

## DE UITLEVERING VAN PROMETHEUS

Oplage 1000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-64-15

© Harry L.A. Janssen, oratiereeks Erasmus MC  
26 januari 2007

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

# DE UITLEVERING VAN PROMETHEUS

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid  
van het aanvaarden van het ambt  
van hoogleraar in de Hepatologie  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 26 januari 2007

door

HARRY L.A. JANSSEN



Figuur 1. Prometheus geboueid (Jacob Jordaens 1641, Wallraf-Richartz-Museum, Köln)

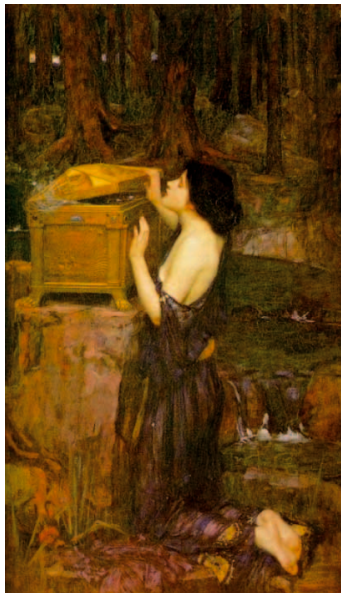
*Mijnheer de Rector Magnificus,  
leden van de raad van bestuur van het Erasmus MC,  
dames en heren,*

## **Inleiding**

**U** ziet hier een schilderij uit 1641 van de Antwerpse schilder Jacob Jordaens met daarop een afbeelding van Prometheus (figuur 1). Volgens de mythe kreeg Prometheus de taak om de mensheid, rechts op het schilderij afgebeeld, te scheppen en te voorzien van de gave om te overleven. Samen met zijn broer Epimetheus volbracht hij deze taak, waarna Prometheus opsteeg naar de Olympus om zijn toorts aan te steken met vuur van de zon en het vuur vervolgens aan de mensheid te schenken. Met het beheersen van vuur, links onder afgebeeld, werd voor de mensheid de weg geopend naar technische beschaving. Zeus vond dat alleen de goden het recht hadden om vuur te beheersen en pakte het vuur af van de mensheid. Prometheus verzong een list om het vuur terug te stelen waarop Zeus in woede uitbarstte. Prometheus werd aan een rots in de Caucasus geketend waar hij iedere dag door een arend werd aangevallen die zijn lever grotendeels opat. Elke dag groeide de lever weer aan. Deze straf zou 30.000 jaar duren maar gelukkig kwam aan deze uitlevering van Prometheus een vroegtijdig einde want hij werd reeds na 12 generaties door Heracles bevrijd. Het verhaal is daarmee nog niet ten einde want Zeus liet daarop Pandora scheppen (figuur 2). Pandora had alles wat mensheid bekoorde. Zij was intelligent, bevallig en van ongekende schoonheid. Zij was echter ook nieuwsgierig, een eigenschap die geen enkele andere sterveling had. Pandora trouwde met Epimetheus en Zeus schonk het paar een doos met als inhoud slechts ongeluk en rampspoed. Pandora kon haar nieuwsgierigheid niet bedwingen, opende de doos en hiermee verspreidden rampen en ziekten zich over de aarde. Leverziekten zaten waarschijnlijk ook in die doos. Toen Pandora de deksel dicht deed resteerde er alleen nog maar hoop in de doos. Tot zover de mythe van Prometheus.

De keuze van de lever als focus voor de straf die Prometheus ondergaat zou in eerste instantie arbitrair kunnen lijken. De lever werd echter bij de wieg van onze civilisatie beschouwd als belangrijkste orgaan van het lichaam en zelfs als zetel van onze ziel, waarschijnlijk omdat hij zo groot is en zo rijk aan bloed. Wanneer we Prometheus als metafoor voor de hepatologie beschouwen dan stelt zich de vraag hoe het op dit moment met hem gaat. Alvorens deze vraag te beantwoorden wil ik u eerst vanuit een historisch perspectief meenemen langs de schepping van de moderne hepatologie. Ik zal u in deze oratie vertellen over virale hepatitis, patientgebonden leveronderzoek en levertransplantatie om te besluiten met mijn visie op de toekomst van de hepatologie in Nederland, en meer in het bijzonder in Rotterdam.

---

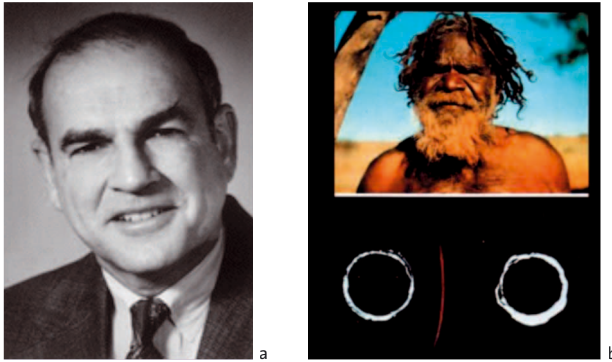


---

Figuur 2. Pandora (John William Waterhouse 1896, prive collectie)

## Virale Hepatitis

---



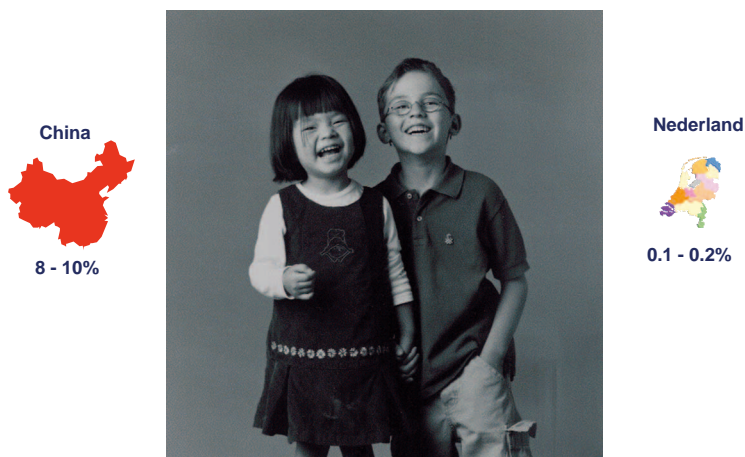
Figuur 3. Ontdekking van het hepatitis B virus (Bron: Hepatology 2002;36:770-73; Harvey Alter)

In 1963 deed de Amerikaan Baruch Blumberg (figuur 3a), werkzaam in Philadelphia, een fascinerende ontdekking. Hij was op zoek naar transfusiële reacties bij patiënten die vele bloedtransfusies hadden gekregen. Toen hij het serum van een hemofiliepatiënt uit New York mengde met dat van een Aboriginal uit West Australië vond hij een zeer sterke immuunreactie wijzend op een volstrekt nieuw eiwit (figuur 3b). Hij noemde het eiwit Australië antigeen. Omdat slechts 1 op de 20 hemofilie patiënten, allen polytransfusees, de eiwitreactie vertoonde wist Blumberg dat het eiwit waarschijnlijk niets met transfusiële reacties te maken had. Wel vond hij een verhoogd voorkomen van het eiwit bij patiënten met leukemie, die eveneens veel transfusies hadden gehad. Met de gedachte dat het eiwit leukemie kon uitlokken onderzocht hij of het Australië antigeen voorkwam bij patiënten met het Down syndroom waarvan bekend was dat zij vaak leukemie krijgen. Het bleek dat maar liefst eenderde van de Down patiënten, die destijds allen in inrichtingen leefden, het antigeen bij zich hadden. Verder vond Blumberg dat vooral bij oudere Down patiënten in grotere inrichtingen het Australië antigeen het meest frequent voorkwam. Op dat moment vermoedde hij reeds dat het eiwit geassocieerd was met een infectie. Toen vervolgens, we leven inmiddels in 1966, bij een 12 jarige Downpatiënt met een acute hepatitis, het Australië antigeen in het bloed verscheen was hepatitis B ontdekt. Sedert de veertiger jaren had men reeds het vermoeden dat hepatitis wel eens een virusziekte zou kunnen zijn. Het Australië antigeen werd later omgedoopt tot Hepatitis B surface antigeen en Blumberg kreeg er 10 jaar later, in 1976 de Nobelprijs voor.

Welke les kan de jonge ambitieuze onderzoeker die in deze zaal gelukkig in grote getale aanwezig zijn, trekken uit dit succesverhaal? In mijn visie is het niet zozeer de ontdekking van dit eiwit alswel de associatie van dit eiwit met hepatitis die dit

onderzoekswerk zo speciaal maakt. Bovendien is de ontdekking van het hepatitis B virus een fraai voorbeeld van translationele research avant la lettre en toont dit verhaal eens te meer dat grote ontdekkingen veelal door een sprankje inspiratie en een lange weg van transpiratie worden bereikt.

Het hepatitis alfabet strekt zich op dit moment uit van A tot en met G. Hepatitis A en E worden via besmet voedsel overgebracht. Zij leiden nimmer tot een chronische hepatitis. Hepatitis D komt niet veel voor en het virus kan alleen maar delen wanneer er tevens een hepatitis B aanwezig is, en van hepatitis F en G is nooit fatsoenlijk aangetoond dat zij inderdaad pathogenen zijn die een leverziekte geven. Nee, de belangrijkste letters uit dit alfabet zijn B en C, virussen die via bloed of seksueel contact worden overgedragen en die leiden tot levensgevaarlijke chronische infecties. Er zijn wereldwijd zo'n 500 miljoen patiënten met chronische hepatitis B en C. Het hepatitis C virus werd overigens pas in 1989 ontdekt, niet door een eenzame onderzoeker, maar door een volledig industrie gesponsord grootschalig onderzoeksproject. De betreffende firma heeft lange tijd de wereldwijde rechten voor hepatitis C testen gehad en plukte er de zoete vruchten van. Zoals u weet heeft de patenteergerkte sedert 1989 ongekende vormen aangenomen.



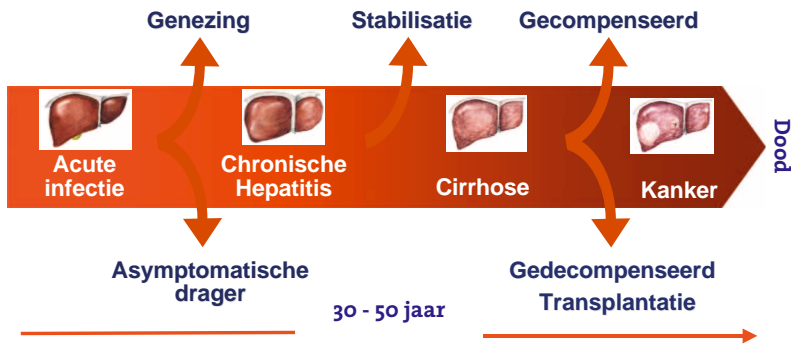
---

Figuur 4. Prevalentie van hepatitis B

Er zijn wereldwijd grote verschillen in het voorkomen van hepatitis B en C (figuur 4). Zo is de prevalentie van hepatitis B in Oost Azië 50 maal hoger dan in Nederland. Ook



in Oost Europa, Afrika en het Mediterrane gebied komt veel virale hepatitis voor. Dit betekent dat met de toenemende immigratie het voorkomen van virale hepatitis in Nederland in sterke mate zal toenemen. Zoals figuur 5 aantoont is chronische virale hepatitis een silent killer: je raakt op jonge leeftijd besmet met het virus en er ontstaat een jarenlange chronische leverontsteking, soms met vermoeidheid maar soms ook in het geheel zonder klachten.



Figuur 5. Ziektebeloop bij chronische virale hepatitis

Uiteindelijk ontstaat er een levercirrose, leverfalen of leverkanker. Per jaar overlijden wereldwijd 1,4 miljoen mensen aan de gevolgen van chronische virale hepatitis. Dat zijn 160 doden gedurende deze oratie. In Nederland sterven jaarlijks tussen de 500 en 1000 mensen aan de gevolgen van chronische virale hepatitis, dat is veel meer dan de 100 patiënten die aan AIDS overlijden. Waarom weet u zoveel van HIV en zo weinig van het gigantische probleem van virale hepatitis? Het antwoord op deze vraag laat zich het beste illustreren aan de hand van het overlijden op 14 oktober jongstleden van Chun Wei Cheung, stuurman van onze nationale trots, de mannenacht bij het roeien. Cheung is een typisch voorbeeld van een patiënt die bij zijn geboorte chronisch besmet raakt met het hepatitis B virus en zo'n 30 jaar later overlijdt aan leverkanker, zonder dat hij tussentijds noemenswaardige klachten heeft gehad. In augustus 2006 nam hij met de Holland Acht nog deel aan de wereldkampioenschappen in het Engelse Eton. Bij terugkeer klaagde hij over vermoeidheid en 2 maanden later was hij overleden. De gehele Nederlandse pers spreekt van een agressieve vorm van leverkanker, maar

niemand over de waarschijnlijke bron van alle ellende, de chronische hepatitis B infectie. In vrijwel alle overlijdingsstatistieken wordt leverfalen en leverkanker als doodsoorzaak benoemd, maar niet het onderliggend lijden, de chronische virale hepatitis. Figuur 6 toont de officiële en -cursief - de gecorrigeerde mortaliteitsstatistieken.

WHO Regio	Hepatitis B & C		HIV/AIDS	TBC	Malaria
	Origineel	<i>Recalculatie</i>			
<b>Afrika</b>	29,078	<i>90,822</i>	2,203,203	303,087	1,087,758
<b>Amerika</b>	12,941	<i>74,091</i>	102,751	43,989	1,470
<b>Oost Mediterrane</b>	14,289	<i>76,584</i>	50,548	131,014	56,967
<b>Europa</b>	9,068	<i>145,184</i>	42,923	74,504	142
<b>ZO Azie</b>	50,382	<i>579,755</i>	373,795	690,527	64,462
<b>West Pacific</b>	40,321	<i>314,360</i>	46,007	360,693	10,531
<b>Wereld</b>	156,079	<i>1,380,796</i>	2,819,227	1,603,814	1,221,330

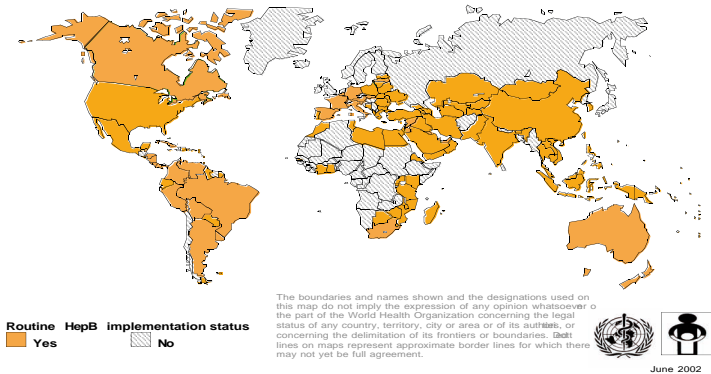
Figuur 6. Wereldwijde mortaliteit infectieziekten (Bron: Perz et al, J.Hepatol 2006; World Health Report 2003)

Naast deze falende mortaliteitsstatistieken zijn er meer oorzaken waardoor u zo weinig van virale hepatitis weet. Er ontbreken krachtige lobbygroepen waardoor deze aandoeningen - in tegenstelling tot HIV - niet hoog op de politieke agenda staan, er is een lang interval tussen infectie en de complicaties - gemiddeld zo'n 7 kabinetsperiodes - en deze leverziekten komen frequent voor bij mensen onderaan de sociale ladder.

Ook het falende beleid omtrent vaccinatie voor hepatitis B in Nederland is een voorbeeld van de beperkte aandacht voor deze ziekte. Ik geloof dat deze rede de vierde oratie is van een hoogleraar Hepatologie die hier opnieuw de aandacht op moet richten. Wees niet ongerust, ik zal het dit keer kort houden. Nederland, het progressieve, welvarende en rationeel denkende land dat in alle statistieken als koploper van de globalisering bekend staat, is een van de weinige landen in Europa waar geen standaard hepatitis B vaccinatie plaatsvindt bij kinderen (figuur 7). Dit dient te worden veranderd op korte termijn. In Nederland weet, volgens een recente NIPO enquête, slechts 49% van de bevolking dat er überhaupt een effectief vaccin tegen hepatitis B bestaat<sup>1</sup>. Er worden bij ons op dit moment alleen risicogroepen gevaccineerd. De opsporing van deze risicogroepen, met name allochtonen uit endemische hepatitis B gebieden, is moeizaam, duur en sorteert maar een beperkt effect. Door een ingewikkelde regelgeving is er een vreemd beleid ontstaan binnen het Rijksvaccinatieprogramma.

In Nederland krijgt aldus een 12-jarige Afrikaanse asielzoeker een hepatitis B vaccin aangeboden. Een 12-jarige jongen uit Afrika die hier bij zijn ouders komt wonen, komt niet in aanmerking voor hepatitis B vaccinatie. Zijn zusje, dat hier geboren is, kreeg wel een vaccin in het eerste levensjaar. Dit beleid is niet uit te leggen aan ouders, noch aan professionals. Het is in mijn overtuiging overigens een mythe dat dit vaccin tot multiple sclerose of andere ziektes zou leiden. Medische mythes zijn echter hardnekkig. Ik citeer de Amerikaanse wetenschapper Robert Flaherty: “Medische mythes hebben de schijn van waarheid, het aura van wijsheid, en de smaak van logica. Zij zijn zelfreproducerende eenheden die een eigen leven gaan leiden en, net als virussen, af en toe muteren. Zij verspreiden zich horizontaal in het medisch curriculum en zelfs verticaal onder generaties van gezondheidsprofessionals”<sup>2</sup>.

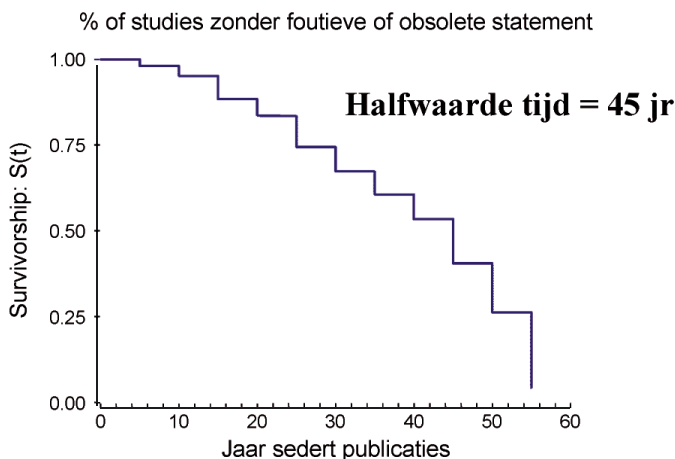
**Fig 1. Global status of countries using HepB vaccine in their national immunizations system, May 2002**



**Figuur 7. Universeel hepatitis B vaccinatieprogramma, medio 2005 in 165 landen**

## Patientgebonden Leveronderzoek

In een van zijn eerste aforismen geeft Hippocrates aan dat hij de geneeskunde meer als kunst dan als een wetenschap ervaart. Deze stelling is mijns inziens nog steeds actueel want wetenschap is in feite niets anders dan een verzameling paradigma's die voor waar worden gehouden totdat zij worden vervangen door nieuwe paradigma's die de waarheid nog dichter benaderen. Economen hebben reeds beschreven dat sinds de uitvinding van de stoommachine in de tweede helft van de 18<sup>e</sup> eeuw er telkens met een interval van zo'n 50 jaar nieuwe vitale technologische innovaties plaatsvonden die eerdere uitvindingen tot obsoleet degradeerden<sup>3</sup>. Parallel hieraan werd recent de halfwaarde tijd van de waarheid binnen de moderne hepatologie onderzocht. De omineuze titel van het beschrijvende manuscript was "Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem?"<sup>4</sup>. Een ploeg van Franse onderzoekers heeft daartoe alle originele studies over cirrose en hepatitis die in de laatste 50 jaar werden gepubliceerd in onze beste bladen, The Lancet en Gastroenterology, verzameld. Vervolgens evalueerden zij volgens standaard criteria of de 474 conclusies van betreffende artikelen nog als juist konden worden beschouwd. De uitkomst was angstwekkend: slechts 60% van de conclusies werd nog als juist gescoord. De halfwaardetijd van de hepatologische waarheid bleek slechts 45 jaar (figuur 8).



Figuur 8. Halfwaarde tijd van de waarheid voor hepatitis en cirrose (Bron: Poynard et al, Annals of Internal Medicine 2002)

Nog angstwekkender was dat de door ons allen zo hoog geachte meta-analyses en gerandomiseerde onderzoeken in halfwaardetijd niet verschilden van niet-gerandomiseerde studies. Wat opviel was dat studies uit de periode 1960-1975 een

hoog waarheidsgehalte behielden. Het betreft de periode van het eerste gebruik van virale markers voor hepatitis B, de ontdekking van corticosteroiden voor auto-immuun hepatitis en het bewijs dat chirurgische portosystemische shunts geen levensverlenging bieden als behandeling van bloedende oesophagusvarices bij cirrose. Verder hadden vooral studies met een positieve uitkomst, diagnostische studies, studies over primaire biliare cirrose en meta-analyses een bijzonder korte halfwaardetijd. Het feit dat positieve uitkomsten een tweemaal kortere halfwaardetijd hadden dan negatieve uitkomsten is enerzijds te verwachten maar raakt anderzijds ook aan de oude stelling dat het veel langer duurt om een verkeerd idee uit ons geneeskundig arsenaal te elimineren dan de tijd die nodig is om er een juist idee aan toe te voegen. De nominatie voor grootste wetenschappelijke missers, overigens beiden in the Lancet gepubliceerd, betrof onderzoek naar alcoholische hepatitis en PBC, die voor de beste en meest bestendige resultaten betrof onderzoek naar virale hepatitis en auto-immuun hepatitis (figuur 9).

---

#### **'Nominees for the best FALSE statement'**

- WHJ Summerskill, USA 1957  
*Alcohol is effective in alcoholic liver disease*
- K Krohn, USA 1970  
*HBV is important in the pathogenesis of PBC*

#### **'Nominees for the best TRUE statement'**

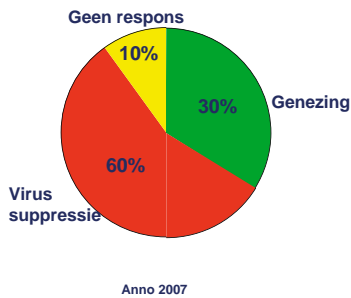
- Walshe, UK 1952  
*Viral hepatitis leads to cirrhosis and cancer*
- Copenhagen Study Group, Denmark 1969  
*Prednisone is effective for cryptogenic cirrhosis*

---

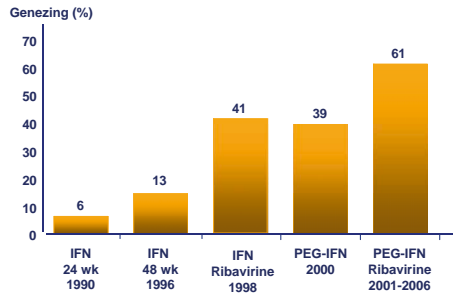
Figuur 9. Korte en lange halfwaardetijd van leveronderzoek. (Bron: Poynard et al, Annals of Internal Medicine 2002)

Ondanks het feit dat veel resultaten van ons klinisch wetenschappelijk werk vergankelijk zijn, is er door patientgebonden onderzoek in de afgelopen decennia veel progressie geboekt bij de behandeling van leverziekten. De enorme opmars die internationaal is gemaakt met de behandeling van virale hepatitis is een progressie die uniek is binnen de hedendaagse geneeskunde (figuur 10).

## Chronische Hepatitis B

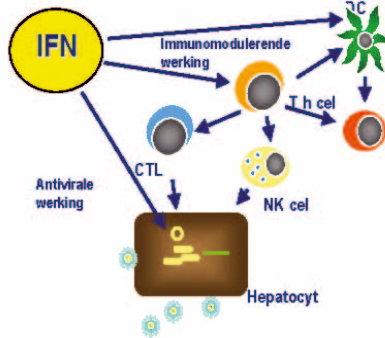


## Chronische Hepatitis C



Figuur 10. Resultaten van antivirale therapie voor chronische hepatitis B en C anno 2007

Voor hepatitis B zijn we momenteel in staat om bij zo'n 30% van de patiënten de ziekte te genezen en bij nog eens 60% de virusdeling langdurig te onderdrukken. Bij hepatitis C is deze ontwikkeling zo mogelijk nog spectaculairder. In de loop der jaren is het ons gelukt om door optimalisering van het behandelingsregime maar liefst 60% van de patiënten te genezen. Voor zowel hepatitis B als C is de behandeling met alfa-interferon van onschatbare waarde geweest. In 1957, het jaar waarin het hondje Laika met de Spoetnik werd gelanceerd en het jaar waarin de Friese bond van vogelwachters in Winsum voor het eerst het Nederlands kampioenschap fierlejeppen organiseert, was er een Zwitserse postdoc, Jean Lindenmann genaamd, die samen met zijn begeleider, Alick Isaacs, in Londen een remmende werking vond van virus-gedepteerd serum op de deling van het influenza virus. Zij spraken van virale interferentie en noemden de actieve stof die kort daarna werd geïsoleerd, simpelweg interferon<sup>5</sup>. Initieel werd met veel scepsis op deze ontdekking gereageerd en men sprak bij het horen van interferon al snel van "imagingon" of "misinterpretion". Er werden tot aan 1965 niet meer dan 107 artikelen en monografieën over interferon gepubliceerd. Pas in de jaren daarna kwam er een farmaceutische ontwikkeling van het stoffe en werd het gebruikt als behandeling van virale infecties en verschillende soorten kanker. In de jaren 70 werden op de Stanford universiteit en bij onze zuiderburen in Leuven de eerste hepatitis B patiënten succesvol met interferon behandeld en eind jaren 80 werden in het National Institute of Health de eerste hepatitis C patiënten behandeld. Het hepatitis C virus was op dat moment nog niet ontdekt en er werd, ook in dit artikel in de National Enquirer

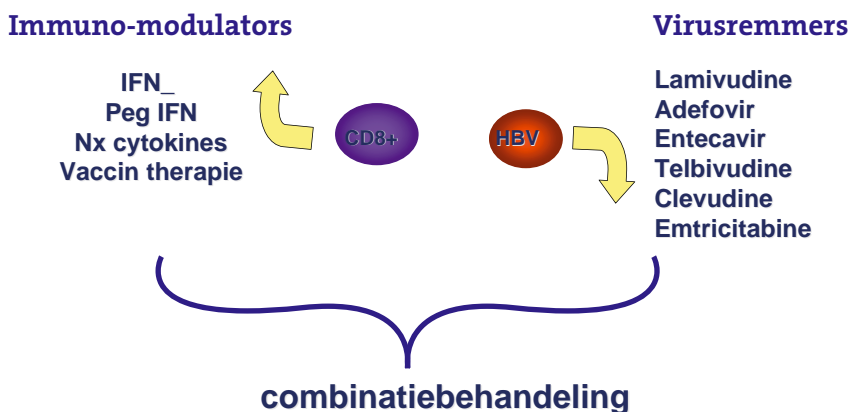


Figuur 11. Interferon bij chronische hepatitis C en werkingmechanisme Interferon

(figuur 11), derhalve gesproken van non-A non-B hepatitis. Interferon wordt subcutaan toegediend en stimuleert op velerlei wijzen ons eigen immuunsysteem.

Naast immuun stimulatie zijn we tegenwoordig ook in staat om met sterke virusremmers zowel de deling van het hepatitis B als C virus te remmen. De ontwikkeling van deze medicijnen hebben we te danken aan de AIDS epidemie die de wereld nu zo'n 25 jaar teistert. Het HIV en hepatitis B virus hebben een aantal vergelijkbare stappen in hun delingscyclus. Vijftien jaar geleden kregen wij in Rotterdam bloedmonsters opgestuurd vanuit het AMC in Amsterdam. Wij hadden op dat moment reeds veel onderzoek gedaan naar behandeling van hepatitis B, maar de nieuwe antivirale middelen van dat moment, zoals AZT en aciclovir, werkten niet of nauwelijks voor hepatitis B. De Amsterdammers behandelden een groot aantal HIV-patiënten met het nieuwste antivirale medicijn 3-TC. Drie van deze patiënten hadden niet alleen HIV maar ook een co-infectie met chronische hepatitis B. Wij waren destijds als enige in Nederland in staat de deling van het hepatitis B virus goed te meten en vonden bij deze 3 patiënten een nooit eerder vertoonde daling van het hepatitis B virus. Deze bevinding die tegelijkertijd in Londen en Parijs werd bevestigd was het startschot voor een volstrekt nieuwe fase in de behandeling van virale hepatitis. 3-TC werd later lamivudine genoemd en inmiddels zijn er meerdere antivirale middelen met een vergelijkbare werkingmechanisme voor hepatitis B geregistreerd en wordt overal ter wereld aan virusremmers voor hepatitis C gewerkt. Virale hepatitis wordt met

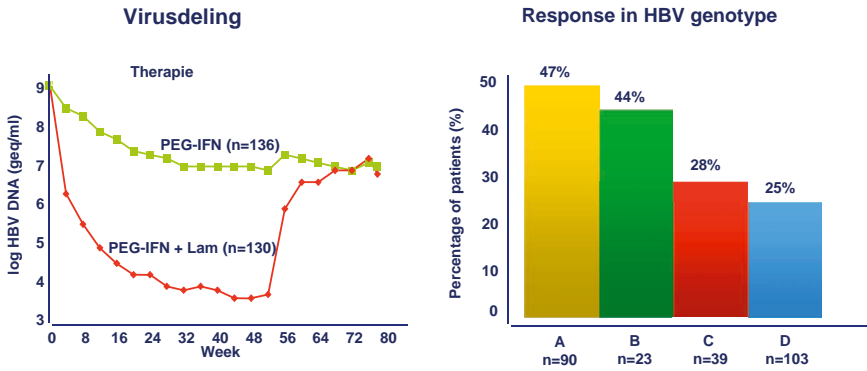
deze medicijnen niet meer, zoals bij interferon, kortdurend behandeld in de hoop een genezing te bewerkstelligen. Nee, het virus wordt, net als bij HIV door deze medicijnen onderdrukt. Er is dus geen immuuncontrole over het virus en levenslange behandeling lijkt een noodzaak. Hiermee dient zich direct het volgende probleem aan: daar waar het virus artificeel wordt onderdrukt zoekt het een uitweg en er ontstaat resistentie. Mijn onderzoeksgroep richt zich nu op de vraag of we met deze virusremmers bij bepaalde patiënten toch niet een blijvende respons kunnen verkrijgen en of we met combinatiebehandeling van interferon en virusremmers een nog betere respons kunnen behalen (figuur 12).



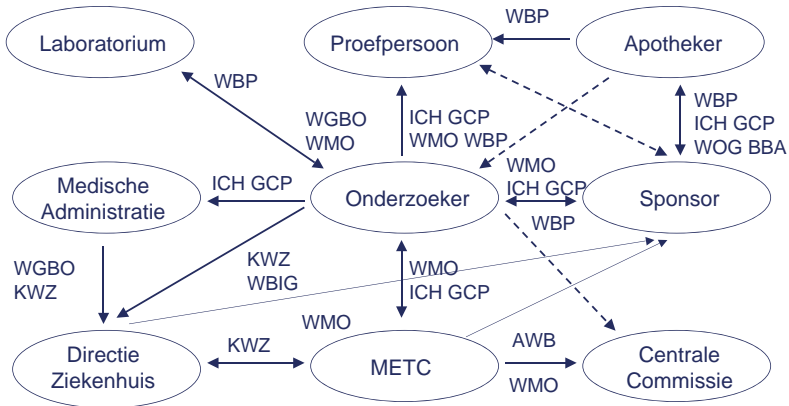
Figuur 12. Immunomodificerende- en antivirale therapie bij chronische hepatitis B

In de afgelopen jaren zijn er meerdere wereldwijde studies naar combinatiebehandeling van chronische virale hepatitis vanuit Rotterdam gecoördineerd. Zo hebben we aangetoond dat combinatietherapie met interferon en lamivudine een betere respons geeft tijdens therapie, maar dat na het stoppen van de behandeling de blijvende respons vergelijkbaar was met die van interferon monotherapie (figuur 13<sup>6</sup>). Tevens hebben wij aangetoond dat bepaalde subtypes van het hepatitis B virus - ook wel genotypen genaamd - beter reageren dan andere. Hiermee is de weg geopend naar een geïndividualiseerde behandeling van chronische hepatitis B.





Figuur 13. Peg-Interferon therapie in chronische hepatitis B (Janssen et al, Lancet 2005)



Figuur 14. Regelgeving relaties bij onderzoek (Bron: H. Pieterse, Profess Medical Consultancy)

Het coördineren van een groot internationaal geneesmiddelenonderzoek lijkt overigens wellicht makkelijk maar is het allerminst. De huidige regelgeving van de Wet Medisch Onderzoek (WMO), alsmede de regels van Good Clinical Practice hebben er helaas toe geleid dat grootschalig multicenter patientgebonden onderzoek zo ingewikkeld (figuur 14) en duur is geworden dat dit recht voorbehouden lijkt aan de farmaceutische industrie. Door de goede infrastructuur van ons MDL klinisch research bureau zijn wij als een van de weinige leverunits in de wereld in staat om dergelijk grootschalig internationaal onderzoek te organiseren. De enorme kosten van ruwweg 1 miljard dollar welke nodig zijn voor de ontwikkeling van een medicijn en de korte patent-periode na registratie leiden ertoe dat firma's die nieuwe medicijnen ontwikkelen, zeker daar waar het kleine start-up firma's betreft, alleen maar kunnen overleven wanneer nieuwe medicijnen gunstige onderzoeksresultaten vertonen welke leiden tot registratie en vervolgens verkoop via de apotheek. Deze financiële drive staat in fundamenteel contrast met de uitvoering van onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek. Ik zeg niet dat firma's frauderen met onderzoeksresultaten, dat is zeker niet hun stijl en daar is de controle veel te scherp voor. Ik denk echter wel dat door de industrie opgezette geneesmiddelenstudies, inclusief de studies die in onze allerbeste bladen worden gepubliceerd, vrijwel altijd zo ontworpen zijn dat de kans dat het onderzochte product een gunstig effect blijkt te hebben a-priori zo groot mogelijk wordt gemaakt. Met name de eindpunten van de studie, de vervolperiode en de vergelijkende studie-armen zijn veelal op dat criterium gekozen. Zou het betreffende bedrijf dat niet doen, dan betekent dat minder omzet. De paradox van de verscherpte regelgeving is dus dat onafhankelijk grootschalig medicijnonderzoek gecoördineerd door de Academische Ziekenhuizen grotendeels is verdwenen en dat de klinisch onderzoeker ook door de overheid helaas jarenlang is genegeerd. Immers onze nationale schatkist voor medische wetenschap, NWO en ZON MW geeft nauwelijks steun aan geneesmiddelenonderzoek maar verwijst ons voor externe financiering terug naar industriële partners. In mijn visie dient de overheid meer geld uit te trekken voor patientgebonden onderzoek, niet alleen in het kader van doelmatigheid maar ook in het kader van therapeutische vernieuwing. Verder dient op korte termijn de regelgeving, met name voor investigator geïnitieerd onderzoek, vereenvoudigd te worden.

## Levertransplantatie

**E**veneens in 1963, niet bij Blumberg in Philadelphia maar even verderop in Denver, Colorado, onderging een 3 jarig kindje met biliare atresie, een dodelijke afwijking waarbij de galwegen niet of nauwelijks aangelegd zijn, een levertransplantatie. De procedure werd uitgevoerd door Thomas Starzl, een chirurg die de ingreep reeds enkele jaren op honden had toegepast. Hier ziet u Thomas Starzl in aanwezigheid van George Bush bij de uitreiking van the National Medal of Science (figuur 15).

---



Figuur 15. Thomas Starzl en George Bush (Bron: University of Pittsburgh)

Het kindje overleed gedurende de operatie aan overmatig bloedverlies. Vier maanden later werd in hetzelfde ziekenhuis een 48 jarige tandarts getransplanteerd die levercirrose en leverkanker had als gevolg van waarschijnlijk hepatitis C. Ditmaal overleefde de patiënt weliswaar de ingreep maar waren de postoperatieve problemen van dien aard dat hij na 22 dagen overleed aan een longembolie. Nadien volgden meer onderzoeksgroepen die levers transplanteerden en werden de resultaten uiteraard steeds beter. Op dit moment worden er in Europa jaarlijks zo'n 4500 levertransplantaties verricht. In Rotterdam werd in 1986 de eerste levertransplantatie uitgevoerd. Aanvankelijk werden zogenaamde auxilliare levertransplantaties verricht waarbij de eigen lever van de patiënt in het lichaam blijft en er als het ware een hulplever bij wordt geplaatst. Ondanks initieel enthousiasme bleken op langere termijn de resultaten hiervan tegen te vallen. Derhalve werd overgestapt op het volledig verwijderen van de oude lever en vervangen door het transplantaat.

Hoe zijn de resultaten van levertransplantatie anno 2007? Was de 1 jaarsoverleving

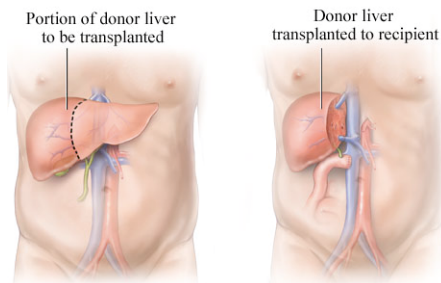
in de beginfase maar 60%, heden ten dage is die in ons transplantatie-programma, geleid door Herold Metselaar en Huug Tilanus, meer dan 90%. Dit ondanks het feit dat we steeds ziekere patiënten transplanteren. Zonder enige overdrijving kan men stellen dat levertransplantatie een zeer belangrijk aandeel vormt in het armamentarium van de hepatoloog en leverchirurg. Sterker nog het is de enige effectieve therapie voor patiënten met eindstadium leverfalen. Kunnen we derhalve alle leverpatienten genezen met de verbetering van medicamenteuze therapie en levertransplantatie? Geenszins want veel patiënten overlijden nu niet meer na de levertransplantatie maar ervoor door een tekort aan donorlevers. De gemiddelde leverpatiënt moet op dit moment ongeveer 2 jaar op een lever wachten en 25% van hen haalt de transplantatie niet eens omdat ze overlijden op de wachtlijst. Dit is een probleem voor alle 3 de Nederlandse levertransplantatiecentra omdat er een landelijke wachtlijst is. Er zijn 53 Rotterdamse leverpatiënten in de afgelopen 4 jaar op onze wachtlijst overleden. Dit zijn niet zelden dertigers of veertigers die midden in het leven staan en jonge kinderen hebben. Het belangrijke issue van het donortekort zal niemand in deze zaal ontgaan zijn in het afgelopen jaar. Het is uitgebreid in de politiek en de pers behandeld. Eind 2005 had ik met de familie van een 25 jarig meisje op onze intensive care hierover een illustratief gesprek. Het meisje had een acuut leverfalen. Ze was in coma en werd beademd. Indien er binnen 48 uur geen lever beschikbaar komt, overlijden deze patiënten vrijwel allemaal. Het wachtlijst systeem is zodanig opgezet dat wij voor deze ernstig zieke patiënten met zoveel mogelijk urgentie levers aangeboden krijgen. Nadat de eerste 24 uur van haar wachttijd verstreken was, benaderde de familieleden, 6 in getal en allen ten einde raad, mij met de dwingende vraag c.q. mededeling waarom er maar geen lever beschikbaar was. Ondanks verwoede pogingen van mijn zijde om het gesprek in rustige banen te leiden nam bij de familie de emotie de overhand. Het kon immers in de moderne tijd toch niet zo zijn dat er geen levers beschikbaar waren. Toen ik de familie in de loop van het gesprek wellicht overviel met de vraag wie er van hen zich eigenlijk als donor had laten registreren, werd het plotseling ijzig stil in de kamer.

Wat kunnen de hepatoloog en transplantatiechirurg doen om het nijpende orgaantekort op te heffen? Wij accepteren zoveel mogelijk levers van mindere kwaliteit, de zogeheten marginale donorlevers die veel vet bevatten of van oudere donoren afkomstig zijn. Maar wat kunnen we verder nog doen? Hiervoor gaan we terug naar Prometheus zoals in 1618 afgebeeld door Peter Paul Rubens en Frans Snyder, beiden net als Jordaens afkomstig uit Antwerpen (figuur 16). Er is frequent gespeculeerd waarom de lever in de mythe van Prometheus werd verkozen boven het hart of andere organen. Naast het gegeven dat de lever als belangrijk orgaan werd beschouwd, is geponoerd dat door de regeneratie van de lever Prometheus niet sterft en dat derhalve zijn straf met heftige pijn - hier treffend geschilderd - lange tijd voortduurt. Het is echter maar zeer de vraag of de oude Grieken op de hoogte waren van het feit dat een lever inderdaad kan regenereren of dat zij slechts de toekomst hebben voorspeld.



---

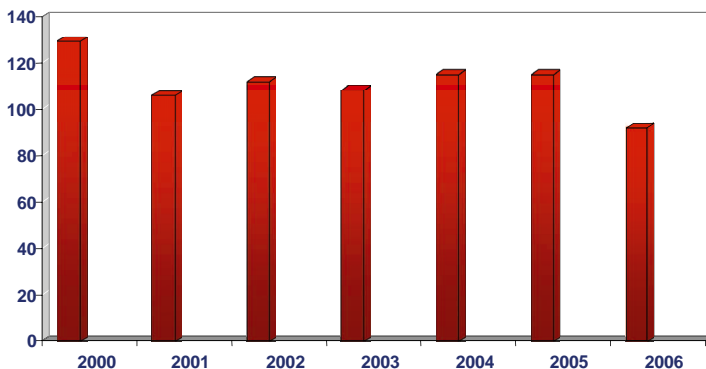
Figuur 16. De geketende Prometheus (Peter Paul Rubens & Frans Snyder 1618, Philadelphia Museum of Art)



Figuur 17. Levende donorlevertransplantatie: zoon (donor) en vader (ontvanger)

Pas in het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw werd namelijk in de officiële medische literatuur gepubliceerd dat ratten na een partiële hepatectomie in leven bleven en dat hun lever weer uitgroeide tot normale proporties<sup>7</sup>. Welnu, de desperate transplantatiechirurg van vandaag maakt van deze regeneratie gebruik door donorlevers te splitsen of over te gaan op leverdonatie bij leven, waarbij een gezond individu een gedeelte van zijn lever afstaat aan de patiënt. In juni 2004 werd in Rotterdam door de chirurgen Kazemier en Tilanus deze ingewikkelde procedure voor het eerst met succes in Nederland verricht (figuur 17<sup>8</sup>). Rechts in de figuur ziet u de Rotterdamse leverdonor die het verhaal kon navertellen en de helft van zijn lever afstond aan zijn vader. De ingreep is met name bij volwassenen ingewikkeld omdat er een kritisch gebalanceerde hoeveelheid leverweefsel dient te worden getransplanteerd. Indien teveel leverweefsel wordt verwijderd overlijdt de donor, indien te weinig leverweefsel wordt getransplanteerd overlijdt de ontvanger. De lever van zowel donor als ontvanger groeit, net als bij Prometheus, binnen enkele maanden weer uit tot vrijwel een volledige lever.

Wat kunnen beleidsmakers doen om het nijpende orgaantekort op te heffen? De huidige regering heeft in 2005 besloten om af te zien van het zogeheten geen-bezwaarsysteem - het systeem waarbij in principe iedereen donor is, tenzij hij of zij aangeeft dit niet te willen. In plaats daarvan werden voor de zoveelste keer nieuwe campagnes gevoerd om de awareness voor donatie te verbeteren. Adverteren op gepaste of minder gepaste wijze.



Figuur 18. Beschikbare donorlevers in Nederland (Bron: Nederlandse Transplantatie Stichting)

Adverteren voor donatie op het pakje boter en de donorvraag stellen bij het afhalen van het rijbewijs of paspoort. Deze campagne heeft in 2005 en 2006 vele miljoenen euro's gekost en heeft ons geen enkele extra te transplanteren lever opgeleverd. Erger nog, in het laatste jaar was er een daling van 8% in het aantal leverdonaties (figuur 18). Velen zowel binnen als buiten de politiek weten inmiddels dat het geen-bezwaarsysteem zonder enige twijfel het aantal donoren sterk zal doen stijgen. In Nederland zou dat in 2006 volgens conservatieve schattingen zo'n 130 extra donoren opgeleverd hebben. In ons omringende landen waar dit systeem al jaren wordt toegepast, wordt weliswaar gedeeltelijk door een verhoogd aantal verkeersongelukken, maar vooral door dit systeem, per miljoen inwoners tweemaal zoveel gedoneerd als in Nederland. Tevens weten we uit onderzoek dat op dit moment in Nederland de familie in zo'n 70% van de gevallen de donatie van organen weigert wanneer de overledene zich niet heeft laten registreren als donor<sup>9</sup>. Zij die zo vurig pleiten tegen het geen-bezwaarsysteem, en het onethisch vinden om mensen een keuze te laten maken zijn in mijn persoonlijke beleving mede verantwoordelijk voor deze sterfte op de wachtlijst. Wellicht wordt het tijd om het medisch recht of tuchtrecht niet alleen op dokters en zelfs familievoogden, maar ook op beleidsmakers toe te passen die zo evident beslissingen nemen leidend tot een vermijdbare sterfte. Let wel ik vind niet dat iedereen donor moet worden, dat kunnen wij niet verlangen. Ik vind echter wel dat iedereen een keuze - niet mag - maar moet maken om wel of geen donor te zijn.

## Leverziekten in Rotterdam

**G**raag zou ik willen afsluiten met onderwerpen die ik binnen mijn huidige leerstoel Leverziekten verder wil ontwikkelen. Drie onderwerpen uit de academische trias van kliniek, onderzoek en onderwijs wil ik hier specifiek bespreken: de interventie-hepatologie, het basale leveronderzoek naar immuuntolerantie en de opleiding tot MDL-arts met als aandachtsgebied Leverziekten, gemakshalve verder aangeduid als hepatoloog.

*a. Interventie-hepatologie.* Vele artsen, waaronder MDL-artsen, onderzoeken in kliniek en polikliniek nog immer de buik met gebruik van slechts hun handen en de stethoscoop. Auscultatie en palpatie van de buik hebben door de eeuwen heen een welhaast magische symboliek gekregen, vooral als de dokter na een dergelijk onderzoek een kant en klare diagnose stelt. Ik moet u echter helaas teleurstellen want deze methoden zijn voor het onderzoek van de lever eigenlijk Middeleeuws en diagnostische opbrengst is er zelden, tenzij er sprake is van reeds zeer ernstige pathologie. Het is mijn streven dat, initieel hepatologen, maar in de toekomst elke MDL-arts in Nederland echografisch onderzoek van de buik kan verrichten in zijn eigen polikamer ter vervanging van het huidige buikonderzoek (figuur 19).

---

### Ultrasound may mean end to classic stethoscope

By Christy Feig  
CNN Washington Bureau  
Wednesday, August 27, 2003 Posted: 5:30 PM EDT (2130 GMT)

**(CNN) -- The medical instrument that most symbolizes a doctor, the stethoscope, may be nearing its end as new technology makes the rounds in the medical field.**

Handheld ultrasound is the tool of choice for some doctors who think it's time to replace the stethoscope, which has seen little change since a French physician invented it in the early 1800s.



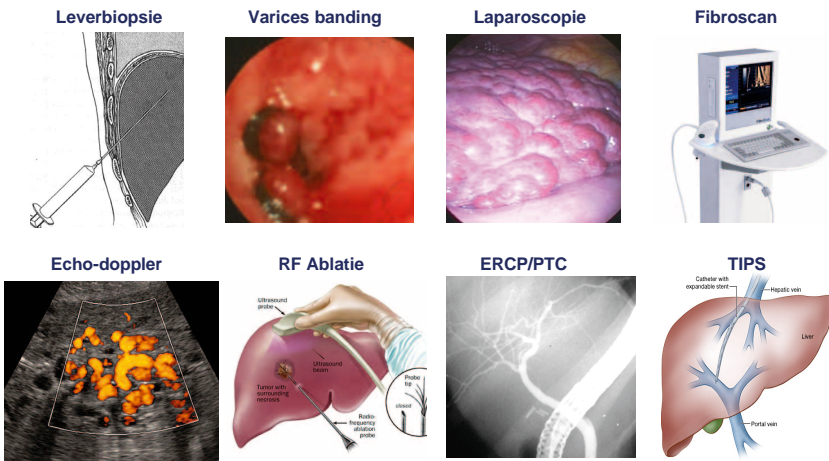
---

Figuur 19. Draagbaar echo apparaat (Bron: CNN)

In de ons omringende landen doen MDL-artsen reeds abdominale echo's en in Nederland hebben gynaecologen, cardiologen en urologen zoals u weet sinds jaar en dag hun eigen echoprogramma's. In Rotterdam doet de levergroep, onder aanvoering



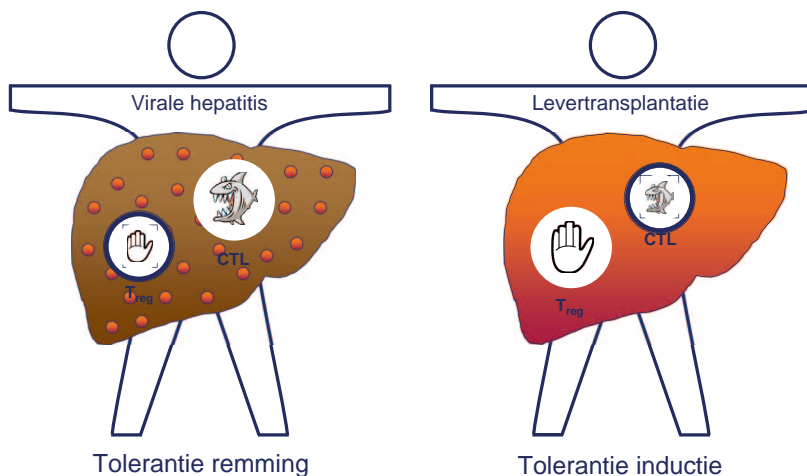
van Pavel Taimr en Rob de Knecht, en in nauwe samenwerking met de afdeling Radiologie, sedert 2004 zelf het echografische onderzoek van de buik, met name gericht op lever en galwegen. Het gebruik van contrastecho's verschaft ons hierbij de mogelijkheid tot vroegdiagnostiek van hepatocellulair carcinoom en met nieuwe elastografie-technieken, kan een goede evaluatie van de leverfibrose worden verkregen waardoor de noodzaak tot het verrichten van leverbiopsieën, een onderzoek met relatief veel complicaties, verminderd wordt. Naast het verrichten van leverbiopsie, laparoscopie, ERCP's en varicesbehandeling, verrichtingen die binnen onze MDL-kliniek vrijwel allemaal zijn geïnitieerd door Henk van Buuren, zal de toekomstige leverarts in het verlengde van de abdominale echografie nadrukkelijk betrokken zijn bij interventies in de vorm van puncties van leverhaarden, galwegdrainage, tumorablatie en portosysteemische shunt procedures (figuur 20). Ik ben enorm blij dat wij in het Erasmus MC een geweldig multidisciplinair team van MDL-artsen, radiologen en chirurgen hebben die samen voor een optimale zorg van hepatobiliaire ziektebeelden garant staan.



Figuur 20. Interventie hepatologie

*b. Onderzoek naar immuuntolerantie.* Het tweede terrein van speciale aandacht betreft basaal en translationeel leveronderzoek naar immuuntolerantie. Mijn voorganger heeft een sterke klinische research unit opgebouwd welke zich wereldwijd in bovenste regionen kan handhaven. Ik beschouw het als een uitzonderlijk voorrecht om aan deze groep mensen leiding te mogen geven. Naast al onze klinische research wil ik

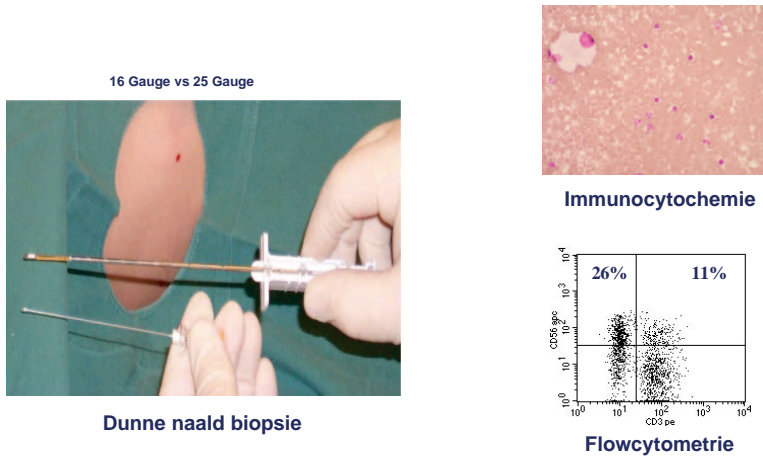
het basale leveronderzoek sterk ontwikkelen. Dat moet de vernieuwing brengen om de behandeling van leverziekten en de resultaten van levertransplantatie nog verder te verbeteren. Het algemene doel van ons basale onderzoeksprogramma is om de immunopathologie van leverziekten en levertransplantatie te bestuderen (figuur 21).



Figuur 21. Immuuntolerantie bij virale hepatitis en levertransplantatie

De research naar hepatitis virussen binnen ons laboratorium is met name gericht op immuuntolerantie voor deze ongewenste lichaamsvreemde indringers. Deze immuuntolerantie leidt tot blijvende virusdeling en chronische leverziekte. De vraag hierbij is hoe we het immuunsysteem zodanig kunnen manipuleren dat de tolerantie voor het virus wordt geremd zodat het virus geklaard wordt. Bij levertransplantatie is het omgekeerde het geval. Hier hebben we te maken met een gewenste indringer, namelijk een lichaamsvreemde lever die door het eigen immuunsysteem zal worden afgestoten indien we de patiënt niet behandelen met immuunsuppressieve medicatie. In dit geval moeten we dus juist een tolerantie induceren en de immuuncellen niet activeren maar inhiberen. In beide onderzoekslijnen bestuderen we de rol van een aantal hoofdrolspelers: de dendritische cel, een antigeen presenterende cel die als een commandant de overige immuuncellen aanstuurt; de T-helper en cytotoxische T-cel, de soldaten die het virus of transplantaat aanvallen; en de regulatoire T-cel, een cel die deze aanval probeert te verhinderen en als een vredestichter de immuunreactiviteit vermindert. Bij zowel virale hepatitis als levertransplantatie bevinden de belangrijkste immuuncellen, zeg de hoofdrolspelers, zich in de lever terwijl de immuuncellen in het

circulerende bloed niet meer zijn dan figuranten. Om die reden onderzoeken wij het humane immuunsysteem niet alleen in het bloed maar vooral ook in de lever. Om minimaal invasief intrahepatisch onderzoek te kunnen doen hebben wij een dunne naald techniek ontwikkeld waarmee zeer frequent immuuncellen uit de lever van patiënten kunnen worden geïsoleerd (figuur 22).



Figuur 22. Dunne naaldbiopsie van de lever

*c. De opleiding tot Hepatoloog.* Gelukkig heeft de Erasmus Universiteit reeds vele jaren geleden ingezien dat medisch en wetenschappelijk toptalent gekoesterd dient te worden om het tot ontwikkeling te laten komen. Het lang bestaande masterprogramma is hier een mooi voorbeeld van. Landelijk lijkt er nu eveneens een trend te zijn om binnen het onderwijs traditionele kennis te laten prevaleren boven de zogenaamde modernisering en harmonisering. Een universiteit hoort enigszins elitair te zijn en docenten hebben zich mijns inziens veel te lang alleen gefocust op de minder gemotiveerde en talentarme student, hierbij van hogerhand aangestuurd door het rampzalige financieringssysteem welke impliceert dat het in het belang van de opleiding is om maar zoveel mogelijk studenten te laten slagen.

Hoe staat het met de opleiding tot hepatoloog en wat is de plaats van de hepatologie binnen de MDL? In januari 1990 hield Solko Schalm, zijn oratie getiteld “Levertraan voor Leverziekten”<sup>10</sup>. Er waren in Nederland op dat moment 44 geregistreerde MDL-artsen en ongeveer 15 fulltime hepatologen, destijds allen internisten. In een helder

betoog pleitte hij voor revitalisering van de hepatologie en het onderbrengen van de leverziekten bij de MDL-geneeskunde in plaats van bij de Interne Geneeskunde. Exact 16 jaar later zijn er 256 MDL-artsen en nog steeds ongeveer 15 fulltime hepatologen, nu vrijwel allen behorend tot het gilde van de MDL-artsen. Er zijn nog verschillende vacatures voor leverartsen en een aantal van de recent gestarte hepatologen zijn aangetrokken uit het buitenland. Geen van de huidige MDL-afdelingshoofden heeft een hepatologische signatuur en veel assistenten in opleiding willen niets liever dan scopieren en liefst zo snel mogelijk de meest gecompliceerde interventies onder de knie hebben. Voor ingewikkelde klinische problemen over metabole ontregeling wordt in toenemende mate een internist in consult gevraagd. Het lijkt een rampscenario voor de leverziekte waar het pathofysiologisch denken tot een kernactiviteit behoort. Moeten we de uitlevering van Prometheus aan de MDL-geneeskunde en dus ons vertrek vanuit de Interne Geneeskunde beschouwen als het openen van de doos van Pandora? Of resteert er voldoende hoop? Ik denk dat er anno 2007 inderdaad licht aan de horizon gloort. In een recente enquête gaf zo'n 25% van de huidige 80 assistenten in opleiding tot MDL-arts aan zich intensief te willen verdiepen in de hepatologie. Het aandachtsgebied leverziekten is, zoals de figuur toont, een noodzaak (figuur 23).

---

- Specifieke ziektebeelden: virale hepatitis, ALD, NAFLD, cholestatische leverziekten, stapelingsziekten, tumoren
  
- Te omvangrijk vakgebied om te laten beheren door gastroenteroloog met beperkte levertraining
  
- Complexe leverziekten welke multidisciplinaire approach vereisen: levertransplantatie, acuut leverfalen, zeldzame ziektebeelden
  
- Economics: dure antivirale therapie alleen op voorschrift van leverspecialist
  
- Klinisch Onderzoek: Adherentie aan landelijke behandelprotocollen
  
- Lever units die toegang bieden tot een goede omgeving voor basaal onderzoek

---

Figuur 23. Noodzaak tot het aandachtsgebied hepatologie

Dit aandachtsgebied is nu officieel geaccordeerd binnen de opleiding tot MDL-arts en haar voortgang wordt namens de leverartsen binnen het Concilium van MDL-artsen bewaakt door mijn collega Rob de Man. Hij heeft tevens in het visitatietraject belangrijke hepatologische onderwerpen geïntroduceerd. De assistenten die voor het

aandachtsgebied leverziekten kiezen zullen 1 jaar hepatologie doen en een uitgebreid pakket met kliniek, polikliniek, levertransplantatie, echografie en research voor hun kiezen krijgen. Op dit moment al leggen veel MDL-artsen in algemene ziekenhuizen zich nadrukkelijk toe op de hepatologie. Dit zijn geen fulltime hepatologen, die eigenlijk alleen maar in academische centra kunnen gedijen, maar parttime hepatologen die naast een beperkt scopieprogramma de behandeling van patiënten met virale hepatitis en overige leverziekten zeer goed verzorgen. Er is in de toekomst waarschijnlijk ruimte voor minimaal vijftig hepatologisch georiënteerde MDL-artsen. Zij zullen met name in de academische ziekenhuizen en grote perifere klinieken werkzaam zijn, maar binnen elke maatschap van MDL-artsen moet in de toekomst 1 levergeoriënteerde MDL-arts plaatsnemen. Parallel aan deze ontwikkeling heeft het Genootschap voor MDL-artsen behandelcentra voor virale hepatitis in Nederland geïdentificeerd en rondt zij binnen enkele maanden de eerste Nederlandse behandelrichtlijnen voor virale hepatitis af. Het Nationaal Hepatitis Centrum werkt ondertussen aan een optimalisering van de zorgketen voor virale hepatitis en het zou goed zijn wanneer beide initiatieven elkaar vinden en gezamenlijk vervolgd worden. Dat voorkomt fragmentatie en zorgt voor een optimale exposure naar dokters die met virale hepatitis te maken hebben, alsmede naar patiënten en beleidsmakers. Eigenlijk was 2006 een geweldig jaar voor de hepatologie in Nederland. Er werden hoogleraren met een sterke hepatologische signatuur benoemd in Rotterdam, Amsterdam, Nijmegen en Groningen allen binnen MDL-afdelingen en de verwachting is dat het aantal hepatologie leerstoelen in 2007 verder zal uitbreiden.

Dames en heren, de hepatologie lijkt recent haar positie binnen de MDL definitief gevonden te hebben. Heracles is in aantocht en de bevrijding van Prometheus is nabij (figuur 24)!



Figuur 24. De bevrijding van Prometheus (Christian Griepenkerl 1839-1916, Oldenburg)

## Dankwoord

**A**n het eind van deze openbare les gekomen wil ik allereerst u als toehoorder Adanken voor uw komst, alsmede het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor het in mij gestelde vertrouwen. Ook wil ik professor Paul van der Maas bedanken voor zijn inzet om de gewone leerstoel Hepatologie te continueren.

Hooggeleerde Kuipers, beste Ernst, men zegt wel eens dat de wijzen uit het Oosten komen. Daar kan ik het als Achterhoeker van harte mee eens zijn. Er is op onze afdeling geen prikkelbaar darmsyndroom, noch een prikkelbaar leversyndroom, dat is jouw verdienste. Ik wil je enorm bedanken voor je enthousiasme, je daadkracht, je visie en het feit dat je bij de uitzonderlijke opbouw van onze MDL-afdeling de leverziekten verder hebt willen laten floreren en tevens mij als jong staflid hebt willen voordragen voor deze leerstoel.

Hooggeleerde Schalm, beste Solko, hepatoloog met wereldfaam. Vanaf het prille begin ben je voor mij een meer dan voortreffelijke mentor geweest. Je ongekende scherpste, energie en passie voor de hepatologie hebben mij als een virus geïnfecteerd en mij verslaafd gemaakt aan de lever en het academische leven.

Piet de Groen, zwager, partner in crime, gastroenteroloog in de Mayo Clinic, clinicus, basale wetenschapper, computer expert en ook nog full professor. Jij bent de man die mij de hepatologie heeft ingeduwd. Fantastisch, dat je vandaag voor me zit.

Naast alle stafleden en assistenten van de MDL-afdeling, wil ik in het bijzonder de stafartsen leverziekten bedanken. Wij vormen, als onderdeel van het grote geheel, met z'n zevenen een geweldig team van zelfgemotiveerde professionals, samen zonder enige twijfel de grootste leverunit van Nederland en een van de grootste in Europa. Herold Metselaar hoofdtransplanteur en polichef, Rob de Man opleider en eminent clinicus, Rob de Knecht hepatitis-specialist en kameraad van ons allen, Pavel Taimr de echotovenaar uit Praag, José Conchillo de veelbelovende hepatoloog uit Pamplona en Henk van Buuren de alleskunner uit Krimpen aan de IJssel. Jullie inzet is fenomenaal en het is voor mij werkelijk een groot voorrecht om met jullie samen verder te "leveren".

Een belangrijke reden dat ik vandaag nu voor u sta is de productiviteit van mijn onderzoeksgroep. Ik heb in de afgelopen jaren het geluk heb gehad om met bijzonder getalenteerde promovendi en senior onderzoekers samen te mogen werken. Het leverimmunologie team in het lab wordt aangestuurd door Jaap Kwekkeboom, Andrea Woltman, Andre Boonstra en Luc van der Laan. Het klinische trial bureau werd door Elke Verheij en Cokkie van der Ent in de laatste jaren tot een geoliede machine gesmeed waarbij Hanneke van Vuuren het laboratoriumwerk coördineerde en Bettina Hansen de statistiek.

De transplantatiechirurgen zijn voor ons belangrijke klinische partners. Onze gezamenlijke visite is even effectief als plezierig, en ik dank hen voor het feit dat zij vaak de hete kolen uit het vuur halen, niet zelden bij nacht en ontij. Naast hen dank ik het hele levertransplantatieteam, maar in het bijzonder de transplantatieverpleegkundigen, voor hun niet aflatende inzet.

Voor mijn 3 oudere zussen zal ik altijd, zelfs na vandaag, wel het kleine broertje blijven. Mijn ouders hebben mij immer de kans gegeven om mijn vleugels uit te slaan. Helaas is mijn moeder al langere tijd geleden overleden. Mijn tweede moeder is vandaag gelukkig wel aanwezig. Mijn vader, burgemeester in ruste, heeft in zijn carrière veel meer redes gegeven dan ik er ooit zal houden. Pa, ik ben heel blij dat je er vandaag bij bent en je zult er ongetwijfeld van genoten hebben.

Tot slot mijn gezin. Wij zouden ongetwijfeld hoog scoren in de nationale integratie top 100. Mijn kinderen, David en Annelot, zie ik te weinig maar zij geven mij een ongekende levensvreugde. Toen wij hen vertelden dat ik professor zou worden staarden zij beiden mij ongelovig aan. Zij begrepen er niets van: ik was immers veel te jong en had nog nooit iets uitgevonden. De tijd zal leren of zij gelijk krijgen. Tenslotte Inez mijn vrouw je bent, net als Pandora, begiftigd met heel veel warmte, een zeldzaam kundig brein en ongekende schoonheid. Wij openen geen dozen, nee wij gaan nog heel lang samen van het leven genieten!

Ik heb gezegd.

## Referenties

- <sup>1</sup> Het acute probleem van chronische hepatitis B. TNS-NIPO enquête, 2006.
- <sup>2</sup> Flaherty RJ. Medical mythology. <http://www.montana.edu/wwebm/myths.htm>. Accessed January 20, 2007.
- <sup>3</sup> Kernick DP. Lies, damned lies, and evidence-based medicine. *Lancet* 1998;351:1824.
- <sup>4</sup> Poynard T, Munteanu M, Ratziu V, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, Opolon P. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002 ;136:888-95.
- <sup>5</sup> Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1957;147:268-73.
- <sup>6</sup> Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
- <sup>7</sup> Higgins RM, Anderson RM. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931;12:186-202.
- <sup>8</sup> Slooff MJ, Kazemier G. Liver transplantation from a living donor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2257-9.
- <sup>9</sup> Jansen NE, v Leiden HA, Sieber-Rasch MH, Hoitsma AJ, Haase-Kromwijk BJ. More potential organ donors than actual donations in 52 intensive-care units in the Netherlands, 2001-2004. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:696-701.
- <sup>10</sup> Schalm SW. *Levertraan voor leverziekten*. Erasmus Universiteit Rotterdam 1990.