

Ter nagedachtenis aan Jan Wouter ten Cate

Jan Wouter ten Cate, bij velen bekend als JW, werd op 2 mei 1939 in Amsterdam geboren in een gezin van in totaal vier kinderen. Zijn vader Gerrit ten Cate was anatoom en embryoloog. Die kreeg kort na de tweede wereldoorlog een hersenbloeding door een gebrek aan bloedplaatjes waardoor hij zijn wens om internist te worden moest opgeven en zich op de klinische wetenschap ging storten. Jan Wouter was op 14-jarige leeftijd bij diens promotie aanwezig en dat heeft diepe indruk op hem gemaakt. Zijn vader heeft vervolgens een jaar lang op een beurs van de Amerikaanse en Nederlandse regering langs universiteiten in de VS gereisd en daar veel ervaring opgedaan. Na zijn terugkomst kwamen er veel Amerikaanse wetenschappers bij hem thuis, doorliep hij diverse stages en werd benoemd tot hoogleeraar/directeur van het laboratorium voor Anatomie en Embryologie in Utrecht. Hij overleed op 56-jarige leeftijd aan de gevolgen van een longembolie. Ik schrijf dit zo uitgebreid omdat dit de achtergrond is van de wetenschappelijke nieuwsgierigheid, aanpak van uitzenden van zijn discipelen naar het buitenland en interesse in de bloedstelping (hemostase) van Jan Wouter.

Jan Wouter doorliep het Amsterdams Lyceum en de opleiding Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). In 1966 deed hij zijn artsexamen en werd hij assistent Interne Geneeskunde bij de afdelingen Hemodialyse (dr. W. Drukker en dr. J.M. Wilmink) en Haematologie (dr. S.I. de Vries). Uit die tijd dateert zijn eerste publicatie (1). In 1968 bracht hij op voorspraak van dr. de Vries een half jaar door bij dr. O'Brien in het St. Marys Hospital in Portsmouth, VK, althans in diens werkcaravan op het ziekenhuisterrein. Vanuit die caravan en met één analist wist die wetenschapper in toptijdschriften zijn originele bevindingen op het gebied van o.a. de klinische waarde van de toen gebruikelijke en nieuwe stollings- en bloedplaatjesbepalingen te publiceren (hemostase oftewel bloedstelping wordt door twee onderdelen verzorgd, bloedplaatjes en eiwitten in het bloedplasma die men stollingseiwitten noemt). Jan Wouter was hiervan diep onder de indruk en teruggekomen in het Wilhelmina Gasthuis ging hij zijn eigen studies doen. Met dr. de Vries publiceerde hij vervolgens diverse artikelen over bloedplaatjes en bloedplaatjestesten in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, British Journal of Hematology en de Lancet. In april 1971 promoveerde hij bij de faculteit Geneeskunde van de UvA op het proefschrift "Bloedplaatjesfunctie in relatie tot hemostase" met als promotor prof.dr. J. Vreeken en als copromotor dr. de Vries.

In 1975 kwam ik voor het eerst in aanraking met Jan Wouter door vier maanden stage "Klinische Chemie" (prof.dr. H.J. van der Helm) te lopen bij Mieke Trip in het kader van mijn studie Scheikunde. Zij was in opleiding tot internist en werkte vrijwillig op de afdeling Hemostase van Jan Wouter. Zijn groep bestond inmiddels uit een drietal analisten voor de klinische hemostase bepalingen, een hoofdanalist, een research analist en een aantal andere medici in opleiding die vrijwillig bij hem onderzoek verrichtten, waaronder Cees Breederveld (kinderarts, later directeur Nederlandse Rode Kruis) en Eric van Royen (nucleair geneeskundige, later voorzitter Raad van Bestuur van een groot ziekenhuis). Zijn afdeling bestond uit de eerste verdieping van een woonhuis in de Tweede Helmerstraat in Amsterdam, later uitgebreid met een benedenverdieping waarin een laboratorium werd ingericht en een ernaast gelegen benedenverdieping die als polikliniek Hemostase werd ingericht. Tijdens mijn stage, waarbij wij de binding van stollingsfactor VIII aan bloedplaatjes dachten te bestuderen (in werkelijk bonden wij fibrinogeen, dat als verontreiniging in ons factor VIII preparaat aanwezig was) vroeg Jan Wouter of ik als uitzendkracht tot het einde van mijn studie bij zijn groep wilde blijven werken, een maand of vier, en na die afronding of ik als analist betaald een tijdje in Engeland wilde werken bij prof. Neville Crawford om kennis over bloedplaatjes op te doen. Ik heb daar 2,5 jaar gewerkt, eerst in Birmingham en daarna in Londen, en werd teruggehaald als hoofd van het laboratorium. Zonder enige leidinggevende kennis, maar dat maakte niet uit. Dit alles is kenmerkend voor de aanpak door Jan Wouter: Mogelijkheden zien, mensen motiveren en uitdagen, en hen zijn volle steun en vertrouwen geven.

Terug naar Mieke Trip. Door de aandacht voor de hemostase kwamen er meer en meer hemofilie patiënten onder behandeling van de ten Cate groep (Hemofilie is een stollingsafwijking waarbij stollingsfactor VIII of IX defect of afwezig is). Mieke Trip behandelde een hemofiliepatiënt, Cees Smit, die uitermate bang was voor de bloedafname en dat liever zelf deed. Juridisch bleek dit te mogen en dat was het begin, in samenwerking met Jeanne Stibbe als hemofiliebehandelaar uit Rotterdam, van de zelfbehandeling van kinderen met hemofilie door hun ouders en vervolgens zelfbehandeling door het opgroeiend kind. Daarmee werden vaak wekelijkse bezoeken aan het ziekenhuis voor het toedienen van de medicatie onnodig en kregen de hemofiliepatiënten een normaal leven op school en werk. Cees Smit, als grondlegger met Jan Wouter van de Nederlandse Vereniging voor Hemofilie Patiënten (NVHP), heeft voor zijn vele inspanningen in 2003 het eredoctoraat van de UvA gekregen. Samen met de NVHP werden er vervolgens ook jaarlijks vakantiecampen voor ouders, patiënten en behandelaren georganiseerd, hetgeen hun interactie en onderling begrip enorm ten goede kwam.

Nog in het Wilhelmina Gasthuis, dus vóór de verhuizing naar het Academisch Medisch Centrum (AMC) in 1982, werden door Cas Kortmann van de toenmalige firma Kabi zogenaamde chromogene substraten geleverd, stofjes waarmee je specifiek de hoeveelheid van een bepaald eiwit in bloed kunt meten. Door Lou Kahlé, in opleiding tot openbaar apotheker en later als zodanig gevestigd in Delft, werden geautomatiseerde bepalingen voor o.a. antitrombine en antiplasmine opgezet. Daarmee konden studies naar de rol van antitrombine en optredende tekorten in diverse klinische situaties worden bestudeerd. Ook het antiplasmine tekort bij patiënten met een bepaalde leukemie werd i.s.m. dr. Giuseppe Avvisati uit Perugia, Italië, ontdekt als oorzaak voor de bloedingsneiging bij deze patiënten. De firma Kabi leverde gezuiverd antitrombine, waardoor behandeling van de gemeten tekorten mogelijk werd.

Ook nog vóór de verhuizing werd i.s.m. de Amsterdamse huisartsen de studie naar de juiste diagnostiek van diepe veneuze trombose (DVT, de vorming van een stolsel in een ader van kuit of bovenbeen waardoor die ader gedeeltelijk of geheel wordt afgesloten) opgestart, de zgn. AHSVaT studie (Amsterdamse Huisartsen Studie Veneuze Trombose) waarbij huisartsen hun patiënten met verdenking DVT dezelfde dag naar het Wilhelmina Gasthuis konden insturen en later ook een tweedehands busje gekocht werd om waar nodig patiënten thuis te kunnen onderzoeken, de Tromboto. Harry Büller, later hoogleraar Interne Geneeskunde, was hier met Jan Wouter de grote motor achter. Dit was volledig tegen de mores van die tijd. Toonaangevende hoogleraren gaven aan dat trombose nu eenmaal een volksziekte was, je daar niet beroemd mee zou worden en elke arts een pijnlijk, gezwollen, rood en warm been als DVT kon herkennen. Niets bleek minder waar. Middels een uitwendige test, impedantie plethysmografie, werd het been gescand op de mogelijke aanwezigheid van een stolsel in de aderen. Als dat aangetoond werd dan kreeg de patiënt de standaard behandeling voor een trombosebeen (heparine), zo niet dan kreeg de patiënt geen medicatie en moest zich na drie dagen weer melden waarna het proces zich herhaalde en ook op dag tien werd dit herhaald als de test op dag 3 geen stolsel aantoonde. Ongeveer 50% van de van DVT verdachte patiënten bleken geen DVT te hebben en zouden dus onnodig daarvoor zijn behandeld, met onnodige bloedingsrisico's en de verkeerde gedachte dat zij een DVT hadden gehad en daarmee de vrees kregen dat dit weer zou gebeuren, plus geen juiste aanpak van de werkelijke kwaal. De afdeling Hemostase werd Hemostase en Trombose, met veel erop volgende studies naar optimale diagnostiek en behandeling van DVT en later ook de ernstige complicatie longembolie. Bij het optimaliseren van de diagnostiek werden later o.a. Doppler metingen in diverse versies onderzocht. De standaard behandeling van aangetoond DVT met heparine werd vergeleken met de laag-moleculaire heparinen die als voordelen hebben dat zij een lager bloedingsrisico met zich brengen en door een patiënt zelf gemakkelijk in bijvoorbeeld het dijbeen kunnen worden toegediend waardoor een langere ziekenhuisopname vanwege de toediening van heparine in een ader kan worden vermeden. Om zich in dit onderzoek goed te bekwamen bracht Harry enige tijd door bij prof. Jack

Hirsh, Toronto, Canada, en later prof. David Sackett, de godfather van evidence-based medicine, in Hamilton, Canada.

John Kastelein, later hoogleraar Inwendige Geneeskunde met als specifiek gebied genetische aspecten van vasculaire aandoeningen, werd door Harry en Jan Wouter gespot. Die had net een langdurig bezoek aan prof. Michael Hayden, Hamilton, Canada, gebracht en daar kennis opgedaan over vetmetabolisme afwijkingen, waaronder familiale hypercholesterolemie (FH). Hij werd bij de groep ingelijfd en met zijn komst kwamen er vele oorspronkelijke studies met de toen nog in ontwikkeling zijnde cholesterol-verlagende middelen (statines) in het verschiep, evenals een uitgebreide zoektocht naar patiënten en hun familieleden die zich nog niet bewust waren van hun FH en daarmee de kans liepen op zeer vroegtijdig vaatlijden, hartinfarcten en overlijden. Ook de studies van John naar een zeldzame aandoening, lipoproteïne lipase deficiëntie, moeten hier worden vermeld. De afdeling werd Hemostase, Trombose en Atherosclerose.

Maar dit was nog niet het einde van de grote ontwikkelingen. Inmiddels had de verhuizing naar het AMC in Amsterdam in mijn herinnering plaatsgevonden. Sander van Deventer, later hoogleraar Translationele Gastro-enterologie en uiteindelijk commercieel ontwikkelaar van medische behandelproducten bij diverse ziekten, diende zich aan. Hij had grote kennis over bacteriën, de afweer van het lichaam bij bacteriële infecties, en de ziekmakende stoffen van Gram-negatieve bacteriën (de zgn. endotoxinen). Dat kwam goed uit want Harry Büller en ondergetekende hadden kort ervoor een bijeenkomst in Duitsland over de effecten van bacteriële infecties bijgewoond en ik was al enige tijd bezig met het proberen een bepaling voor mogelijk bij een infectie in het bloed circulerende endotoxinen op te zetten. Het was ons duidelijk dat wij te weinig van dit onderwerp wisten en we besloten op de terugweg in de auto een internationaal congres in het AMC te organiseren, drie dagen, met sprekers uit de absolute top die op basis van betaling van reis op basis van economy class en verblijfskosten hun bijdrage mochten leveren. Het werd een groot succes, met internationaal toonaangevende onderzoekers die wij uit publicaties hadden opgepikt en graag wilden komen, en was het eerste van in totaal vijf endotoxine congressen die door de ten Cate groep in het AMC zijn georganiseerd. De ten Cate groep stond op de kaart wat endotoxine onderzoek betreft, de bepaling van endotoxinen in bloed was inmiddels werkzaam en een studie met een neutraliserende antistof tegen endotoxinen werd succesvol ondernomen. De afdeling werd nu Hemostase, Trombose, Atherosclerose en Ontsteking, later gemakshalve maar ingekort tot Vasculaire Geneeskunde. Sander bracht overigens een langdurig werkbezoek aan prof. Bruce Beutler, New York om verdere kennis over bacteriële infecties te vergaren. Ook de door Sander ondernomen studies moeten hier worden vermeld waarbij het effect van de reeds vermelde endotoxinen op diverse lichaamsprocessen, waaronder de bloedstelping, werd bestudeerd.

Hoe kon dit alles organisatorisch in goede banen worden geleid? Enerzijds was er een goede anarchie waarin onderzoek goed kon gedijen en de onderzoekers middels regelmatige individuele projectbesprekingen, groepsbesprekingen en literatuur refereeravonden werden begeleid. Anderzijds stelde Jan Wouter na mijn terugkomst uit Engeland in 1980 het zogenaamde vierhoofdenoverleg van hem, Cees Breederveld, Harry Büller en mij in om de grote lijnen van de afdeling te bespreken en verder uit te zetten. Dit bleef na de verhuizing naar het AMC in functie. In het AMC kreeg de afdeling de beschikking over een groter aantal analisten en research analisten en lag de ruimte voor het onderzoek van de patiënten met verdenking DVT, de reeds vermelde AHSVat studie, annex het laboratorium. Dat was een groot goed en was mogelijk geworden door bij het detailtekenen van de ruimten een brede toegangsdeur in te tekenen naar de AHSVaT ruimte. Die werd in de bouw gerealiseerd, hetgeen beddentransport van klinische patiënten naar de AHSVAT ruimte mogelijk maakte en geheel tegen de toenmalige regels maar indachtig de aanpak van Jan Wouter poliklinische activiteit buiten de centrale polikliniek mogelijk maakte. Het grote voordeel was tevens dat laboratoriummedewerkers in staat waren om bij elke patiënt die daar toestemming voor gaf veneus bloed konden afnemen, waardoor voorspellend onderzoek naar risicofactoren op DVT

mogelijk werd. In het vierhoofdenoverleg werd afgesproken dat studies alleen met een gedegen protocol en goed doorgesproken uit te voeren laboratoriumtesten zouden worden uitgevoerd. De vruchtbare interactie tussen laboratorium en klinisch onderzoekers was daarmee verwezenlijkt. Volledig avant la lettre in 1982! De basis voor de automatisering van de planning van de noodzakelijke bloedafname, de verwerking en opslag van de afgenomen materialen werd vervolgens door de aangetreden hoofdanalist René Berckmans gelegd.

De financiële geldstromen van adviseurschappen en studies moesten echter ook worden geregeld. Het Wilhelmina Gasthuis en later het AMC waren daar nog niet op ingericht en dat zou nog vele jaren duren. Jan Wouter richtte met de reeds vermelde Cas Kortmann de AMSTOL Stichting op met Jan Wouter als voorzitter, Cas als penningmeester, Harry als lid en mij als secretaris. Vanuit de AMSTOL Stichting werd ook, voor het eerst in 1978, het tweejaarlijkse AMSTOL symposium georganiseerd. In de dagen van Jan Wouter werd dit in de RAI georganiseerd, met tussen de 700 en 1000 deelnemers. Zijn opvolgers hebben het naar het AMC verplaatst, met maximaal 300 deelnemers.

Jan Wouter heeft met zijn groep op velerlei gebied onderzoek gedaan en voornamelijk met internationale aanpak. Die internationale aanpak blijkt niet alleen uit de reeds vermelde stages van zijn hoofdmedewerkers in het buitenland, maar ook de intensieve samenwerking met bijvoorbeeld dr. Prandoni in Padua en prof. Avvisati in Perugia op trombose onderzoek, en het in het Erasmus programma gefinancierde studentenuitwisselingsprogramma waar met Italië en later Debrecen veelvuldig van gebruik werd gemaakt. Het onderzoek met Jan Wouter als auteur resulteerde in meer dan 300 artikelen, meer dan 50 promovendi en meer dan 20 hoogleraren op zeer divers gebied. Hij heeft daarvoor diverse prijzen gekregen, waaronder in 1993 het eredoctoraat van de Universiteit van Debrecen, Hongarije (voor zijn gehele oeuvre), in 1995 de Saal van Zwabenprijz van de Koninklijke Hollandse Maatschappij der Wetenschappen (KHMW, voor zijn baanbrekend wetenschappelijk onderzoek op het gebied van geneesmiddelen voor de behandeling van diverse bloedziekten), in 2004 de Virchow prijs van de Trombose Stichting Nederland (TSN, wegens zijn uitnemende en inspirerende bijdragen aan de vooruitgang van het klinisch wetenschappelijk onderzoek op het gebied van veneuze trombo-embolie in Nederland). Ook viel hem in 1995 de eer ten beurt om de Dies Natalis op de 363-ste verjaardag van de UvA uit te spreken.

De interactie tussen de Trombosesstichting Nederland (TSN) en Jan Wouter was veelzijdig. Hij is jarenlang lid geweest van de Wetenschappelijk Adviesraad van de TSN, het gremium dat het bestuur van de TSN adviseert welke door Nederlandse onderzoekers jaarlijks voorgestelde projecten op prioriteit een subsidie zouden moeten krijgen. Waar nodig was Jan Wouter beschikbaar voor advies als de TSN dat vroeg. Mede onder zijn inspiratie heeft de TSN het onderzoek naar de trombogene werking van de derde generatie anticonceptiepil uitgevoerd, een unieke samenwerking tussen de academische centra van Amsterdam, Maastricht en Utrecht. Het onderzoek werd gefinancierd door de farmaceutische industrie, met de benodigde geldstroom via de TSN en een speciale advisory board om mogelijke invloed vanuit de farmaceutische industrie op de resultaten uit te sluiten. Anderzijds is Jan Wouter vanwege de TSN in de periode 1 juli 1989 – 1 september 1994 bijzonder hoogleraar aan de medische faculteit van de UvA (het AMC) geweest met als leeropdracht “Behandeling en preventie van trombose”. Aansluitend werd hij gewoon hoogleraar aan die faculteit. De benoeming tot bijzonder hoogleraar maakte voor Jan Wouter vele deuren open en had als groot voordeel dat hij nu zelf als promotor van zijn promovendi kon optreden. Hij was daar zeer dankbaar voor.

Jan Wouter was een van de grote motoren achter de Plaatjesclub en de Stolclub uit de 70-er jaren van de vorige eeuw. Dit waren tweemaandelijks, landelijke, informele bijeenkomsten, gehouden in het toenmalig Academisch Ziekenhuis Utrecht o.l.v. Jeanne Stibbe, die als voorlopers van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH) kunnen worden beschouwd. Deze bijeenkomsten, met de samenwerking die daardoor tussen de hemostase onderzoekers van de

diverse groepen in Nederland werd mogelijk gemaakt, zijn de basis geweest voor het huidige internationale succes van het hemostase onderzoek in Nederland. Ook de jaarlijkse symposia in Houthalen werden door Jan Wouter en zijn onderzoeksgroep nooit overgeslagen en werden veel wetenschappelijke bijdragen aan geleverd.

Jan Wouter werkte keihard. Hij was vrolijk, vol humor, vooruitziend in de wetenschap, inspirerend, motiverend, nooit negatief tegen en over zijn medewerkers, vol vertrouwen in hen, bestudeerde relevante klinische problemen op velerlei medisch terrein, nam nooit de eer voor resultaten van zijn medewerkers af, was daarmee een rolmodel voor velen, met altijd het patiëntbelang voorop, en was een enorme bon vivant. Zijn loopbaan kreeg echter een abrupt einde toen hij bijna 20 jaar geleden, na twee doorgemaakte hartinfarcten, een herseninfarct kreeg en daardoor niet meer in staat was te werken en leiding aan zijn groep te geven.

Op 21 augustus j.l. is Jan Wouter op 81-jarige leeftijd rustig overleden. De velen die met hem hebben mogen werken missen hem. Zoals treffend in een rouwadvertentie werd gezegd: "De reus is geveld".

Guus Sturk

Emeritus hoogleraar Klinische Chemie,

voormalig lid bestuur/bestuursvoorzitter van de TSN (2002-2015),

voormalig secretaris/penningmeester/redacteur van de NVTH (1988-1995)

1. Het belang van angiografie van de arterioveneuze shunt bij chronische intermitterende dialyse. W. Dekker, R. Grijm, J.M. Wilmink, J.W. ten Cate, N.G. Meijne, J.B. van der Schoot. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1968;112:361-6.