

In en om de lever

Inaugurale rede uitgesproken door prof. dr. Bart van Hoek, Universiteit Leiden, op 26 april 2010

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

De opdracht die ik december 2009 aanvaardde bij de aanvang van mijn functie als hoogleraar Maag-, Darm-, Leverziekten, in het bijzonder de Hepatologie, is een uitdaging. Het betreft de combinatie van onderzoek en onderwijs betreffende de lever (Hepar in het Grieks), naast de in het LUMC verrichte patiëntenzorg op dit gebied.

Men wist vroeger al dat de lever een belangrijk orgaan was. Vesalius gaf in *De Humani Corporis Fabrica*, in 1543, de lever naar aanleiding van zijn anatomisch onderzoek al een centrale plaats op zijn fraaie tekeningen op grond van eigen waarnemingen. Dat laatste was bijzonder in die tijd. Het duurde daarna nog geruime tijd voor de werking en functie van dit orgaan duidelijk werden. Lang dacht men dat de lever – ons grootste orgaan – bloed aanmaakte, wat via de bloedvaten onze organen van voedingsstoffen voorzag, waarbij het bloed geheel opgebruikt werd zodat de lever constant nieuw bloed moest maken. Descartes en vooral Harvey (via Fallopius en Fabricius een derde generatie leerling van Vesalius) concludeerden echter door goede observatie dat er een continue circulatie van bloed moest zijn. Harvey stelde vast dat de hartkleppen voor eenrichtingsverkeer bedoeld waren, mat de hoeveelheid bloed die het hart per minuut uitpompst en berekende dat de lever 260 liter bloed per uur zou moeten aanmaken als het oude verhaal waar was. Hij begreep dat dit niet waarschijnlijk was en beschreef in 1628 in zijn bekende boek dat het bloed in een gesloten systeem circuleert, ook al werd de microcirculatie pas na zijn dood beschreven na de uitvinding van het microscoop. Daarbij speelde, zoals u weet, de Nederlander Anthonie van Leeuwenhoek een belangrijke rol, en men kan een exemplaar van zijn microscoop enkele honderden meters hiervandaan in het Boerhaave Museum bezichtigen. Toen konden we plotseling beter waarnemen door deze uitvinding, nu nemen we beter waar door onder andere de vorderingen in genetica, immunologie en celbiologie. Pas in de laatste 100 jaar zijn we geleidelijk gaan begrijpen dat de lever het centrale orgaan is voor onze stofwisseling. Het is nauwelijks te bevatten hoe snel onze kennis en kunde in die tijd vergroot is. Pas driekwart eeuw geleden werden de eerste antibiotica aan patiënten gegeven. Tot die tijd was het vak van dokter veelal beperkt tot het met eenvoudige middelen stellen van een diagnose en het al dan niet geruststellen van de patiënt. In de laatste halve eeuw zijn we zover gekomen dat we weten wat zich op celniveau afspeelt, we kunnen met scanners dwarsdoorsneden van ons lichaam maken, en we hebben een veelheid aan medicijnen, doen orgaantransplantaties en zelfs worden de eerste stappen op het gebied van genterapie en stamceltherapie gezet. En de ontwikkelingen gaan steeds sneller.

Ik wil u nu meenemen op een tocht door de moderne hepatologie, waarin wij zullen tegenkomen wat de lever beschadigt en bedreigt. Ik zal daarbij laten zien dat we gelukkig steeds beter in staat zijn om het eindstadium van leverziekte te voorkomen. En natuurlijk zal ik vertellen dat de resultaten van levertransplantatie tegenwoordig erg goed zijn, maar ook dat het nog beter kan. Het uitgangspunt van

dit verhaal is het tekort aan orgaandonatie. Ik zal pogen hiervoor mogelijke oplossingen aan te dragen. Uiteindelijk hopen we natuurlijk leverziekten te kunnen voorkomen of op andere minder ingrijpende manieren te kunnen behandelen en ik zal daarvoor een korte blik in de toekomst proberen te werpen.

Het belangrijkste type cel in onze lever heet hepatocyt. In iedere hepatocyt vinden ongeveer 500 chemische reacties tegelijk plaats, iets wat we tegenwoordig een mooi staaltje van 'multitasking' zouden noemen. Dus terwijl u hier rustig denkt te zitten is het in uw lever een drukte van belang en gebeurt er ongewild iets nuttigs. Via de poortader bereiken uit de darm de voedingsstoffen de lever die ze omzet in voor ons lichaam belangrijke stoffen. Zo is de lever de producent van vele eiwitten in ons lichaam, zoals de stollingseiwitten. Ook speelt hij een centrale rol in de stofwisseling van suikers, waarbij een suikervoorraad in de vorm van glycogeen opgeslagen wordt als energievoorraad tijdens vasten, dus ook voor de nacht. Dat de lever vetten omzet weten we van de vaak met overgewicht en suikerziekte samenhangende leververvetting, bij liefhebbers bekend van foie gras, die we in onze cultuur van te weinig bewegen en teveel eten steeds meer zien, en die niet alleen samenhangt met hart- en vaatziekten, maar ook met blijvende leverschade. Vele medicamenten of schadelijke stoffen die we binnenkrijgen worden in de lever ontgift en vervolgens in de gal of via de nieren uitgescheiden. De productie van gal, die van belang is voor de vertering van voedsel, vindt in de lever plaats. Vele stoffen worden in ons lichaam efficiënt hergebruikt. Dat geldt bijvoorbeeld voor galzuren die met de gal uitgescheiden worden naar de darm en aan het eind van de dunne darm weer worden heropgenomen worden, naar de lever getransporteerd, in de gal uitgescheiden, enzovoort. Bilirubine wordt ook in de gal uitgescheiden. Als de galweg verstopt raakt, bijvoorbeeld door een galsteen, gaat bilirubine terug het bloed in en treedt geelzucht op. Verder speelt de lever een rol bij omzetting van hormonen en vitamines. Ook speelt de lever een grote rol in de tolerantie voor stoffen die ons lichaam binnenkomen en in de afweer tegen indringers als bacteriën en virussen.

Helaas is de lever zelf kwetsbaar voor bepaalde schadelijke invloeden. Als iemand een leverziekte heeft en bijvoorbeeld geel wordt, wordt veelal direct aan alcohol als oorzaak gedacht, maar vaak ten onrechte. Inderdaad is alcohol een belangrijke oorzaak van leverontsteking, leververvetting en verlittekening, oftewel cirrose, van de lever. Maar niet de enige. Er is een aantal virussen dat acute of chronische leverontsteking of hepatitis kan veroorzaken. Van de hepatitisvirussen kennen we inmiddels de hepatitis A-, B-, C-, D-, en E-virussen. Enthousiast werd het hepatitis-G-virus beschreven, maar even later bleek dit virus geen leverontsteking te veroorzaken. De plaats van hepatitis F is nog even gereserveerd voor een virus waarvan sommigen denken dat het moet bestaan en fulminant leverfalen kan veroorzaken. We zullen zien. De moleculaire biologie heeft een enorme invloed gehad op het terrein van virushepatitis. Zo is in 1989 (ja, nog maar zo kort geleden) het hepatitis C virus ontdekt met moleculair biologische technieken, nog ruim voor het onder het elektronenmicroscop gezien was. Hepatitis A en E geven een acute hepatitis en gaan, ernstige en fatale uitzonderingen daargelaten, meestal vanzelf over. Tegen hepatitis A bestaat inmiddels een actief vaccin als bescherming voor bijvoorbeeld reizigers. Ook voor hepatitis E is er een kandidaatvaccin met goede eerste resultaten. Deze virussen worden faeco-oraal overgedragen, zodat hygiënische omstandigheden een grote rol spelen in de overdracht. Hepatitis B, C en D worden met bloedcontact overgedragen en B ook seksueel. Bij infectie

als volwassene klaart men hepatitis B in 90% van de gevallen zelf, maar bij infectie als klein kind bijvoorbeeld via de moeder wordt het meestal een chronische infectie. Uiteindelijk kan dit tot levercirrose en leverkanker leiden.

Preventie is hier het toverwoord. Er bestaat een goede actieve vaccinatie tegen hepatitis B. Hoewel de WHO al in 1992 universele vaccinatie tegen hepatitis B adviseerde is Nederland nu een van de laatste landen in Europa waar dit nog niet is ingevoerd. Tot nu toe is hier gekozen voor vaccinatie van risicogroepen, maar het probleem daarbij is dat blijkt dat men juist deze risicogroepen vaak niet goed bereiken kan. Alleen bij sommige subgroepen lijkt er nu enig effect van ons huidige vaccinatiebeleid tegen hepatitis B meetbaar. In gebieden waar hepatitis B endemisch is, zoals Taiwan, heeft universele hepatitis B vaccinatie geleid tot een enorme daling in sterfte aan levercirrose en levercelkanker. Ook in minder endemische gebieden als Europa, waar de meeste landen universele hepatitis B vaccinatie hebben ingevoerd, zijn de effecten hiervan goed meetbaar. Het lijkt goed mogelijk om tegen beperkte kosten hepatitis B vaccinatie in ons vaccinatieprogramma op te nemen en ik hoop dat dit alsnog gaat gebeuren na de vele adviezen die hierover uitgebracht zijn en de goede ervaringen elders. Bij voorkeur vaccineert men eenmalig meteen ook de 12-jarigen om een snel effect te krijgen voordat deze kinderen het risico hebben op seksuele overdracht van hepatitis B. Er wordt nog druk gezocht naar een mogelijkheid om een vaccinatie tegen hepatitis C besmetting te ontwikkelen, maar dit blijkt een moeilijke opgave, mede doordat het virus zo snel kan veranderen.

Voor chronische hepatitis B hebben we inmiddels goede virusremmers die bij de meerderheid van de chronisch besmette patiënten werkt en waarmee indirect de ontsteking ook onderdrukt wordt. Voor hepatitis C verrichten we studies met proteaseremmers in combinatie met de bekende vrij zware peginterferon en ribavirine behandeling. De eerste resultaten laten zien dat het daarmee lukt om driekwart van de hepatitis C patiënten virusvrij te krijgen, vaak met de halve behandelduur van de huidige therapie, wat belangrijk is bij bijwerkingen. De behandeling verbetert dus. Het zou wel goed zijn als we in ons land een niet te groot aantal expertisecentra zouden aanwijzen met goede virologische laboratoria en voldoende volume aan patiënten, waarin een hepatologisch geschoolde MDL-arts, viroloog en infectioloog goed samenwerken. Alleen dan kan kwaliteit geleverd worden. Men moet het effect van de behandeling namelijk goed kunnen volgen. Bij tijdige ontdekking van het ontstaan van een ongevoelig virus kan men de behandeling aanpassen. Een groot probleem bij mensen met chronische hepatitis B en C is dat hun besmetting vaak pas laat ontdekt wordt, bijvoorbeeld als ze zich bij de MDL-arts melden met de complicaties van levercirrose. We leven in Nederland inmiddels in een multiculturele samenleving en we moeten onze gezondheidszorg dus aanpassen. In de periode 2004-2007 was in Nederland 84% van de gemelde chronische hepatitis B patiënten afkomstig uit het buitenland. Actieve opsporing door huisartsen door bij risicogroepen HBsAg en anti-HCV in bloed te bepalen zou waarschijnlijk leiden tot tijdige ontdekking en behandeling bij veel mensen die zich nu nog van geen kwaad bewust zijn en de infectie kunnen overdragen. Omdat de behandeling zoveel verbeterd is, is het nu echt zinvol om deze mensen op te sporen. Het zou goed zijn als we hier met de eerste lijn een programma voor ontwikkelen. Zeker in combinatie met het opvolgen van het WHO advies voor universele vaccinatie zal vervolgens het aantal mensen met complicaties van hepatitis B, en daarmee

ook de kosten daarvan, snel dalen. Het wordt tijd dat beleidsmakers en verzekeraars meer naar de lange termijn kijken.

Er zijn nog veel meer oorzaken van leverziekten dan alcohol en virussen. Zo is er auto-immuun hepatitis, een leverontsteking waarbij de afweer zich tegen de eigen levercellen richt. Auto-immuunhepatitis was de eerste chronische leverziekte die we met medicijnen konden behandelen sinds in de jaren 70 van de vorige eeuw enkele kleine gerandomiseerde studies het effect van prednisolon en azathioprine aantoonde. Sindsdien is er echter niet veel nieuws geweest bij de behandeling van deze ziekte. Recent bleek wel budesonide effectief bij actieve auto-immuunhepatitis, en dit middel verdient verder vergelijkend onderzoek als onderhoudsbehandeling. We hebben enkele maanden geleden een landelijke werkgroep voor auto-immuun hepatitis opgezet om begrip en behandeling van deze ziekte te gaan verbeteren. Bij de galstuwingsziekte PBC komen nieuwe geneesmiddelen aan de horizon. Dan zijn er nog stofwisselingsziekten, als hemochromatose, een van de meest voorkomende erfelijke ziekten, met ijzerstapeling in de lever en andere organen, een ziekte waarbij de middeleeuwse therapie van aderlating zinvol is gebleken en nog steeds wordt toegepast. Het invoeren van een eenvoudige bloedtest als screening op hemochromatose zou deze ziekte in een vroeg stadium kunnen detecteren, waardoor latere schade voorkomen kan worden. De meest voorkomende leveraandoening veroorzaakt wij zelf door bijwerkingen van medicamenten. Waarschijnlijk kunnen we met behulp van de genetica in de toekomst beter voorspellen wie niet tegen bepaalde geneesmiddelen kan of een andere dosering nodig heeft. Goede controle na het voorschrijven van een medicament kan ook veel schade voorkomen.

Bij langdurige ontsteking of galstuwingsziekte kan levercirrose ontstaan. Een dergelijke verlittekening is een 'final common pathway', het eindpad van vele mogelijke oorzaken. De lever wordt dan hobbelig. Dit is het gevolg van enerzijds vorming van bindweefsel en anderzijds herstel door vorming van bolletjes nieuwe levercellen tussen het netwerk van littekenweefsel in perioden met minder leverbeschadiging. Er vindt niet alleen aanmaak maar ook afbraak van dit bindweefsel plaats. De vorming van nieuwe levercellen is een mooie en bijzondere eigenschap van de lever, die we regeneratie noemen. Als we dus het ziekteproces dat schade veroorzaakt kunnen stoppen kan daarna herstel optreden, als we er maar op tijd bij zijn. De oude Grieken wisten dit al zoals bleek uit de mythe van Prometheus – te zien op de kaft van mijn proefschrift – waarin een vogel als straf steeds een deel van de lever van Prometheus opat, waarna de lever weer aangroeide. Interessant is dat het lichaam weet wanneer er voldoende leverschijf is, dan stopt namelijk de aangroei van de lever. Dit is ook in de leverchirurgie van belang. Er zijn allerlei signaalstoffen betrokken bij regeneratie, ontsteking, en bindweefselvorming die deze processen regelen en het samenspel van deze factoren en hun beïnvloeding is een interessant onderwerp van studie, ook in ons laboratorium.

Bij een gevorderde levercirrose gaat de werking van de lever, en daarmee vaak ook van andere organen als de nieren, achteruit. Er is dan vaak al langere tijd een steeds slechtere kwaliteit van leven door vermoeidheid, vergeetachtigheid, vochtophoping in de buik en bloedingen uit de slokdarm. Bij complicaties van cirrose is het belangrijk om tijdig aan levertransplantatie te gaan denken. Patiënten en artsen weten steeds beter de weg te vinden naar de transplantatiecentra. Gelukkig voor veel patiënten is levertransplantatie al sinds de consensusconferentie in 1983 geen experimentele behandeling meer .

Toen in 1966 de eerste twee levertransplantaties in Nederland plaatsvonden in Leiden en Arnhem was dat wel het geval. Dat waren overigens 'hulplevers' die onder de eigen lever gezet werden, zogenaamde 'auxiliaire levertransplantatie', waarover straks meer. Pas rond 1980 was de operatietechniek sterk verbeterd, werd de hele lever vervangen en was er afdoende medicatie tegen afstoting, waardoor levertransplantatie bij de mens een succes werd. Gips, mijn eerste leermeester op het gebied van de hepatologie en Krom en Kootstra stonden in 1979 aan de wieg van het vijfde levertransplantatiecentrum ter wereld in Groningen, en ik prijs me gelukkig dat ik dat van nabij mocht meemaken. Recent werd in NOVA bij de dood van Hans van Mierlo gezegd dat het bijzonder was om tien jaar met een transplantatielever te leven, want vijf jaar zou normaal zijn. Dit is beslist onjuist. Tegenwoordig overleeft van de patiënten met cirrose die een levertransplantatie krijgen in ons Leidse centrum 90% het eerste jaar en 85% de eerste drie jaar, wat boven het Europese gemiddelde is. De levensverwachting na het eerste jaar benadert steeds meer de normale levensverwachting. We hebben al patiënten die 25 jaar met een getransplanteerde lever rondlopen. Veel patiënten hebben na deze operatie hun leven weer opgepakt. De kwaliteit van leven stijgt bij de meeste mensen flink na deze operatie, al wordt het niet altijd 100%. Er zitten zelfs topsporters bij. Soms is verbetering van kwaliteit van leven zelfs het primaire doel van een levertransplantatie, bijvoorbeeld bij onbehandelbare jeuk of een polycysteuze lever.

Natuurlijk is er ook nog veel te verbeteren aan levertransplantaties. Het grootste probleem in relatie tot deze operatie is echter de schaarste aan te transplanteren levers. Helaas overlijdt nog steeds ongeveer 15% van de ontvangers op de wachtlijst voordat een lever beschikbaar is. Als dokters zien we veel patiënten voor onze ogen verslechteren tot ze bijna te ziek zijn om te opereren. De patiënten van de drie centra staan in Nederland op dezelfde wachtlijst en deze maakt weer onderdeel uit van de Eurotransplant wachtlijst. Eurotransplant en de Nederlandse Transplantatie Stichting zorgen onder andere voor een eerlijke verdeling van de gedoneerde organen en verrichten goed werk. Bij levertransplantatie hebben we een aantal jaren geleden gekozen voor een door urgentie gedreven systeem, waarbij de ziekste patiënt bovenaan de wachtlijst staat en wachttijd vrijwel alleen bij even zieke patiënten een rol speelt. In de Verenigde Staten van Amerika is aangetoond dat hierdoor minder mensen op de wachtlijst overlijden, maar in Eurotransplant is dat effect minder duidelijk, en voor sommige ziekten is het systeem minder ideaal. Soms is ook urgentie strijdig met utiliteit. In landen als België en Oostenrijk is men donor tenzij men aangeeft dat niet te willen zijn. Het donatiepercentage per miljoen inwoners is daar twee maal zo hoog als het onze. Twee maal is tevergeefs getracht een dergelijk systeem in ons land in te voeren. Wellicht kan een nieuw kabinet toch nog een nieuwe poging wagen, want de bewijzen dat een dergelijk 'geen bezwaar' systeem tot meer donatie leidt liggen hoog opgestapeld. De meeste mensen vinden het blijkbaar prettiger als ze deze keuze maken zonder het expliciet te moeten aangeven. Laten we hen en daarmee ook de ontvangers helpen. Te verwachten is dat het donatietekort door invoering van het Belgische systeem in Nederland teruggedrongen zou worden. Het transplantatietoerisme vanuit Nederland naar België mag men wat dit betreft als 'circumstantial evidence' meenemen in de besluitvorming. Alleen meer reclame voor donatie zal niet gaan werken.

Intussen proberen wij als transplantatieartsen te roeien met de riemen die we hebben. Net als bij roeien is met verbetering van de techniek winst te behalen. Lang is gedacht dat levende donatie bij levertransplantatie, net als bij niertransplantatie, de oplossing zou brengen. Levende leverdonatie is in Japan begonnen, eerst van een ouder naar een kind. Een klein kind heeft wat betreft volume genoeg aan de kleinere linker leverkwab van een ouder, en donatie van een linker leverkwab heeft een risico vergelijkbaar met nierdonatie. Het grootste tekort aan levers bestaat echter bij volwassenen. Als een volwassene een lever moet ontvangen van een levende donor is het meestal noodzakelijk de grotere rechter leverkwab bij de donor te verwijderen zodat de ontvanger voldoende levervolume heeft. Donatie van een rechter leverkwab kan niet altijd. In de eerste plaats moet een donor de goede bloedgroep hebben en kerngezond zijn. De anatomie van bloedvaten en galwegen kan donatie verhinderen. Ook moet er voldoende levervolume in de donor achterblijven om de tijd tot de lever weer aangegroeid (geregenereerd) is te overbruggen. Er kunnen problemen optreden met de bloedafvoer, waarvoor soms ingewikkelde reconstructies van vaten nodig zijn. Veel andere complicaties zijn mogelijk. Ongeveer 30% van de levende donoren krijgt een complicatie, van licht tot zeer ernstig (sommige donoren moesten zelf getransplanteerd worden). Het risico dat een donor aan de donatie overlijdt bij donatie van een rechter leverkwab is ongeveer 2%, rekening houdend met enige onderrapportage. Dat is knap, want dit is vrijwel de enige operatie met potentieel 200% mortaliteit. Toch is 2% niet verwaarloosbaar. Ook de vraag of iemand zonder druk van de familie uit vrije wil besluit tot donatie is voor de behandelaars niet altijd eenvoudig te beantwoorden ondanks alle voorzorgen. Gemiddeld moeten 20 potentiële levende donoren gescreend zijn voor een levertransplantatie. Dit alles maakt dat we in Nederland tot nu toe zeer terughoudend zijn geweest met levende rechter leverkwabdonatie van volwassene naar volwassene. Na een onstuimige groei in de USA zien we daar nu een daling in het aantal van deze operaties ondanks meestal een goed resultaat bij ontvangers en lange wachtlijsten. Dus: linker leverkwabdonatie van volwassene naar kind kan veilig, rechter leverkwabdonatie heeft risico voor donor en ontvanger, ook al zijn de resultaten meestal goed en kan men dit in centra met ervaring in zowel levertransplantatie als leverchirurgie doen als de risico's maar goed afgewogen zijn door niet alleen dokter maar ook door donor en ontvanger. Het gaat dus niet om grote aantallen levende donoren.

Hoe moeten we het donatietekort dan opvangen? Er is gedacht aan het niet meer transplanteren bij bepaalde diagnoses, maar eigenlijk willen we die weg niet inslaan. Gedacht werd aan postalcoholische cirrose of levercelkanker, het hepatocellulaire carcinoom. Echter, de resultaten van levertransplantatie bij post-alcoholcirrose zijn goed en doen niet onder voor die bij andere indicaties. Dat heeft ook te maken met strenge selectie van de ontvangers, waar ook de psychiater bij betrokken is. Recidief alcoholisme treedt slechts bij 2% van deze patiënten op, bij 98% dus niet. Er zijn zelfveroorzaakte ziekten waarbij de resultaten van behandeling slechter zijn en minder strenge eisen gesteld worden: denk aan kransvachirurgie bij mensen die doorgaan met roken. Ook bij levertransplantatie wegens een in de lever ontstane kwaadaardige leverceltumor zijn de resultaten steeds beter, niet alleen door selectie van ontvangers maar ook door betere voorbehandeling op de wachtlijst door de interventieradiologen, die de grootte van het gezwel binnen de perken houdt tot aan transplantatie. De

verwachting is dat voor bijvoorbeeld hepatitis C cirrose en het daarmee vaak samenhangende hepatocellulair carcinoom het aantal levertransplantaties nog tot zeker 2020 zal blijven stijgen.

Recent zijn we transplantatielevers gaan hergebruiken. Een bijzondere situatie doet zich namelijk voor bij acuut leverfalen. De lever was dan tevoren gezond maar is in korte tijd gaat falen, bijvoorbeeld door een virus of een medicament. In Leiden plaatsen we als enige in Nederland –maar net als ook vele andere centra in het wereld- bij acuut leverfalen vaak een halve transplantatielever naast de eigen lever die niet verwijderd wordt. Onno Terpstra was pionier op dit gebied en zijn collega-chirurg Ringers heeft met zijn team weer een verbeterde operatietechniek hiervoor ontwikkeld. De overleving is met deze zogenaamde ‘auxiliaire levertransplantatie’ bij deze geselecteerde ontvangers niet anders dan na transplantatie van een hele lever met verwijderen van de eigen lever bij acuut leverfalen. Het blijkt dat van de overlevende patiënten met zo’n hulplever in tweederde van de gevallen de eigen lever herstelt. Het transplantaat kan men dan langzaam laten afstoten of, nog beter, men kan het verwijderen. In enkele gevallen was het zelfs mogelijk een dergelijk transplantaat te hergebruiken voor een volgende ontvanger. Net als bij de zogenaamde ‘dominotransplantatie’ gaat dit echter, wegens de kleine aantallen, het donortekort niet oplossen. Het leidt echter wel tot patiënten die na acuut leverfalen volledig hersteld zijn en hun leven zonder pillen tegen afstoting, met alle mogelijke bijwerkingen, kunnen vervolgen.

Nu in Nederland het aantal gewone ‘heart-beating’ donoren afneemt door o.a. veiliger verkeer, een verheugend gegeven, hebben we in een andere richting gezocht: Sinds 2001 zijn we wegens de hoge sterfte op de wachtlijst, met Leiden als voortrekker, in de drie Nederlandse centra begonnen met transplantatie van levers van harddode donoren. Normaal gebeurt levertransplantatie met organen van hersendode donoren. Bij harddode donoren is er een extra periode van warm zuurstoftekort voor de donatie een feit is. Dit leidt tot extra orgaanschade. Om die reden is in een zeer streng protocol door ons tevoren vastgelegd welke donorlevers getransplanteerd mochten worden en welke niet. Gelukkig kan een lever vaak goed herstellen, als eerder gezegd. Zoals we net twee weken geleden in de *British Journal of Surgery* publiceerden zijn in Nederland de resultaten van de levertransplantaties met levers van ‘non-heart-beating’- en ‘heart-beating’-donoren gelijk. Zelfs de transplantaatoverleving verschilde niet significant. Dit is bijzonder en het gevolg van de ons zelf opgelegde strenge selectie. Wel was er – net als elders gezien – bijna drie maal zo vaak schade aan de galwegen van de getransplanteerde levers van non-heart-beating donoren vergeleken met die van ‘heart-beating’-donoren. Het gebruik van levers van NHB donoren heeft in ons land geleid tot compensatie van het dalend aantal levers van ‘heart-beating’-donoren, maar komt te weinig voor om de sterfte op de wachtlijst volledig tegen te gaan.

Er zijn nog andere mogelijkheden om het aantal voor nieuwe patiënten beschikbare transplantatielevers te vergroten. Steeds vaker worden, wegens het gebrek aan levers voor transplantatie, zogenaamde ‘marginale levers’, die net niet te slecht zijn wat betreft de risicofactoren, getransplanteerd. Vaak gaat dat goed, maar soms niet. Het blijft een afweging tussen kans op overlijden op de wachtlijst en extra risico bij transplantatie. We proberen deze risicofactoren beter in kaart te brengen, maar het blijft behelpen. De wijze waarop de lever tijdens de donoroperatie gekeurd wordt door naar de kleur te kijken en erin te knijpen past meer in een groentewinkel dan in een operatiekamer. Dit moet anders. Hier ligt

een terrein waar nog winst is te boeken met niet al te moeilijke ingrepen. Al ongeveer 30 jaar gaan organen na koude perfusie in een zak met ijs, om pas tijdens de operatie van de ontvanger opgewarmd en weer doorbloed te worden. Door het afkoelen, de tijd met weinig zuurstof en het weer opwarmen en doorbloed worden van een lever treedt bij al deze stappen schade op. Dit leidt tot ziekte, retransplantatie en soms sterfte. In het verleden is wel machineperfusie toegepast waarbij de bloedvaten van een lever op een pomp werden aangesloten zodat de bewaarvloeistof in een gesloten circuit rondgepompt werd. De machine met alle regelapparatuur die hiervoor nodig was paste vroeger slechts in een klein model vrachtwagen. Om die reden werd dit niet toegepast. Tegenwoordig is een dergelijk machineperfusiesysteem veel kleiner te maken en beter te transporteren. Bij niertransplantatie is al een aantal voordelen van een dergelijk systeem op de orgaankwaliteit gezien, en ook bij levertransplantatie wijzen de allereerste ervaringen bij patiënten in het buitenland en ook in het laboratorium in die richting. Met functietesten kunnen we bij machineperfusie bovendien nog voor implantatie testen hoe goed een lever werkt, en dat opent de mogelijkheid om levers die nu afgekeurd worden door te meten en te 'resusciteren' (op te peppen) en te zijner tijd wellicht te transplanteren. Onze groep is nu begonnen om dit te gaan realiseren. Er is in Nederland bovendien expertise op dit gebied en we moeten onze krachten bundelen. Als we bedenken dat vele levers per jaar afgekeurd worden zou dit potentieel het aantal levertransplantaties ook kunnen verhogen in de toekomst.

Naast het terugdringen van de sterfte op de wachtlijst zijn we natuurlijk ook druk bezig om de complicaties na levertransplantatie verder terug te dringen. Dat betreft bijvoorbeeld de bijwerkingen van de medicijnen tegen afstoting. Afstoting zelf is bij levertransplantatie – in tegenstelling tot vroeger en tot niertransplantatie – geen erg groot probleem meer. Samen met de apotheek hebben we voor een aantal van deze medicijnen rekenmodellen gemaakt voor verbeterde dosering, waardoor we de schade aan bijvoorbeeld de nieren beter hopen te beperken.

De belangrijkste bijwerking van afweeronderdrukkende medicatie is de verhoogde gevoeligheid voor infecties. Als de witte bloedcellen, het zogenaamde 'adaptieve afweersysteem', wat zich aan de indringer aanpast, onderdrukt worden door de medicijnen, wordt de ontvanger van een transplantatielever voor een groot deel afhankelijk van een primitief afweersysteem. Een van de onderdelen van het natuurlijke afweersysteem is het complementsysteem. De activatie hiervan loopt via bepaalde lectines. Doordat dit afweersysteem in de normale situatie bij de mens minder van belang is, hebben zich in de loop van de evolutie niet goed functionerende varianten kunnen ophopen. In ons onderzoek hebben we aangetoond dat levertransplantatiepatiënten met dergelijke varianten veel gevoeliger zijn voor infecties. Dit kan verschillen van 15% infecties in het eerste jaar bij afwezigheid van varianten tot 80% bij drie varianten. Het gaat hier om varianten die bepaald worden door de donorlever waar deze lectines immers aangemaakt worden. Dit heeft zelfs invloed op de sterfte door infecties na levertransplantatie. Daar infecties de belangrijkste oorzaak van deze sterfte zijn is dit een belangrijke bevinding die waarschijnlijk gaat leiden tot bepalen van varianten in deze lectines bij levertransplantatie om het risico van infectie te kunnen verlagen. Het gaat hier overigens niet alleen om bacteriële infecties, maar ook om die met het cytomegalovirus. De rol van de natuurlijke immuniteit bij levertransplantatie

en leverziekten is een belangrijke onderzoekslijn in ons laboratorium geworden waarbij we met andere afdelingen en centra samenwerken.

Naast de bijwerkingen van de medicatie en de infecties zijn complicaties van de galwegen een derde groot probleem na levertransplantatie, als gezegd. Dit kan leiden tot infectie vanuit de galwegen, waarmee de galweg vernauwingen een belangrijke bron van ziekte, retransplantatie en sterfte na levertransplantatie zijn. Het is dus van het grootste belang de oorzaak van deze veranderingen aan de galwegen beter te begrijpen en te voorkomen.

Terugkeer van de oorspronkelijke ziekte in het transplantaat zien we ook geregeld. Bij hepatitis B kunnen we dit nu goed voorkomen door het geven van een combinatie van antistoffen tegen het virus en specifieke virusremmers. Actieve hepatitis C na transplantatie is echter een groot probleem, en hierdoor zijn de lange termijn resultaten van levertransplantatie door hepatitis C over de hele groep genomen minder goed dan van sommige andere indicaties. Wij gaan meer onderzoek doen om te zorgen dat hepatitis C niet de nieuwe lever beschadigen kan. De combinatie van meer kennis over hepatitis C en nieuwe geneesmiddelen moeten ons hierbij gaan helpen.

Dit alles heeft tot doel de uitkomsten van levertransplantatie te verbeteren en daarmee ook het aantal retransplantaties te verminderen. Mooier is het natuurlijk als we leverziekten zo goed kunnen behandelen dat een levertransplantatie niet meer nodig is, of als we leverziekten geheel voorkomen, bijvoorbeeld met vaccinatie.

Tot slot daarom nog een korte blik in de nabije toekomst: Sinds een aantal jaren weten we dat ieder orgaan een klein groepje stamcellen herbergt. Dit zijn onrijpe cellen die nog kunnen uitrijpen tot allerlei soorten cellen. Dergelijke cellen zitten in de darm, het beenmerg, maar ook in de lever. Een beter begrip van deze cellen kan bijdragen aan toekomstige therapie. Men kan denken aan herstel van organen met stamcellen. Ook remmen van bindweefselvorming en beïnvloeding van het immuunsysteem met stamcellen of hun regulatoren biedt perspectieven. We zijn in het laboratorium met onderzoek op dit gebied begonnen. Er zitten natuurlijk ook risico's aan het gebruik van stamcellen in de kliniek, die opgelost moeten zijn voor grootschalige introductie in de kliniek mogelijk wordt. Op dit gebied is veel kennis in Leiden aanwezig waarop we verder hopen te bouwen.

Ook bij gezwellen spelen stamcellen een rol. Als we de regulatie van kankerstemcellen begrijpen, en het 'profiel' van toe- en afname van signalen binnen de tumorcellen kennen, weten we ook hoe we de tumorgroei kunnen afremmen. Dit is geen toekomstmuziek meer. De eerste case reports en onderzoeken waarbij tumoren 'doorgemeten' en op deze wijze gericht behandeld worden verschijnen al in de medische literatuur, ook bij levercelkanker. Voorts worden op het gebied van genterapie nu grote vorderingen gemaakt, en we hopen dit gebied met de in onze afdeling opgenomen hooggeleerde Sander van Deventer ook wat de lever betreft verder te kunnen verkennen. Op de door mijn collega Minneke Coenraad opgerichte multidisciplinaire zorgpadpolikliniek voor primaire levertumoren kunnen patiënten binnen een week terecht, diagnostiek en behandelplan zijn in ongeveer een week rond. De zorg wordt hierdoor beter en toegankelijker en leent zich bovendien meer voor de combinatie met onderzoek.

Dames en Heren, ik hoop u duidelijk gemaakt te hebben dat het vakgebied Hepatologie een dynamisch veld is waarin we werken aan de grenzen van de wetenschap, maar waarin ook veel reeds ontdekte zaken liggen te wachten op klinische toepassing. De lever is onlosmakelijk verbonden met allerlei processen in en om ons lichaam en in de samenleving, en in en om de hepatocyt en andere levercellen is er een scala aan processen en regulatiemechanismen waaraan nog veel te ontdekken is. Dit alles moet een uitdaging zijn voor jonge mensen die zich in de lever willen gaan verdiepen, hetzij klinisch, hetzij in het laboratorium of –nog beter- beide. Ik beschouw het als een groot voorrecht te mogen bijdragen aan het stimuleren van deze interesse ook bij studenten en allen die wij opleiden.

Dankwoord

Graag wil ik de resterende tijd gebruiken om een dankwoord uit te spreken.

In de eerste plaats dank ik het College van Bestuur van deze Universiteit, het faculteitsbestuur en de Raad van Bestuur en het bestuur van divisie 2 van het Leids Universitair Medisch Centrum en allen die aan de totstandkoming van deze benoeming hebben bijgedragen.

Ook dank ik mijn opleiders. Hooggeleerde professor Reitsma, beste Wepco. Je hebt samen met professor Mandema de basis bij mij gelegd tijdens een grondige opleiding in de Interne Geneeskunde in Groningen. Veel dank daarvoor.

Hooggeleerde professor Gips, beste Chris. Jij hebt mijn belangstelling voor de hepatologie weten te wekken. Als promotor speelde je een belangrijke rol, maar ook daarna. Veel dank hiervoor.

Hooggeleerde professor The, beste Hauw. Dank dat je ook mijn promotor was. Al voor de hepatologie wist je mijn belangstelling voor de klinische immunologie te wekken.

Hooggeleerde professor Kallenberg, beste Cees. Weledelzeergeleerde dr. Grond, beste Joris. Als mijn copromotoren in Groningen wil ik jullie van harte danken voor alles wat je bijgedragen hebt.

Weledelzeergeleerde dr. Huizinga, beste Reint. Dank. Jij was de motor achter het hepatologie-laboratorium en serumarchief in Groningen. Nog steeds ben je bezig studenten te enthousiasmeren voor de wetenschap.

Hooggeleerde professor Krom, beste Ruud. Hooggeleerde professor Wiesner, dear Russ. Het was een voorrecht om twee jaar in de Mayo Clinic onder jullie hoede te mogen doorbrengen.

Hooggeleerde professor Stockbrügger, beste Reinhold. Dank voor mijn verkorte opleiding tot MDL-arts in Maastricht, waarvoor ik in ruil enige hepatologie mocht inbrengen.

Hooggeleerde professor Terpstra, beste Onno. Jij was het die me, toen ik nog in Rochester werkte, vroeg om je te helpen een derde levertransplantatiecentrum te gaan opzetten. Na enige tijd werd duidelijk dat dit in Leiden ging gebeuren. Ik heb er geen spijt van gehad. Dank voor al je steun.

Hooggeleerde professor Lamers, beste Cock. Dank voor het in mij gestelde vertrouwen en je steun bij de start van het levertransplantatieprogramma in Leiden.

Hooggeleerde professor Hommes, beste Daan. Je hebt een toekomstvisie neergezet en met grote inzet de afdeling gereorganiseerd en dat begint nu vruchten af te werpen. Dank.

Weledelgeleerde collega Ringers, beste Jan. Vanaf het begin hebben wij het levertransplantatieprogramma in Leiden samen opgebouwd. Dank. We gaan nog veel moois ondernemen.

Weledelzeergeleerde dr. Baranski, beste Andrzej. Vrij snel kwam jij het team versterken. Dank. Je hebt een standaard gezet voor de donatiechirurgie met je boek en de Europese cursus binnen ESOT.

Weledelzeergeleerde dr. Schaapherder, beste Sandro. Jouw inzet en samenwerking ook bij onderzoek waardeert ik zeer.

Weledelgeleerde drs. Dubbeld, beste Jeroen. Jij gaf de start aan het non-heart-beating donatieprogramma. Ik verwacht veel van onze nieuwe plannen.

Weledelzeergeleerde dr. Braat, beste Dries. Goed dat je al weer staat te opereren. Je inspanningen om de donor risk index te valideren en te verbeteren verdienen brede steun.

Hooggeleerde professor van Bockel, beste Hajo. Dank voor je steun aan het programma voor levertransplantatie.

Weledel(zeer)geleerde collegae Vuijk, Janss, Sarton, Werle, Boer, Siemens, Krikken; Jaap, Rozemarijn, Elise, Thomas, Fred, Teta, Laura, het levertransplantatie-anesthesieteam: dank voor de goede samenwerking door de jaren heen.

Weledelzeergeleerde dr. Veenendaal, beste Roeland. Zonder jou was het levertransplantatieprogramma in Leiden niet van de grond gekomen. Met een kleine bezetting hebben we steeds maximale resultaten behaald. De tijd dat we alle diensten met zijn tweeën moesten delen ligt gelukkig achter ons. Ik hoop nog vele jaren met je te mogen samenwerken.

Weledelzeergeleerde dr. Verspaget, beste Hein. Jouw combinatie van doorzettingsvermogen, punctualiteit en integriteit is bijzonder. Ik ben erg blij dat je jouw uitgebreide basale kennis en kunde nu vooral in het leveronderzoek inzet, en hoop dat we samen nog meer moois tot stand gaan brengen in het laboratorium.

Weledelzeergeleerde dr. Coenraad, beste Minneke. Het is een plezier om jou als directe collega te hebben. Nu jouw boekje klaar is gaan we de leverafdeling en –onderzoek verder uitbreiden.

Weledel mevrouw Rijnbeek, beste Els, weledel mevrouw Spek-van den Ing, beste Josine. Jullie horen bij de eerste nurse practitioners, of verpleegkundig specialisten levertransplantatie. Eerlijk gezegd zou ik niet weten hoe ik zonder jullie zou kunnen werken. Behalve dat jullie mij veel werk uit handen nemen weten de patiënten jullie inzet geweldig te waarderen.

Weledele mevrouw Beneken-Kolmer en mevrouw de Klerk, beste Lida en Babs. Ik ben erg blij met jullie inzet voor de klinische leverstudies, vanuit het MDL-trialbureau, in samenwerking met mevrouw de Ley.

Weledelzeergeleerde dr. Biemond, drs. Langers, dr. Fidder, dr. Hardwick, dr. Van den Brink, hooggeleerde Vasen; beste Izak, Alexandra, Herma, James, Gijs en Hans. En ook Roger de Bats en Mirjam van der Steen en Marthe Verweij. Dank voor de collegialiteit. Dat geldt ook onze AOI's. Ook wil ik hier de verpleging van de afdelingen MDL C8 en endoscopie en transplantatiechirurgie en intensive care danken. In het bijzonder geldt dat voor mevrouw Haasnoot, physician assistant op de transplantatiechirurgie. Ada, als jij er bent kunnen we er gerust op zijn dat alles goed loopt. We missen je en hopen dat je gauw hersteld bent.

Ik dank het secretariaat van onze polikliniek, in het bijzonder mevrouw Rigters-Barink en mevrouw Hendriks-van Schie, en het stafsecretariaat, mevrouw Stevens en mevrouw Koster –de Vreeze voor de prettige samenwerking. Met Tineke en Lies als eerste contact voor patiënt en Lokke en Maritza als steunpilaar voor de staf vervullen jullie een belangrijke rol.

Ook dank ik Johan, Wim, Evelien en allen in het MDL-laboratorium die aan de leverstudies meewerken. Binnen korte tijd hopen we de proefschriften van Bert-Jan de Rooij en Rogier ten Hove af te ronden.

Weledelzeergeleerde heer den Hartigh, beste Jan. Ik dank jou voor de goede samenwerking ook met Rogier Press en je andere medewerkers in de apotheek bij het onderzoek naar verbeterde methoden om de immuunsuppressie in te stellen, en we verwachten dat Pieter Langers binnenkort zijn proefschrift op dit gebied gaat afronden.

Hooggeleerde professor Osanto, weledelzeergeleerde heer van Erkel, weledelzeergeleerde heer Weijl, en anderen op de zorgpadpoli levertumoren, hooggeleerde collegae Kroes, Vossen en van Dissel, binnen het infectie-onderzoek, hooggeleerde de Fijter, van Kooten en Claas en anderen binnen de transplantatiewereld, weledelzeergeleerde collega Hamdy, hooggeleerde Jukema: Ik hoop nog veel met jullie te mogen samenwerken.

Ook de diverse andere collegae binnen en buiten ons ziekenhuis dank ik hier voor de prettige samenwerking. Helaas is de tijd te kort om iedereen persoonlijk te danken. Ik zie uit naar voortzetting van de goede samenwerking. Dit geldt ook voor bijvoorbeeld de auto-immunhepatitis werkgroep, de leden van NVH en NVGE, het LOL, NTS en Eurotransplant, evenals de Leverpatiëntenvereniging en MLDS.

Tot slot wil ik hen bedanken die mij het meest na staan.

Lieve familie en vrienden, ik waardeer het enorm dat jullie hier zijn en zo meelevend.

Lieve Pa en Ma. Ik vind het geweldig fijn en bijzonder dat jullie, zeker na alle medische problemen van de afgelopen jaren, hier samen aanwezig kunnen zijn. Jullie hebben mij altijd gestimuleerd om te studeren en geen genoeg te nemen met de gedachte 'het kan zo ook wel'. Jullie hebben me altijd de warmte gegeven die nodig is en jullie stonden altijd klaar voor ons. Het doet me veel genoeg in zekere

zin in je voetsporen te treden, pa. Bijna had ik dit verhaal een titel analoog aan jouw oratie gegeven: 'de lever, merkwaardig goed'.

Beste Kees, lieve Diana, Daan en Jasper. Jullie gaan een nieuwe fase in en wij staan achter jullie allen.

Lieve Beryl, dank voor al je liefde, geduld, doorzettingsvermogen, en alles wat we de afgelopen 30 jaar samen hebben gedaan. Jouw motto is 'Alles of niets' en soms probeer ik dat te nuanceren. Je bent heel bijzonder en we hopen nog veel van onze plannen te mogen realiseren.

Lieve Beryl Jr en Auke. Jullie zijn fantastisch en ik blijf genieten van alle nieuwe stappen in jullie leven. Dank voor alle steun die jullie me bewust en ook ongemerkt gaven. Jullie gaan nu langzamerhand je eigen weg. Gebruik je talenten en doe wat je leuk vind, dan komt het goed. Weet dat mijn gedachten altijd bij jullie zijn.

Ik heb gezegd.

Bart Hoek