair dat ik U laat delen in de schoonheid van dit plekje in de medische wetenschap.

Maar alvorens wij dat mooie plekje betreden, laten we de belangrijkste vraag van vanmiddag stellen: Wat is ‘succes’ aan het einde van deze oratie? ‘Ichi-go Ichi-e’ is een gevleugelde Japanse uitspraak welke betekent ‘Elk moment is er maar 1 keer’. Met de nederigheid dat dit besef met zich meebrengt om deze oratie echt te laten tellen, is succes vandaag als bij een ieder van U, ongeacht dat U allen van een verschillende pluimage bent, morgen nog 1 inzicht of 1 wenkende gedachte voorbij komt.

De eerste beschrijving van de ziekte systemische lupus erythematosus was in 1872 en was een beschrijvende studie door Moritz Kaposi en die schreef het volgende, ik citeer: “het waren 10 vrouwen en 1 man waarbij de ziekte zich presenteerde met schijfvormige huidafwijkingen, met koortsende exacerbaties en met systemische effecten waarbij het gehele organisme is aangedaan. De behandeling van de ziekte is symptomatisch met een twijfelachtige prognose” – einde citaat<sup>2</sup>. Van zijn studiegroep overleden 3 vrouwen en op basis van de verrichte obducties concludeerde hij dat er sprake was van ‘een inflammatoire origine met systemische betrokkenheid’. En met systemische bedoelde hij dat meerdere orgaansystemen aangetast raakten.

Patiënten werden ziek en overleden aan inflammatie die zich door verschillende organen van het hele organisme verspreidde. Na 150 jaar heeft Kaposi volgens mij tot op de dag van

vandaag gelijk. Kaposi's beschrijving raakt aan een heel fundamentele vraag bij nefrologen: wat zijn eigenlijk nier-ziekten? Ik ben tot het inzicht gekomen dat er eigenlijk maar heel weinig ziekten van de nier zelf zijn. We hebben een aantal aanlegstoornissen van de nier, vaak met een genetische oorzaak, zoals cystenieren of zogenaamde podocytopathieën waar bij het nierfilter op moleculair niveau is aangedaan. Maar als we heel eerlijk naar de nier-ziekten kijken, ben ik me gaan realiseren dat het overgrote deel hun oorzaak hebben *buiten* de nier. Zo wordt bijvoorbeeld diabetische nefropathie veroorzaakt wordt door diabetes buiten de nieren; hypertensieve nefropathie door een te hoge bloeddruk buiten de nieren; en nierfilters en nierbuisjes kunnen verstopt raken door depositie van eiwitten die in de nieren neerslaan, zoals bij een paraproteïnemie. Hetzelfde geldt voor renale auto-immuunziekten: in mijn gesprekken met mijn zeer gewaardeerde collega hoogleraren Cees van Kooten en Ton Rabelink discussieerden we vaak over hoe de inflammatie bij een renale auto-immuunziekte veroorzaakt werd door een uit de bocht geschoten immuunsysteem. Eigenlijk vond het probleem van de nieren zijn oorsprong in lymfklieren, milt en beenmerg van een patiënt waar een auto-immuunrespons een golf van inflammatie veroorzaakt wat zich verspreid naar meerdere organen van het lichaam. Precies zoals Kaposi 150 jaar geleden beschreef.

Ik wil u vandaag meenemen in een nadere beschouwing van die golven van inflammatie en zal dit doen aan de hand van een analogie met het natuurverschijnsel van golven op zee. Voor de golven die we op zee waarnemen zijn er 3 factoren die de hoeveelheid en hoogte van golven bepalen<sup>3</sup>: 1) is de wind ; 2) is een opstijgende zeebodem zodat water van diep naar ondiep gaat en 3) is een hoge watertemperatuur. Ik licht het kort toe: de wind is eigenlijk een externe omgevingsfactor van het water wat ervoor zorgt dat het wateroppervlak op en neer gaat deinzen. Daar begint de golf eigenlijk. Naarmate deze deinzende golven dicht bij de kust komen, waar de zeebodem opstijgt, dan ontstaat er een ophoping van water met een opwaartse druk waardoor golven hoger en hoger worden. Tot slot

wordt de hoogte van die golf mede bepaald door het verschil in luchtdruk en waterdruk. Hoe warmer het water hoe hoger de opwaartse druk. Hopelijk nuttig dat u dit nu weet als u binnenkort weer eens op het strand staat.

Het is intrigerend om te realiseren dat golven op zee als natuurverschijnsel opvallend veel gelijkenis vertonen met de golven van inflammatie door ons immuunsysteem. Ook bij ons immuunsysteem begint een golf van inflammatie met een externe factor die we dan virussen of bacteriën noemen. Deze micro-organismen activeren het immuunsysteem en zorgt er voor dat de inflammatie in ons lichaam continu op en neer deinst. Bij ons allemaal hier en nu is ons immuunsysteem geheel onbewust continu bezig om op en neer te deinzen tussen activatie en de-activatie: Een wondere staat van balans. En net als op zee: waait het soms harder en zorgt een fikse infectie voor een storm in uw lichaam die wij allemaal wel eens meemaken en herkennen als een griep. Net als dat golven een goede illustratie zijn voor de inflammatie die door het immuunsysteem teweeg gebracht kan worden, moet u zich voorstellen dat onze nieren symbool staan voor het land achter de duinen. Doorgaans is het land van nature in evenwicht met het soms heftig golvende water.

Er is echter meer aan de hand bij patiënten met een renale auto-immuunziekte want bij deze patiënten worden de nieren overspoeld door heftige golven van inflammatie. Om dat te begrijpen moeten we die twee andere factoren beschouwen: de steilheid van de zeebodem en de temperatuur van het water. De steilheid van de zeebodem wordt bepaald door een redelijk massief stuk aarde, die er gewoon is. Net als dat onze genetische samenstelling, ons DNA, er gewoon is. In renale auto-immuunziekten zijn er genetisch eigenschappen van het immuunsysteem bekend die ervoor zorgen dat er hyper-activiteit van verschillende afweerreacties optreedt. Toen onderzoekers net na de eeuwwisseling genetische profielen van jonge lupus patiënten en gezonde personen naast elkaar legden, observeerden ze in lupus patiënten 3 opvallende genetische signaturen:

een zogenaamde interferon-signatuur, een neutrofiel-signatuur en een plasma cel signatuur<sup>4,5</sup>. Dat deze genetische achtergrond van belang is voor het functioneren van het immuunsysteem bij SLE patiënten, heb ik zelf mogen bestuderen als student-onderzoeker aan het National Institutes of Health in Amerika<sup>6</sup>. Door mijn experimenten onder begeleiding van Peter Lipsky en mijn latere promotor, professor Jaap van Laar, heb ik uit eerste hand mogen leren dat het fenomeen van B-cel hyperactiviteit in SLE de onderliggende oorzaak was voor de vorming van autoantistoffen geproduceerd door auto-reactieve plasmacellen<sup>7</sup>. In een later stadium ben ik mijn carrière in de academische nefrologie begonnen met het bestuderen van neutrofielen naar aanleiding van die eerder ontdekte, genetische neutrofiel signatuur. Ook hier bleek dat deze genetische signatuur de grondslag vormde voor een fenomeen van de trigger-happy neutrofielen die leiden tot een overmatige vorm van NETosis<sup>8,9</sup>. De derde signatuur, de interferon-signatuur is er eentje waarvan ik de overweldigende hoeveelheid literatuur niet eens kon bijhouden. De naam is afgeleid van 'viral interference' wat duidde dat interferon een belangrijke component is voor de T-cel activatie die nodig is om virussen te bestrijden. De ontdekking dat lupus patiënten een genetische signatuur hadden waardoor er overmatige T-cel activatie via interferon ontstond, past helemaal in de kenmerkende hyper-activatie status van het afweersysteem bij lupus patiënten.

Ook in ANCA geassocieerde vasculitis<sup>10</sup> en complement gemedeerde ziekten<sup>11</sup> zijn soortgelijke genetische signalen aangetoond. En simpeler gesteld: een genetische opmaak van het afweersysteem bij patiënten met renale auto-immuunziekten leidt als het ware tot ADHD van hun afweercellen. Hoe meer immuuncellen zich ADHD gedragen, hoe heftiger, groter en hoger de golf van inflammatie veroorzaakt door het immuunsysteem. Deze genetische opmaak is daarmee goed te vergelijken met de zeebodem die bij SLE patiënten steiler is dan bij gezonde personen. De auto-immuniteit bij SLE patiënten kenmerkt zich door golven van inflammatie die vanwege die steile zeebodem geen gewone, op en neer deinzende golven

zijn maar juist continue, hoge golven van inflammatie. Deze golven overspoelen de nieren met inflammatie leidend tot auto-immuun glomerulonefritis.

Twee van de drie factoren hebben we besproken, die zowel letterlijk op zee als overdrachtelijk in ons lichaam de hoogte van golven bepaalt. De derde factor is het zeewater zelf. In het geval van het immuunsysteem, is die derde factor het complementsysteem. Het complementsysteem is onderdeel van het zogenaamde 'aangeboren immuunsysteem'. Het is een verzameling van eiwitten die de eerstelijns verdediging is tegen allerlei pathogene micro-organismen<sup>12</sup>. Het activeren en reguleren van het complementsysteem is cruciaal om het afweersysteem van paraatheid naar activatiestand te zetten en ziekmakende micro-organismen te neutraliseren. De mate van activatie door het complementsysteem is net als de watertemperatuur van het zeewater: hoe actiever het complementsysteem, hoe warmer het water, en hoe groter de golf van inflammatie wordt geamplificeerd. Bij patiënten met renale auto-immuunziekten bepaalt de activatie en dysregulatie van het complementsysteem voor een belangrijke mate de ernst van inflammatie in de nieren<sup>13,14</sup>.

Golven van inflammatie hebben dus veel overeenkomsten met de golven op zee: naast de wind en de zeebodem, is de hoogte van de temperatuur van het zeewater bepalend voor het verschil met de luchtdruk en daarmee de opwaartse kracht voor die golf. Ja, ongebreidelde opwarming van het zeewater gebeurt vaak heel geniepig en is vaak al decennia aan de gang en leidt tot veel hogere golfslag en watersnoodrampen. Als u goed oplet, bemerkt U dat in mijn woorden een echo van een klimatologische waarschuwing zit. Maar ook een waarschuwing voor patiënten met een renale auto-immuunziekten: ongebreidelde complementactivatie leidt in patiënten tot het overspoelen van de nieren met inflammatie.

U zult ondertussen het idee hebben gekregen dat U in een hoorcollege van Gerrit Hiemstra bent terecht gekomen en

dat is een goed teken. Immers, ik hoop met deze beeldende vergelijking over te brengen dat er bij patiënten met een renale auto-immuunziekte iets fundamenteels mis gaat met de balans van het ecosysteem dat immuunsysteem heet. En U heeft nu enig begrip vergaard waarom bij renale auto-immuunziekten niet de nier zelf het probleem is maar het afweersysteem van deze patiënten buiten de nier. Ik heb tot nog toe stevast in deze oratie gesproken over ‘renale’ auto-immuunziekten omdat de focus van mijn leerstoel bij de nieren ligt. Echter het is duidelijk dat auto-immuun glomerulonefritis wordt veroorzaakt door golven van inflammatie waaraan de nier het lijdend voorwerp is. Of anders gezegd: auto-immuun glomerulonefritis is een verschijnsel als onderdeel van *systemische* auto-immuunziekten. De golven van inflammatie overstromen niet alleen het land dat nieren heet maar evengoed de longen, het hart, het Keel-Neus-Oor gebied van patiënten met een systemische auto-immuunziekte.

Met de kennis over de woeste golven van inflammatie, die verschillende organen kan overspoelen, kunnen we doordenken over therapieën die onze patiënten kunnen helpen. We pakken de analogie van golven weer op en kunnen dan begrijpen dat één van de pilaren van ons onderzoek erop gericht is om grip te krijgen op ‘de wind’ oftewel de omgevingsfactoren die golven van inflammatie initiëren. We doen momenteel onderzoek in Leiden samen met de afdeling reumatologie naar de kruisreactiviteit van eiwitten van de staphylococcus aureus bacterie en de vorming van ANCA autoantistoffen. En dit doen we ook in samenwerking met de Stanford University in Amerika waar we onderzoeken of er auto-reactieve, ANCA-specifieke B-cellen zijn die bacteriën of virussen herkennen. Dit is heel belangrijk onderzoek want het zou een enorme stap voorwaarts zijn als we de initiële triggers van auto-immuniteit zouden kunnen identificeren.

Maar ongeacht die triggers, hoe kunnen we nu patiënten helpen en behandelen zodat die enorme tsunami aan inflammatie betegeld kan worden en we voorkomen dat verschillende

organen ondergedompeld raken in inflammatie? Als echte Nederlanders, weten wij allemaal precies wat we moeten doen om deze golven van inflammatie te bestrijden ... : ... dijken bouwen! Dat is precies wat wij als artsen in de afgelopen decennia hebben gedaan. In de afgelopen 40 jaar zijn studies op het gebied van systemische auto-immuunziekten erop gericht om met afweer onderdrukkende medicatie een dijk te bouwen om onze nieren en andere organen te beschermen. Het concept is simpel: door op het land dijken te bouwen met geneesmiddelen die de golven van inflammatie tegen houden, voorkomen we schade aan organen die anders overspoeld zouden worden met inflammatie en krijgen we de ziekte “onder controle”. Het is dan ook geen verrassing dat dezelfde middelen in verschillende combinaties voor alle systemische auto-immuunziekten gebruikt worden. “Non-targeted immuunsuppressie” wil ik ze noemen: middelen die heel generiek de ontsteking afremmen, middelen die wij kennen als corticosteroïden en anti-proliferatieve middelen zoals cyclofosfamide, azathioprine, mycofenolaat en tacrolimus. Deze middelen zijn heel effectief gebleken in veel studies en als wij ze op een juiste manier combineren, worden ze succesvol ingezet om de ziekte onder controle te krijgen maar ook om toekomstige overstromingen te voorkomen<sup>15</sup>.

Maar dan toch die ene cruciale vraag: hebben we daarmee het echte probleem opgelost? Hebben we de ziekte genezen? Als echte dijkbouwers kunt u het antwoord ook al raden: nee, de echte fundamentele verandering zit hem niet op land maar in zee. De zeebodem en de compositie van het zeewater moeten we verbeteren, willen we echt impact maken. In de afgelopen 10-20 jaar heeft de geneeskunde een innovatie doorgemaakt waarbij het nu mogelijk is om die zeebodem te moduleren. U hoort het goed ‘moduleren’: We kunnen immers het DNA en de genetica van het afweersysteem van patiënten niet veranderen maar we kunnen wel de hyperactiviteit van het immuunsysteem aanpakken. Vergelijkbaar aan de inspanningen van de TU Delft voor de kust van Scheveningen om betere golven voor de surfers te creëren door modulatie van de zeebo-



dem<sup>16</sup>. Samen met ons team in het LUMC hebben we al jaren geleden ingezien dat de echte oplossing zit in het vertalen van onze kennis van het hyperactieve immuunsysteem van deze patiënten naar een therapie met specifieke geneesmiddelen die gericht zijn die geactiveerde status tegen te gaan. Ik noem ze ‘targeted immuunsuppressie’. We hebben ons bijvoorbeeld gericht op therapieën die specifiek B-cellen uitschakelen en strategieën om die auto-reactieve plasmacellen te behandelen. Onder andere dankzij de inspanningen hier in het LUMC hebben we een veelbelovende strategie voor lupus nefritis patiënten ontwikkeld met een combinatietherapie van twee bekende medicijnen rituximab en belimumab<sup>17</sup>. Ook voor ANCA-geassocieerde vasculitis hebben we de B-cel gerichte therapie door-ontwikkeld op zo een manier dat we de behandeling titreren op basis van de hoeveelheid ANCA-autoantistoffen en B-cellen<sup>18</sup>. Met deze B-cel gerichte therapieën proberen we dus als het ware die zeebodem te moduleren in een gunstige zin.

Maar ook het zeewater hebben we niet uit het oog verloren want het LUMC is voortrekker geweest om avacopan beschikbaar te maken voor moeilijk behandelbare ANCA vasculitis patiënten<sup>19</sup>. Avacopan is een van de eerste behandelingen die aangrijpt op het complementsysteem en de temperatuur van dat zeewater omlaag brengt zodat de golven van inflammatie vrijwel direct gedempt worden en tot minder schade aan de organen van ANCA vasculitis patiënten leidt.

Het is mooi dat de inspanningen van ons onderzoek zich tegenwoordig richt op behandelstrategieën om verbeteringen op zee te maken en niet meer alleen op het land. Het zijn als het ware de deltawerken voor systemische auto-immuunziekten. Deze deltawerken moeten ook bij onze patiënten ertoe leiden dat de dijken op ons land nu ook verlaagd kunnen worden. U moet u voorstellen dat als golven van inflammatie continu tegen de dijken blijven beuken en U daartegen niets anders doet of kan doen dan dijken bouwen, dan betalen patiënten uiteindelijk een dure tol om deze dijken in stand te houden. Ik praat dan over de bijwerkingen van langdurige, non-targeted

immuunsuppressie: dat zijn infecties, cardiovasculaire complicaties en kankers.

U bemerkt dat de analogie van golven blijft stand houden en daardoor kan ik U ook goed schetsen wat de toekomst gaat brengen voor patiënten met een systemische auto-immuunziekte: we zullen de aankomende jaren verschillende innovatieve therapieën op ons af zien komen allemaal specifiek gericht tegen het moduleren van de zeebodem én het zeewater. Een voorbeeld hiervan zijn cellulaire therapieën, zoals zogenaamde CAR-T-cel therapieën gericht tegen B-cellen en plasmacellen. Het infunderen van anti-CD19 CAR-T cellen in patiënten is in essentie een poging om afweercellen van de patiënt zodanig te modificeren dat het alle B-cellen en plasmacellen kan elimineren<sup>20</sup>. Een rigoureuze therapie die zal moeten bewijzen of deze celtherapie inderdaad het hele immuunsysteem re-set naar een nieuwe, normale balans. Het is als het ware die hele, steile zeebodem in zijn geheel afgraven en minder steil maken. De vraag die beantwoord moet worden is of er niet simpelweg nieuwe afzetting op die zeebodem komen en op termijn gewoon weer een hele steile zeebodem ligt die de golven van inflammatie een opwaartse kracht bieden. Iets minder rigoureuze zijn bi-specifieke CD3/CD19 monoclonale antilichamen, oftewel BiTES, die lichaamseigen T-cellen zullen triggeren om diezelfde B-cellen en plasmacellen te elimineren<sup>21</sup>. Deze BiTES kunnen ook nog eens verbeterd worden tot zogenaamde BiTEokines zodat ze naast cellen tegelijkertijd cytokines elimineren<sup>22</sup>. Met BiTEokines combineert men eigenlijk het Leidse concept van combinatietherapieën in 1 medicijn. U kunt eigenlijk wel stellen dat we een tsunami aan therapieën kunnen verwachten om de tsunami van inflammatie te bestrijden. U mag dan ook van onze Leidse groep verwachten dat we het onderzoek naar deze innovatieve therapieën zullen voortzetten. Daarnaast mag u van ons verwachten dat we niet alleen de zeebodem moduleren maar ook de temperatuur van het zeewater gunstig gaan beïnvloeden. We zullen steeds meer gaan kijken naar therapieën die de compositie van het complementsysteem gunstig beïnvloeden, waarbij vele, verschillende remmers van het com-

plement onderzocht zullen worden. Hierbij is mijn pleidooi dat al deze innovatieve therapieën niet alleen moeten streven naar het aantonen van klinische effectiviteit maar ook moeten aantonen dat non-targeted immuunsuppressie afgebouwd kan worden. De echte genezing voor patiënten met een systemische auto-immuunziekte bewijst men door aan te tonen dat er een leven bestaat zonder dijken en organen echt veilig zijn als de echte oorzaken van die enorme golven van inflammatie worden tegen gegaan. Dichter bij genezing van een auto-immuunziekte kan men niet komen.

In de aankomende jaren zullen de behandelingen voor systemische auto-immuunziekten in een enorm tempo worden uitgebreid en steeds ingewikkelder worden omdat combinaties van targeted en non-targeted immuunsuppressie nodig zullen zijn om patiënten dichterbij genezing te brengen. Halverwege deze oratie kunt U stellen dat de innovatie op nieuwe therapieën voor patiënten het leven van de arts ook steeds ingewikkelder maken. Net als in het restaurant: hoe meer keus hoe moeilijker het wordt om een keuze te maken. Het besef is bij mij dan ook gaan groeien dat wij met zijn allen nog zoveel onderzoeken kunnen doen naar nieuwe behandelstrategieën maar alle innovaties zijn geen knip voor de neus waard als we niet in staat zijn om die betere behandelstrategieën bij de patiënt te krijgen in de dagelijkse praktijk.

Wij moeten daarom een essentiële vraag bij de hoorns pakken: hoe kunnen wij de zorg en innovaties voor patiënten met een complexe, zeldzame, systemische auto-immuunziekte verbeteren. Ik wil het daarvoor met u hebben over het tweede deel van mijn oratie-titel: schaamteloos samenwerken.

En misschien goed om het meteen met u kort over 'schaamte' te hebben. Het fenomeen 'schaamte' is sociaal-wetenschappelijk een waanzinnig interessant onderwerp om te bestuderen en dat wordt dan ook veelvuldig gedaan. De Franse socioloog Émile Durkheim stelt dat schaamte een collectief gevoel is, dat ontstaat wanneer we de normen of de waarden van onze

samenleving overtreden<sup>23</sup>. Schaamte is daarmee een manier om de sociale orde in een groep mensen te handhaven, een vorm van sociale controle of, negatiever gesteld, een vorm van sociale sanctie die van binnenuit komt. Als we het dan over 'schaamte-loosheid' hebben dan kan een persoon alleen schaamteloos zijn als de sociale normen en waarden zo ingericht zijn dat die persoon handelt overeenkomstig diezelfde normen en waarden.

Ik wil het dan ook met u hebben over 'schaamteloos samenwerken' in de gezondheidszorg. Ik wil met u begrijpen hoe de sociale orde van ons zorgstelsel is ingericht als het gaat over hecht samenwerken. Hoe adequaat scheppen wij de voorwaarden in ons zorgstelsel zodat multidisciplinaire samenwerking plaats vindt? Samenwerken lijkt immers de afgelopen jaren een modewoord te zijn geworden om alle problemen in de zorg op te lossen. Samenwerken over 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn heen, samenwerken tussen disciplines, samenwerken tussen ziekenhuizen, samenwerken met paramedici. Samenwerken als recept voor al uw problemen. En in de pure essentie is dat ook echt zo.

Maar de handeling 'samenwerken' is niet zomaar een eenvoudige handeling die in een opwelling wordt gedaan. In tegendeel, samenwerken is doorgaans iets wat moedwillig of doelbewust gedaan moet worden. Samenwerken is niet iets vanzelfsprekends en vereist dus logischerwijs een bepaalde mate van conditionering. In de gezondheidszorg moeten dus de juiste voorwaarden gecreëerd worden zodat zorgprofessionals gaan samenwerken. Dit geldt bij uitstek voor de zorg bij patiënten met een systemische auto-immuunziekte: die ziekten kenmerken zich door een complexe presentatie van symptomen doordat allerlei orgaansystemen overspoeld kunnen raken met golven van inflammatie. Daarnaast zijn deze ziekten zeldzaam en moet men om voldoende ervaring aan te boren vaak over de muren van instellingen heen expertise zoeken. Dus rijst een terechte vraag: In welke mate worden artsen gestimuleerd, ondersteund, aangemoedigd en beloond, in de breedste zin van het woord, om samen te werken? Om deze vraag te beant-

woorden, zal ik 'hecht samenwerken' met u exploreren vanuit 3 verschillende perspectieven: de organisatie van de zorg, de beloning en de opleiding van jonge artsen. Zo kunnen we een beeld krijgen van de sociale orde van de gezondheidszorg die schaafteloos samenwerken kan bevorderen.

De organisatie van 'schaafteloos samenwerken' kunt u het beste beschouwen bij de meest ernstige patiënten met een systemische auto-immuunziekte waarbij een tsunami aan inflammatie leidt tot ernstige of zelfs levensbedreigende ziekte. Voor deze patiënten is optimale samenwerking nodig om zorg te leveren door een team van internisten, reumatologen, fere-seartsen, hematologen, longartsen en verpleegkundigen. Een klinisch expertise-team welke we in het LUMC een spontaan en energiek acroniem hebben gegeven: LUMISA, het LUMC Instituut voor Systemische Auto-immuunziekten. Het bestaat nog niet maar het is een opwindend gedachtespinsel waaruit de intrinsieke ambitie van mijn collegae blijkt. Een ambitie die het LUMC op de meest tastbare manier heeft omarmd door deze leerstoel in te stellen. Deze leerstoel voltooid een hele reeks aan leerstoelen binnen de immunologische klinieken van het LUMC zijnde de reumatologie, dermato-immunologie, de neuro-immunologie, de hemato-immunologie, de kinder-immunologie en nu dus de nefro-immunologie. De historie van het LUMC maar ook de strategische visie van het LUMC kan op geen andere manier scherper op de kaart gezet worden. Deze visie dringt ook door in de wijze waarop het LUMC in de Leidse regio en landelijk acteert in expertisenetwerken. Het multidisciplinaire expertise-team wordt niet alleen gevormd door specialisten in het LUMC maar doen we samen met collegae in de regio in wekelijkse, regionale overlegmomenten. De leidende visie is dat expertise gevonden kan worden in de kennis van de som van behandelaren, al dan niet met kunstmatig, geaugmenteerde intelligentie. Ik ben ervan overtuigd dat in een goed netwerk alle leden in 'the lead' kunnen zijn. Vervang de macht van 1 leider met de invloed van velen en U bent in staat om in een netwerk als team meer te bereiken en U bent minder afhankelijk van het individu.

Het is goed ons te beseffen dat deze visie een enorme impact heeft op schaafteloos samenwerken voor patiënten met een systemische auto-immuunziekte. U, als patiënt, wordt in de toekomst niet meer behandeld door uw arts alleen, U wordt door een team behandeld. De zorg van de toekomst kan niet geconcentreerd worden op 1 plek, de expertise over uw aandoening daarentegen wel. 'Concentratie van expertise', in tegenstelling tot 'concentratie van zorg', is dan ook een hele belangrijke nuance die meer verantwoordelijkheid legt bij expertisecentra om in netwerken samen te werken. Het is mijn overtuiging dat deze visie de basis moet zijn van een nieuw managementmodel naar de toekomst toe waarbij gefaciliteerd wordt dat zorgprofessionals schaafteloos kunnen samenwerken. Deze visie leidt er ook toe dat we in het LUMC de zorg zien en vormgeven in netwerken en allianties met een regionale, landelijke en Europese samenhang.

Als men deze visie om daadwerkelijk schaafteloos samenwerken wil borgen in de organisatie, krijgt men ook een nieuwe kijk op ons zorgstelsel welke traditioneel is opgebouwd vanuit een mono-disciplinair gedachtengoed. In dit oude gedachtengoed wordt de zorg opgedeeld in disciplines op basis van de anatomie van organen. Daardoor hebben SLE patiënten gemiddeld 5 verschillende specialisten in het ziekenhuis<sup>24</sup> en bij ANCA vasculitis patiënten zijn dat gemiddeld 4 specialisten<sup>25,26</sup>. In essentie maakt het expliciete onderscheid tussen al die verschillende disciplines 'hecht samenwerken' uitdagender. Ik ben dan ook dankbaar dat ik heb mogen leren van mijn inspirerende mentoren de hoogleraren Tom Huizinga en Ton Rabelink en de heer Menko Soeters hoe belangrijk het is de waarde te herkennen van hecht samenwerken over de muren van disciplines heen. Dit heeft ertoe geleid dat een hechte samenwerking tussen verschillende disciplines in het LUMC een vruchtbare bodem hebben gevonden in multidisciplinaire zorgpaden. Het kinderwens zorgpad voor SLE en APS patiënten is een levend voorbeeld, waarbij wij in het LUMC vanaf 2014 gekozen hebben om consequent een gestructureerde, multidisciplinaire aanpak te implementeren. Dankzij deze

aanpak hebben we het aantal complicaties geassocieerd aan deze zwangerschappen met meer dan 80% gereduceerd<sup>27</sup>. De zelfde aanpak was al succesvol toegepast in het zorgpad voor neuro-psychiatrische SLE. En deze aanpak hebben we verder omarmd bij onder andere een diagnostisch zorgpad voor de ultra-zeldzame ziekte eGPA dat sinds vorig jaar gestart is en zeer recent in een diagnostisch zorgpad voor MPGN oftewel complement-gerelateerde nierziekten. Deze zorgpaden vormen de sociale orde waarbinnen het een vanzelfsprekendheid is geworden om samen te werken, schaamteloos dus.

We mogen trots zijn als LUMC dat we deze visie en sociale orde actief uitdragen. Immers, als we het goed beschouwen, is er geen enkele, financiële incentive die conditioneert om deze hechte samenwerkingen zo in te richten. In ons huidige zorgstelsel rekenen wij als maatschappij en zorgverzekeraars op de intrinsieke motivatie van zorgverleners om samen te werken en de allerbeste, multidisciplinaire zorg te leveren voor complexe problemen van zeldzame ziekten. Die intrinsieke motivatie herken ik niet alleen in het LUMC maar ook bij een grote groep collegae in ARCH, de Nederlandse Stichting voor Auto-immune Research & Collaboration Hubs. Decennialang vormen deze collegae de landelijke ARCH werkgroepen voor zeldzame, complexe systemische auto-immunziekten. Ik heb mij gesterkt gevoeld door deze groep enthousiaste ARCH collegae die de visie en de noodzaak omarmen van multidisciplinair samenwerken binnen een ziekenhuis maar vooral ook over de ziekenhuismuren heen. Samen met deze zeer gewaardeerde collegae, hebben ik samen met mijn ARCH bestuur het voorrecht om regionale expertisenetwerken te ondersteunen. Maar, ik heb ook met lede ogen moeten toezien hoe gemakkelijk het vuur van deze passie dooft zodra mijn collegae in hun eigen ziekenhuis opboksen tegen de onmogelijkheid om de juiste steun, waaronder ook de financiële steun, te krijgen om hechte samenwerkingen op te zetten. Dit is mijn inziens een bewijs dat op het management niveau van zorgverzekeraars en ziekenhuizen nog te weinig doordrongen is dat in een zorgstelsel waar slechts de prestaties van individuele artsen met individu-

ele zorgprestaties beloond worden, hechte samenwerking niet wordt gefaciliteerd. Er zijn meerdere dossiers van zeldzame, complexe aandoeningen te identificeren in de gezondheidszorg zoals zeldzame hartafwijkingen bij kinderen, zoals systemische auto-immunziekten, zoals zeldzame kankers waarbij we de aankomende jaren moeten afdwingen dat er nieuwe financiële kaders komen om schaamteloos samenwerken op deze dossiers te ondersteunen zodat we de zorg voor deze complexe groep patiënten verbeteren.

Dat die nieuwe financiële kaders echt mogelijk zijn, is heel recent gebleken: op 1 januari 2023 heeft de Nederlandse Zorgautoriteit een add-on DBC-tarief in het leven geroepen voor de zogenaamde 'expertiseadvies'. Voor het eerst in de geschiedenis van de DBC-tarieven is er een vergoeding voor medisch-specialistische zorg die over de muren van een ziekenhuis reikt. Het is een welkom en bewonderenswaardig resultaat van een besluit van Minister van Ark en diens ministerie van VWS in 2021, ik citeer uit een brief aan de Tweede Kamer: "Om optimaal bij te kunnen dragen aan het bundelen van kennis en expertise om de zorg voor de patiënt te verbeteren, optimaliseer ik de erkenningsprocedure voor expertisecentra voor zeldzame aandoeningen en wordt de mogelijkheid voor een consultvergoeding onderzocht" – einde citaat<sup>28</sup>. Dit is een historische uitspraak, en ik voorspel u dat de toekomst dat zal bevestigen, want minister van Ark praat dan al over 'bundelen van expertise'. Een term welke later door haar opvolger Minister Kuipers abusievelijk verbasterd is tot 'concentratie van zorg' wat een hele andere betekenis omvat<sup>29</sup>. En Minister van Ark spreekt over 'een consultvergoeding voor expertise'. Hier wordt een DBC 'ruggespraak' geïntroduceerd. Een DBC die samenwerken beloont.

Hoe visionair was ReumaNederland om al 5 jaar eerder in 2017 te besluiten een significante subsidie te injecteren in ARCH. ReumaNederland koos ervoor om het ARCH project te ondersteunen omdat zij toen al identificeerde dat expertise op complexe, zeldzame, systemische auto-immunziekten

maar heel moeilijk de polikamer van een medisch specialist bereikt. Dankzij die financiële steun zijn de groep enthousiaste ARCH collegae in staat gesteld om 2 cruciale ingrediënten te realiseren: 1) ARCH heeft expertisenetwerken op het gebied van systemische auto-immuunziekten transparant gemaakt en georganiseerd in heel Nederland; en 2) ARCH heeft een digitale tool ontworpen en vrij beschikbaar gesteld voor het uitvoeren van expertiseconsultaties op een efficiënte en gestructureerde manier met minimale administratieve lasten. Hierdoor zorgt ARCH ervoor dat expertise toegankelijker wordt maar ook daadwerkelijk in de polikamer beschikbaar is om de zorg voor patiënten te verbeteren.

Velen, inclusief onze financier, hebben mij in de afgelopen jaren gevraagd om een kritieke prestatie-indicator (KPI) van ARCH op te geven zodat de waarde van ARCH geëvalueerd kon worden. Ik hoop dat ik u heb kunnen overtuigen dat de belangrijkste prestatie van ARCH hecht samenwerken is. De KPI van samenwerken is vertrouwen. De KPI vertrouwen kan men niet uitdrukken in 1 maat of 1 getal, maar toch durf ik te stellen dat het aantal uitgevoerde expertiseadviezen tussen instellingen een goede reflectie van dit vertrouwen is en voor de toekomst gaat zijn. Ik zal de aankomende tijd dan ook vanuit mijn rol alle nodige energie erin stoppen om zorgprofessionals gebruik te laten maken van deze expertiseconsultaties door het vertrouwen te laten groeien waardoor schaamteloos samenwerken de norm wordt.

Schaamteloos samenwerken geeft ook een nieuw perspectief aan onze opleiding van jonge artsen en verpleegkundigen. U weet of herkent wellicht dat de opleidingssetting van jonge artsen en verpleegkundigen doorgaans gebeurt in een setting van 'teaching-on-the-job'. Juist in de ziekenhuiscare is 'Teaching-on-the-job' bij uitstek uitdagend en spannend omdat men altijd met de hulpbehoevende, ziekste medemensen werkt. Men kan zich weinig fouten permitteren. Er zit veel spanning op en dat is een probleem. Immers heeft de wetenschap ons al lang geleden geleerd dat spanning en stress een mens dommer

maakt. Ik hoop U dit niet uit te leggen want U heeft het allemaal wel eens meegemaakt: Dat spannende gesprek waarbij u achteraf ineens weer weet 'zo had ik het moeten zeggen' of 'dat had ik net niet moeten zeggen'. Dit fenomeen van verstandverbijstering is biologisch geduid als de zogenaamde 'amygdala hijack'<sup>30</sup>. De amygdala zijn een plek in uw hersenen die vol aan gaan in situaties van angst, stress en spanning. Die amygdala hijack is evolutionair ontwikkeld en nuttig voor een fright-flight-flight reactie. Pas als U van de spanning verlost bent, komt uw brein als het ware weer online. De amygdala hijack zorgt er voor dat onder spanning het IQ van zelf de meest intelligente mensen wordt gecompromitteerd, ook artsen. Het is volgens mij heel belangrijk om te herkennen dat de setting van teaching-on-the-job in het ziekenhuis een spannende en ietwat onveilige leersituatie is waarbij de amygdala hijack op de loer ligt. Om die hijack te voorkomen, is het ook niet gek dat er een extra inspanning nodig is om jonge artsen zich voldoende gesteund te laten voelen met name om handelingen te leren die niet vanzelfsprekend zijn, zoals hecht samenwerken<sup>31</sup>. Net als we al jaren doen bij reanimatie-trainingen. In deze scenario-trainingen leren we met de spanning om te gaan zodat de kans op een amygdala hijack verkleint wordt, we slimmer handelen onder druk en het daarom een van de meest gewaardeerde scenario-trainingen in de Leidse opleiding is. Ik beschouw het als een goede opleiding voor onze jonge artsen wanneer wij in staat zijn om hun te leren redeneren en handelen onder spannende en complexe situaties. Juist omdat hecht samenwerken niet iets vanzelfsprekend is, zou het logisch zijn om expliciete aandacht in de opleiding te besteden aan het leren multidisciplinair samenwerken bij complexe patiënten<sup>32</sup>. Immers om dit goed te doen, dienen we artsen te trainen in het aansturen van teams, het ontwikkelen van leiderschapskwaliteiten en dat allemaal terwijl ze ook moeten leren overweg te gaan met spanning. Om schaamteloos samenwerken te bevorderen, moeten we deze competenties tot een norm verheffen in de opleiding. Daarbij is naar mijn mening een maturatie-training van leiderschap bij internisten en internisten in opleiding een belangrijke stap in de verdere ontwikkeling van ons beroep. Het ontwik-

kelen van leiderschapskwaliteiten zal leiden tot schaamteloos hechte samenwerkingen op de werkvloer waarin de arts die-nend leider is van zorgteams.

Ik wil nog 1 belangrijk aspect met u delen waarom teaching-on-the-job zo spannend is. Dat zit hem in een diepgeworteld wereldbeeld van de dokter. En ongetwijfeld herkent U dat wereldbeeld: die van de alleswetende dokter. Als U als patiënt bij een dokter komt dan bent U geneigd te denken: ik heb vast een simpel en eenvoudig probleem onder de leden en deze dokter weet er alles van en gaat me ervan af helpen. Niemand zal zich hier verbazen over dit wereldbeeld en iedereen herkent de alleswetende huisarts die problemen van allerlei aard oplost, de chirurg die u oplapt en de internist die als een Dr House altijd wel tot een diagnose komt aan het einde van een 50 minuten durende episode. Niemand zal zich verbazen in deze zaal, behalve de patiënten van de Vasculitis Stichting en de NVLE. Reeds jaren geleden hebben deze patiëntenverenigingen mij weten te vertellen dat zij enorme hinder ondervinden van dit wereldbeeld en dat voor hun zeldzame systemische auto-immuunziekte 1 arts vaak niet voldoende is en maar al te vaak tot de realisatie kwamen dat die alleswetende arts niet in staat was om al hun problemen op te lossen. Dit zijn geen loze kreten van patiënten maar dit zijn de harde uitleesparameters van hoe goed wij als zorgprofessionals in staat zijn samen te werken om deze zeldzame en complexe ziekten tijdig te diagnosticeren en juist te behandelen. U hoort mij dan ook zeggen dat we naar de toekomst toe het beeld van de 'alles-wetendheid' van de arts wellicht moeten gaan relativiseren. Enerzijds vindt U de meeste kennis in de som van behandelaren maar aan de andere kant kunt U de patiënt omarmen als expert. Zeker op het gebied van zeldzame, systemische auto-immuunziekten zijn er goede argumenten om juist de patiënt als expert te zien van diens klachten, symptomen en de impact daarvan. Het is dan ook niet voor niets dat we in ons expertisecentrum patiënten specifiek hebben betrokken bij het zelf monitoren van hun ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en de werking en bijwerking van medicamenteuze behandelingen. Ik kijk er dan ook naar

uit om onze innovatieve onderzoekslijn met digitale zorgpad-technologie voort te zetten. Daarmee kunnen we onderzoeken of we de zorg veilig kunnen de-escaleren met de patiënt in de lead. Zo bevorderen we ook dat wij, als artsen, schaamteloos samenwerken met onze patiënt.

Alvorens ik ga afsluiten en de analogie van golven op zee terugpak, wil ik mijn dankbaarheid uiten aan de Raad van Bestuur van het LUMC, het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en specifiek de decaan van de medische faculteit voor hun visie om deze leerstoel te omarmen en de steun die ik in mijn persoon voor deze leeropdracht hebben mogen ontvangen.

Collega nefrologen, ik prijs mij gelukkig dat ik in een elftal van Leidse nefrologen mag samenwerken als onderdeel van mijn burn-out preventie, ik durf wel te zeggen elkaars burn-out preventie. Ik denk dat er meerdere collegae in de zaal zullen zitten, die herkennen dat juist als het spannend wordt, de Leidse nefroloog elkaar altijd weet te vinden. Als hecht samenwerken opborrelt bij toenemende complexiteit, dan kunnen we echt spreken van een team. Ik ben jullie daar dankbaar voor.

LuVaCs team, veel van de innovaties en onderzoeken die ik vandaag met u allen besproken heb, kan ik delen dankzij het mij oh zo dierbare LuVaCs team van arts-onderzoekers, analisten, projectmedewerkers en studenten. Ik ben jullie ongelofelijk dankbaar voor de golven van inspiratie waar jullie mijn en elkaars brein mee overspoelen.

Het levenspad van mijn ouders doorkruist de landsgrenzen van Indonesië naar Nederland naar België en weer Nederland. Pas naarmate ik ouder wordt, besef ik de impact van deze soms ingrijpende keuzes. De wortels van deze benoeming reiken dan ook dieper en verder dan menigeen aan de oppervlakte kan waarnemen en zo ook mijn dankbaarheid voor mijn lieve pap, mam en mijn broer.

Lieve Anouk, wij bereiken niets alleen en alles samen. In de mysterieuze opoffering door jou liefde ligt de logica verscholen.

Lieve Levi, Nolan en Elano, dank jullie wel dat we dit samen doen in ons gezin. Jullie knuffels, jullie broederschap en jullie vrolijk drukte zijn de basis van de liefde voor mij als trotse vader.

Samen met jullie en de mensen in de zaal wil ik terug naar de zee en het over kleine schattige guppy visjes met jullie hebben. De golven op zee hebben veel gemeen met de golven van inflammatie bij systemische auto-immuunziekten. Maar ook voor het schaamteloos samenwerken is er een mooie analogie in de zee te vinden: Guppy visjes zwemmen het liefst in grote scholen in zee om te voorkomen dat ze opgegeten worden. Het kleurenpatroon van een school guppy visjes werkt als een soort camouflage, het breekt de verschijning in de zee zodat ze in het water moeilijker te zien zijn. Deze school van guppy visjes beweegt zich voort in grandioze harmonie waarbij wetenschappelijk bewijs heeft aangetoond dat deze vissen op basis van geluid en golfbewegingen de afstand tussen elkaar als micro-gradiënt kunnen detecteren. In een recent wetenschappelijk onderzoek gepubliceerd in Nature is aangetoond dat deze nabijheid van guppy's tot elkaar, oftewel sociabiliteit, is vastgelegd in hun DNA<sup>33</sup>. Zie daar het bewijs dat hecht samenwerken evolutionair geprogrammeerd kan worden in onze genen. Schaamteloos samenwerken is dan geworden tot een impulsieve handeling. Als we in Nederland de multidisciplinaire samenwerking kunnen adopteren in het DNA van de zorg, wetenschap en innovatie bij patiënten met een systemische auto-immuunziekte dan zal ik de opdracht van mijn leerstoel als voltooid beschouwen.

Ik heb gezegd.



## Noten

- 1 Samuels, A. *After the tsunami: disaster narratives and the remaking of everyday life in Aceh.* (2019).
- 2 Wallace, D. J. & Lyon, I. Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **28**, 305-313 (1999). [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(99\)80014-6](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(99)80014-6)
- 3 KNMI. *golven*, <<https://www.knmi.nl/kennis-en-datacentrum/uitleg/golven>> (
- 4 Banchereau, R. *et al.* Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell* **165**, 551-565 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.008>
- 5 Bennett, L. *et al.* Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *The Journal of experimental medicine* **197**, 711-723 (2003). <https://doi.org/10.1084/jem.20021553>
- 14 6 van Laar, J. M. *et al.* Sustained secretion of immunoglobulin by long-lived human tonsil plasma cells. *The American journal of pathology* **171**, 917-927 (2007). <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070005>
- 7 Lipsky, P. E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature immunology* **2**, 764-766 (2001). <https://doi.org/10.1038/ni0901-764>
- 8 Garcia-Romo, G. S. *et al.* Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* **3**, 73ra20 (2011). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001201>
- 9 van Dam, L. S. *et al.* Intrinsically Distinct Role of Neutrophil Extracellular Trap Formation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Compared to Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* **71**, 2047-2058 (2019). <https://doi.org/10.1002/art.41047>
- 10 Lyons, P. A. *et al.* Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine* **367**, 214-223 (2012). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>
- 11 Fakhouri, F. & Frémeaux-Bacchi, V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nature reviews. Nephrology* **17**, 543-553 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00424-4>
- 12 Farries, T. C. & Atkinson, J. P. Evolution of the complement system. *Immunol Today* **12**, 295-300 (1991). [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90002-b](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90002-b)
- 13 Bao, L. & Quigg, R. J. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. *Semin Nephrol* **27**, 69-80 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.09.009>
- 14 Sacks, S. & Zhou, W. New boundaries for complement in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **19**, 1865-1869 (2008). <https://doi.org/10.1681/asn.2007101121>
- 15 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international* **100**, S1-s276 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- 16 West, O. *Kustversterking bedreigt surfgolven Scheveningen*, <<https://www.omroepwest.nl/nieuws/o9926272/kustversterking-bedreigt-surfgolven-scheveningen>> (2009).
- 17 van Schaik, M. *et al.* Efficacy of belimumab combined with rituximab in severe systemic lupus erythematosus: study protocol for the phase 3, multicenter, randomized, open-label Synbiose 2 trial. *Trials* **23**, 939 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06874-w>
- 18 Dirikgil, E. *et al.* ExploriNg DURable Remission with Rituximab in ANCA-associatEd vasculitis (ENDURRANCE trial): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open* **12**, e061339 (2022). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061339>
- 19 van Leeuwen, J. R. *et al.* Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney international reports* **7**, 624-628 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.036>
- 20 Mackensen, A. *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* **28**, 2124-2132 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>



- 21 Zhao, Q. Bispecific Antibodies for Autoimmune and Inflammatory Diseases: Clinical Progress to Date. *BioDrugs* **34**, 111-119 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00400-2>
- 22 Do, P. *et al.* Rapid Assembly and Screening of Multivalent Immune Cell-Redirecting Therapies for Leukemia. *ACS Comb Sci* **22**, 533-541 (2020). <https://doi.org/10.1021/acscombsci.0c00081>
- 23 Durkheim, E. *The Rules of Sociological Method (French: Les Règles de la méthode sociologique)*, <[https://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Rules\\_of\\_Sociological\\_Method](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Rules_of_Sociological_Method) ; <https://www.filosofie.nl/je-moet-je-schaamte-niet-willen-verliezen/>> (1895).
- 24 Zirkzee, E. J. M. *et al.* Health care usage in Dutch systemic lupus erythematosus patients (vol 20, pg 1147, 2011). *Lupus* **22**, 338-338 (2013). <https://doi.org/10.1177/0961203312474757>
- 25 E, M. H. S. J. B. T. D. Overdaad aan ICD-coderingen hindert onderzoek. *Medisch Contact* **22**, 18-20 (2020).
- 26 van Leeuwen, J. R., Penne, L., Rabelink, T., Knevel, R. & Teng, Y. K. O. Using an artificial intelligence tool incorporating natural language processing to identify patients with a diagnosis of ANCA-associated vasculitis in electronic health records. *Comput Biol Med* **168**, 107757 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107757>
- 27 Wind, M. *et al.* Effectiveness of a multidisciplinary clinical pathway for women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Lupus science & medicine* **8** (2021). <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000472>
- 28 Ark, M. T. v. Kamerbrief: Beleid ten aanzien van (expertisecentra voor) zeldzame aandoeningen. (2021).
- 29 VWS, M. *Integraal Zorgakkoord 2023*, <<https://www.rijks-overheid.nl/documenten/rapporten/2022/09/16/integraal-zorgakkoord-samen-werken-aan-gezonde-zorg>> (2023).
- 30 LeDoux, J. E. Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol* **46**, 209-235 (1995). <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.46.020195.001233>
- 31 R., K. *Evolving Self: Problem and Process in Human Development.* (1983).
- 32 Schon, D. A. *The reflective practitioner.* (1991).
- 33 Corral-Lopez, A. *et al.* Functional convergence of genomic and transcriptomic architecture underlies schooling behaviour in a live-bearing fish. *Nat Ecol Evol* (2023). <https://doi.org/10.1038/s41559-023-02249-9>



## PROF.DR. Y.K. ONNO TENG



Professor Onno Teng is een klinisch wetenschapper bij de sectie Nefrologie van de afdeling Interne Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) alwaar hij coördinator is van het landelijk en Europees erkend expertisecentrum voor Lupus-, Vasculitis- en Complement-gemedieerde Systemische auto-immuunziekten (LuVaCs). Hij is benoemd als hoogleraar met de leerstoel Renale Auto-immuunziekten en daarnaast voorzitter van de Nederlandse Stichting ARCH (Autoimmune Research & Collaboration Hubs).

Professor Teng leidt een klinisch onderzoeksprogramma naar de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën in patiënten met renale auto-immuunziekten zoals lupus nefritis, ANCA-geassocieerde vasculitis en membranoproliferatieve glomerulonefritis. Tegelijkertijd, heeft hij een translationele onderzoekslijn georganiseerd met als focus het onderzoek naar 'neutrophil extracellular traps', B-cell & plasma cell immunologie met als overkoepelend doel het innovatief immunomonitoren van nieuwe behandelstrategieën voor LuVaCs patiënten.

Professor Teng is actief betrokken in het onderwijs voor nefrologie, immunologie en basis fysiologie en anatomie van het curriculum Geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Hij superviseert medisch studenten bij hun wetenschappelijke en klinische stages, participeert in de klinische bedside teaching van internisten in opleiding en begeleidt meerdere promovendi in het LUMC.



Universiteit  
Leiden