



WAARDOOR CHIRURGEN LEVEN

H.W. TILANUS

WAARDOOR CHIRURGEN LEVEN

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-91462-17-7

© H.W. Tilanus, Erasmus MC
18 oktober 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd 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).

WAARDOOR CHIRURGEN LEVEN

REDE

Afscheidscollege Prof. Dr. H.W. Tilanus
Hoogleraar Heelkunde
Erasmus MC Rotterdam

Uitgesproken op 18 oktober 2013

Mijnheer de Rector, Dames en Heren,

Een groot aantal uwer was hier lang geleden aanwezig bij mijn oratie, een nog groter aantal was hier toen niet. Ik dank u allen voor uw komst.

Ik heb mijn afscheidscollege de titel 'Waardoor chirurgen leven' meegegeven. De titel refereert aan een kort verhaal van Leo Tolstoj, u weet wel de auteur van 'Oorlog en Vrede', omdat dat verhaal mij na aan het hart ligt en gaat over misschien wel de essentie van het bestaan namelijk 'iets voor anderen betekenen'¹

De chirurg ontleent zijn bestaansrecht heel specifiek aan zijn kunde; een samenspel van kennis, handvaardigheid, ervaring en persoonlijkheid waarmee hij iets kan betekenen voor anderen, voor 'de ander'.

Hij of zij moet daar een aantal dingen mee doen. Allereerst moet hij vaststellen waar die 'ander' werkelijk behoefte aan heeft en dan zijn kunde toepassen op de aan hem toevertrouwde patiënten. Ten tweede moet hij die kunde vermeerderen. Ten derde moet hij die kunde uitdragen en doorgeven aan een volgende generatie chirurgen met de kanttekening dat die volgende generatie 'veel moet doen wat ik heb nagelaten en veel moet nalaten wat ik heb gedaan' om de schrijver Willem Elsschot te citeren². Op die vier zaken: toepassen, vermeerderen, uitdragen en doorgeven van kennis en kunde wil ik graag met u nader ingaan.

Ik heb u toen, bij mijn oratie, een beeld mogen schetsen van de ontwikkelingen binnen mijn leeropdracht: de lever- en maag-darm-chirurgie. U bent natuurlijk benieuwd hoe die ontwikkelingen daarna zijn verlopen anders zat u hier niet. Zijn de toen misschien wat hoogdravende vergezichten inderdaad gerealiseerd of was het niet alles goud wat er toen blonk?

In de periode 1989 tot 2003 is de incidentie van het slokdarmcarcinoom voor mannen gestegen van 4,7 nieuwe ziektegevallen per 100.000 inwoners per jaar naar 8,0 per 100.000. Voor vrouwen liggen die aantallen aanzienlijk lager maar ook daar is de incidentie bijna verdubbeld. Onderzoek van Sabine Siesling en Professor Jan Willem Coebergh laat dat duidelijk zien.³

Die trend heeft zich in de afgelopen 10 jaar voortgezet. Er is geen eenduidige oorzaak voor die stijging aan te wijzen dus reden te meer om eens te kijken of de behandeling is verbeterd.

Slokdarmkanker heeft een notoir slechte prognose die deels wordt verklaard door de microscopische anatomie van de slokdarm. Aan de binnenkant van de slokdarm zit een slijmvlies net zo als bijvoorbeeld aan de binnenkant van de wang. Daarin kan zich een carcinoom ontwikkelen. Dat is nog tot daar aan toe. Het probleem is dat direct onder dat slijmvlies lymfbanen zitten die al in een vroeg stadium tumorcellen kunnen verslepen naar lymfklieren en via grote lymfbanen, zoals de ductus thoracicus, naar andere organen en zo uitzaaiingen kunnen vormen. Deze anatomie verklaart voor een deel de slechte prognose van slokdarmkanker. Op andere plaatsen in het maag-darmkanaal liggen die lymfbanen nergens zo dicht onder de oppervlakte.⁴

Het klinisch onderzoek naar de optimale behandeling van slokdarmkanker is tijdrovend en intensief. Uitzoeken of de ene, oude behandeling beter is in termen van overleving dan de andere, nieuwe is alleen mogelijk in gerandomiseerde studies met grote aantallen patiënten om relatief kleine verschillen in overleving aan te tonen. Graag wil ik u daar een voorbeeld van geven.

Een aantal jaren geleden hebben wij onszelf de vraag gesteld of een patiënt met een slokdarmcarcinoom die in aanmerking komt voor operatie gebaat zou zijn met een voorbehandeling met chemo- en radiotherapie. Daar waren in de literatuur zwakke aanwijzingen voor. Die werden gesteund door een studie van Esther van Meerten uit ons centrum. 54 patiënten deden mee aan de studie en allen voltooiden de voorbehandeling en allen werden geopereerd. Opvallend was dat bij 13 patiënten door de patholoog geen tumor meer was te vinden in de verwijderde slokdarm.⁵

Die operatie is uitgebreid en langdurig waarbij de hele slokdarm met het gezwel wordt verwijderd en vervangen door de maag waarvan een buis is gemaakt: een buismaag. Die buismaag wordt in de hals aan de resterende slokdarm circulair vastgehecht. drie jaar na chemoradiotherapie gevolgd door operatie was nog de helft van de patiënten in leven terwijl dat zonder die voorbehandeling slechts 25% is. Een mooier resultaat kun je al niet verwachten na een voorbehandeling.

Maar de resultaten van deze geselecteerde patiënten groep moesten worden bevestigd in een gerandomiseerde studie en die werd opgezet door Ate van der Gaast, Peter Siersema, Caroline van Rij en schrijver dezes. Linetta Koppert deed al het schrijfwerk.

Nu heeft de Nederlandse chirurgie gemeenschap gelukkig een wereldfaam op het gebied van multicentre studies onder meer door het werk van Professor Cock van de Velde uit het Leids Universitair Medisch Centrum. Bij ons chirurgen geen onderlinge na-ijver of persoonlijke belangen; uitsluitend samenwerking. Er deden 7 ziekenhuizen mee. Dus maakte het onderzoek een vliegende start en includeerde 368 Patiënten in 4 jaar. Om te zien of iemand 5 jaar na een behandeling nog leeft moet je bijna 5 jaar wachten nadat de laatste patiënt is geïncludeerd.

Pieter van Hagen, toen onderzoeker, nu chirurg in opleiding, verzamelde en analyseerde de gegevens en toonde allereerst aan dat patiënten geen ernstige bijwerkingen meemaakten als gevolg van de voorbehandeling. En het percentage patiënten dat in het ziekenhuis overleed aan de gevolgen van de operatie, was ook in beide groepen gelijk.

Vijf jaar na operatie waren de resultaten als volgt: patiënten die voorafgaand aan de operatie werden behandeld met chemo-radiotherapie leefden gemiddeld statistisch significant langer dan na operatie alleen. De 5-jaarsoverleving in de voorbehandelde groep was 47% terwijl dit percentage in de niet-voor behandelde groep slechts 34% bedroeg.⁶

Dit behandelschema is in de Westerse wereld nu de standaardbehandeling geworden voor patiënten met een operabel oesophagus carcinoom.

Maar wat te doen met de patiënten die na de voorbehandeling met chemoradiotherapie helemaal geen tumor meer hebben en misschien niet geopereerd hoeven te worden? Daar heeft Joel Shapiro een nieuwe studie voor opgezet die weer in een groot aantal ziekenhuizen in Nederland gaat lopen.

De bescheiden zestiende-eeuwse filosoof Michel de Montaigne meende dat een dokter niet hoog hoorde op te geven over het aantal operaties dat hij heeft verricht maar eerder van datgene wat hij er van heeft geleerd.⁷ Wat hebben wij ervan geleerd? In de achterliggende periode werden in het Academisch Ziekenhuis 'Dijkzigt' nu het Erasmus MC meer dan 2000 operaties bij patiënten met een slokdarmcarcinoom verricht en door Conny Vollebregt 30 jaar lang in een database opgeslagen. Over die lange periode daalde de operatie mortaliteit steeds verder en daarmee steeg de levensverwachting. Daarvoor en daardoor leven chirurgen.

Nu leeft de patiënt misschien wel langer na een bepaalde operatie maar als er ernstige complicaties optreden dan is de kwaliteit van het resterende leven zodanig dat de chirurg de patiënt nauwelijks een dienst heeft bewezen.

Er is, terecht, veel te doen over complicaties en overlijden na grote operaties en er bestaat bij de overheid en bij de Inspectie voor de Volksgezondheid een grote bereidheid tot concentratie en centralisatie van grote operaties om de resultaten te verbeteren, misschien wel meer dan de beroepsgroep lief is. Aanvankelijk leek het wetenschappelijk geen uitgemaakte zaak dat 'veel' ook 'beter' betekent. Immers een eenzame maar toegewijde deskundige chirurg zou misschien even goede resultaten kunnen bereiken als een team van chirurgen in een academische instelling.

Chirurg Dr. Wouters deed onderzoek naar de vraag of een patiënt met een slokdarmcarcinoom in Nederland beter af is in een hoog-volume dan in een laag-volume ziekenhuis. Dat bleek zo te zijn: het verschil in overleving is significant ten gunste van de hoog-volume ziekenhuizen. Dr. Wouters was daarin niet de enige: in vele internationale publicaties wordt dat beeld bevestigd. Bij nadere beschouwing wordt dat verschil in overleving grotendeels veroorzaakt doordat in een laag-volume ziekenhuis meer patiënten na de operatie overlijden aan complicaties.⁸

Als gevolg van de introductie van de volumenorm door de Inspectie voor de Volksgezondheid verbeterden de resultaten sterk. Kleine ziekenhuizen stopten met slokdarmoperaties en er vond concentratie plaats in academische- en grote opleidingsklinieken. De operatiemortaliteit daalde van 12% naar 4%. En de resultaten in termen van overleving verbeteren per 5 jaar.⁹

Als niet alleen de infrastructuur en aantallen zijn gewaarborgd maar ook het enthousiasme en de inzet van de participerende specialisten als chirurgen, MDL-artsen, intensivisten en verplegend personeel is veel mogelijk.

Basaal wetenschappelijk onderzoek en kliniek moeten elkaar idealiter vinden in het translationele onderzoek. Die nagenoeg ideale toestand is in het Erasmus MC werkelijkheid geworden. In het laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek van Dr. Winand Dinjens leerden de afgelopen 20 jaar vele chirurgische promovendi hoe je goed basaal wetenschappelijk onderzoek moet doen.

Aanvankelijk hoopten wij dat de moleculaire afwijkingen die op DNA-niveau in dikke darm kanker werden gevonden ook in slokdarmkanker konden worden aangetoond want dan zouden we een aangrijpingspunt hebben voor beter gerichte behandeling. Immers beide kanker soorten maken deel uit van de tractus digestivus. Simpel: dachten wij chirurgen. Maar dat is het niet.

Genen die bij dikke darm kanker zijn 'gemuteerd' zoals het APC-gen en het K-RAS-gen zijn dat bij slokdarmkanker niet en dat maakt therapeutische aangrijpingspunten moeilijk. That's why we do research: because we don't know' zegt Einstein. Misschien is het toch zo simpel.

Dat laboratorium en haar leider voornoemd munt uit in bescheidenheid maar is een voorbeeld van wat in het Nederlands: ‘serendipiteit’ wordt genoemd: het vinden van iets onverwachts en bruikbaar terwijl je op zoek bent naar iets totaal anders. Dat onderzoek gebeurt deels met cellijnen waarmee je genetische mutaties kunt opsporen en die cellijnen kun je kopen. Dr. Dinjens en onze promovendus Jurjen Boonstra deden onderzoek met die gekochte cellijnen.

Een van die cellijnen waar onderzoek mee werd gedaan bleek bij nadere analyse afkomstig te zijn van dikke darmkanker in plaats van slokdarmkanker. Je ontdekt iets wat je helemaal niet wilt ontdekken. Die cellijnen worden al jaren overal ter wereld gebruikt en aan het onderzoek daarmee waren verregaande conclusies verbonden voor de behandeling van slokdarmkanker. Maar je kunt geen erwtensoep maken van wortelen; je kunt geen onderzoek doen naar de oorzaak van slokdarmkanker met cellijnen afkomstig van dikke darmkanker. U kunt zich voorstellen dat maar weinig wetenschappelijke tijdschriften zaten te wachten op deze uiting van serendipiteit en het kostte dan ook grote moeite om het artikel te publiceren.

Uiteindelijk werd het onderzoek zonder externe beoordeling pardoes en terecht pardoes geaccepteerd door een tijdschrift met een aanzienlijke impactfactor en de hoofdredactie wijdde er een vermanend Editorial aan.¹⁰

Recent heeft het laboratorium moleculair onderzoek gestart naar een aantal families waar slokdarmcarcinoom familiair voorkomt. Met behulp van moderne DNA-analyses, de zogenaamde ‘next generation sequencing’, wordt door Annemarie van Nistelrooy gezocht naar erfelijke DNA-afwijkingen die verantwoordelijk kunnen zijn voor het optreden van slokdarmkanker in deze families. Wellicht dat we daar wel therapeutische aanknopingspunten gaan vinden.

Van de chirurgische behandeling van, en het onderzoek naar slokdarmkanker neem ik u graag mee naar een ander deel van mijn toenmalige leeropdracht namelijk de chirurgische behandeling van patiënten met acuut en chronisch leverfalen met een levertransplantatie.

Eind jaren tachtig was operatie nog een ‘hazardous affair’ die alleen werd verricht bij patiënten in het eindstadium van hun ziekte waarbij soms een te zieke patiënt een te grote operatie onderging. Met de Rotterdamse pioniers van toen: chirurg Jan IJermans wat later gesteund door de chirurgen Geert Kazemier, Khe Tran en Jeroen de Jonge; de hepatologen Herold Metselaar en Rob de Man en de anesthesisten Loes Visser, Karin Leendertse en Theo Groenland, werd het programma naar een hoger niveau getild zowel in aantallen als in kwaliteit: er werden ieder jaar meer patiënten getransplanteerd en de complicaties na operatie werden steeds minder.

‘De levertransplantatie is ondenkbaar zonder het pionierswerk van Prof. Thomas Starzl die in 1963 de eerste levertransplantatie uitvoerde in Pittsburgh’. Deze zin komt letterlijk uit mijn oratie van lang geleden maar heeft alleen maar aan kracht gewonnen want stond de levertransplantatie toen nog in de kinderschoenen, inmiddels worden

alleen al in Europa meer dan 5000 mensen per jaar gered met een levertransplantatie en is de operatie niet meer weg te denken als behandeling van vele acute en chronische leverziekten. Je zou, vrij naar Churchill kunnen zeggen:

*“Never in the history of modern surgery is so much owed by so many to just one man”*¹¹

Graag wil ik u iets vertellen over de logistiek van zo'n operatie want dat is er bij mijn oratie bij ingeschoten. Het komt nogal eens voor dat de dienstdoende transplantatiecoördinator bijvoorbeeld op een vroege zaterdagochtend wordt gewekt met de mededeling dat in een ziekenhuis in het Westen des lands familie toestemming heeft gegeven voor orgaandonatie. Na een vluchtig ontbijt spoedt de desbetreffende coördinator zich met zijn team naar het ziekenhuis voornoemd en is daar een uur of 4 aan het werk met; het zorgen voor de donor en de familie; het organiseren van verschillende Multi-orgaan donatie operatie teams en de logistiek rond het vervoer van de organen. Als dan rond het middaguur de orgaan-donatie-operatie wordt gestart is het heel wel mogelijk dat die aan het einde van de dag klaar is en dat de organen op transport kunnen naar de diverse ontvangende ziekenhuizen.

Die levertransplantatie begint dan zaterdagavond om 8.00 uur en kent 4 fasen: namelijk het verwijderen van de zieke lever, het klaarmaken van de nieuwe lever buiten het lichaam; de daadwerkelijke transplantatie en het herstel van de bloedcirculatie door de lever. Het verwijderen van de oude lever, de hepatectomie, kan bijzonder zwaar en moeilijk zijn zeker als er sprake is van veel bloedverlies als gevolg van een verhoogde druk in het poortadersysteem de zogenaamde portale hypertensie. Op de operatie kamer behoeft de nieuwe lever altijd nog een uur extra werk met vooral aandacht voor de kleine bloedvaten die aan elkaar gezet moeten worden. Daarna volgt de implantatiefase waarbij systematisch de drie bloedvaten en de galweg op meticuleuze wijze aan elkaar worden gehecht. Was de eerste fase zwaar en moeilijk; in deze fase staan nauwkeurigheid en microscopische precisie op de voorgrond. Als we het goed hebben gedaan kunnen de klemmen van bloedvaten los, krijgt de lever opnieuw bloed en kleurt deze fraai aan zoals de schepper dat heeft bedoelt: de integriteit is herstelt. Het zal u niet verbazen dat het chirurgisch team een onprofessioneel gevoel van vreugde niet kan onderdrukken als het allemaal goed gaat. Het zal u ook niet verbazen dat inmiddels de zondagochtendzoon over Rotterdam is opgegaan. Niet alleen transplanteerden we meer ook de resultaten verbeterden: De mortaliteit na de operatie daalde.

Over een periode van 20 jaar werden meer dan 700 transplantaties verricht bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar en een grote variatie die er voor hun transplantatie met een gemiddelde MELD-score van 24 beroerd aan toe waren. Montaigne zou trots op ons zijn geweest. 15 jaar na transplantatie is nog 50% van de getransplanteerde patiënten in leven: dat is waardoor Chirurgen leven.

Om een orgaan te kunnen transplanteren moet een persoon daar, bij leven, of de nabestaanden daar, na het overlijden, toestemming voor geven. De Tweede Kamer der Staten Generaal heeft zich tot het uiterste ingespannen om de invoering van een 'Geen Bezwaarsysteem' voor donatie in Nederland te blokkeren en daarmee het aantal donaties per 100.000 inwoners in Nederland met 13,6 tot de laagste van Europa te doen behoren. Na de invoering van de Wet op de Orgaandonatie in 1996 daalde het aantal donaties in plaats van zoals beoogd; te stijgen.

Het is deze week Donor-week maar slechts een kwart van de Nederlanders boven de 18 jaar staat als donor geregistreerd. 'Niet-geregistreerd' betekent in de praktijk 'niet-gedoneerd'. Ervaringen in de ons omringende landen laten zien dat een 'ja-tenzij-systeem' maatschappelijk goed aanvaardbaar is en de voorkeur lijkt te verdienen boven een 'nee-tenzij-systeem'. De tevreden teneur van het Hoofdartikel in het NRC-Handelsblad van 16 oktober jl. is dan ook niet terecht: We bengelen onderaan.

Dagelijks overlijden in Nederland onnodig patiënten met lever-, long- of hartfalen op de wachtlijst voor transplantatie omdat er te weinig organen worden gedoneerd.

Het nijpende probleem van het tekort aan orgaandonaties en daardoor sterfte van patiënten die op de wachtlijst staan, noopte ons tot het opzetten van een living donor levertransplantatie-programma. Na langdurige voorbereiding, protocol schrijven, chirurgische training van Dr. Geert Kazemier, nu Professor Kazemier, in het buitenland en overleg met de ethische instanties, werd een voorzichtig begin gemaakt. Bij donatie 'bij leven' wordt het medische adagium 'Primum non nocere' genegeerd en dat is steeds een reden om nog eens goed over een plan na te denken. De gezonde donor ondergaat een grote operatie meestal ten behoeve van een familielid of geliefde.

Als de gezonde donor door de donatie in de problemen komt bv. omdat de deze een te klein leverdeel overhoudt of omdat de galafvloed ernstig is gecompromitteerd, schiet de behandeling zijn doel voorbij. Er zijn een aantal dramatische case-histories in de medische vakliteratuur waarbij de donor zelf getransplanteerd moest worden of is overleden. Daar schiet niemand iets mee op. Anderzijds heeft in een aantal Aziatische landen waar postmortale donatie op grond van religieuze overwegingen niet wordt verricht, de lever-donatie bij leven een grote vlucht genomen.

Een nieuwe ontwikkeling stelt een team voor nieuwe problemen ook wel uitdagingen genoemd. Zo moesten veelal 5 tot 8 potentiële donoren een uitgebreide en kostbare screening ondergaan voordat een passende donor kon worden geselecteerd. De hele operatie nam met twee operatie teams op twee operatiekamers, ongeveer 14 uur in beslag waarbij de donor- en ontvanger operatie elkaar enige uren overlaptten. In tien jaar werden 10 levende donor levertransplantaties verricht. Daarvoor moesten dus meer dan 70 potentiële gezonde donoren een kostbare en belastende screening ondergaan waarvan er dus uiteindelijk maar 10 overbleven. Alle donoren konden zonder complicaties uit het ziekenhuis worden ontslagen. Alle transplantaties waren succesvol. Echter, één operatie per jaar is te weinig om de routine te behouden

zeker voor een ingewikkelde en zeer tijdrovende procedure als de levende donor levertransplantatie. Dat was reden om te stoppen. Als continuïteit en daarmee kwaliteit in het nauw dreigt te raken is dat beter.

Desondanks groeide het levertransplantatie programma dermate hard dat de organisatie daar geen gelijke tred mee hield en dat leidde vier jaar geleden tot een plotselinge daling van de resultaten. Daar is zelden een enkelvoudige oorzaak voor aan te wijzen. Onjuiste donor en/of patiëntselectie; onjuiste inschatting van tijdsschema's leidend tot te lange ischaemie- perioden, chirurgische complicaties, suboptimale zorg, of een combinatie van die factoren.

Eerst is er een fase van 'ontkenning': 'het valt wel mee'; 'volgende keer beter'. De tweede fase is 'erkenning' van het probleem: 'Zo kan het niet langer'. Maar met die erkenning is het probleem nog niet opgelost. In een aantal uren durende, wekelijkse sessies onder deskundige en onafhankelijke leiding van professor Rob Benner werden de problemen op een rij gezet; punt voor punt genotuleerd en vervolgens besproken.

We deden elkaar 4 aanbevelingen. We verdeelden de bevoegdheden en de taken helder. We besloten tot betere onderlinge coaching en reviseerden de protocollen op een zodanige wijze dat we ons ook houden aan de Do's and Don'ts die we met elkaar hebben afgesproken.

En: voor een levertransplantatie laat je al het andere uit je handen vallen: andere operaties, vrije tijd, vrouw, kind:

*“Wass schert mich Weib, wass schert mich Kind,
Ich trage ein bessres Verlangen,
lass sie betteln gehen wenn sie hungrig sind”*

zegt Heinrich Heine in het beroemde lied van Robert Schumann over de 2 grenadiers die met Napoleon terugkomen uit Rusland na de slag bij de Berezina in 1812. Voor een levertransplantatie laat je al het andere uit je handen vallen. Dat wordt soms van chirurgen gevraagd opdat u het maar weet.

Deze uitwijding past niet in een afscheidscollege hoor ik u misschien denken. Feit blijft dat de samenwerking, de gezamenlijke inzet en daarmee de resultaten al tijdens de beraadslagingen terugkeerden tot het oude niveau. Samenwerken werpt kennelijk vruchten af. Daardoor leven chirurgen.

Ten tijde van de erkenning door de overheid van het Erasmus MC als levertransplantatiecentrum in 1995 werden wij in staat gesteld om een laboratorium voor Levertransplantatieonderzoek op te richten. Dr. Jaap Kwekkeboom en Dr. Luc van der Laan creëerden uit het niets een Laboratorium voor Levertransplantatie Research met een aantal succesvolle onderzoekslijnen. Dat onderzoek concentreert zich rond 4 grote vraagstukken waar de levertransplantatie op dit

moment mee worstelt: Het minimaliseren van de schade aan de lever rond de transplantatie; het behandelen, maar liefst voorkomen van een re-infectie van de lever met Hepatitis C als we voor die indicatie transplanteren en het 'fine tunen' van de immunosuppressie.

Op de eerste onderzoekslijn: Het optimaliseren van de lever rond de transplantatie, wil ik iets nader ingaan.

Als tijdens de transplantatie de te transplanteren lever geduldig in een bakje met smeltend ijs ligt te wachten wordt deze onderwijl doorgespoeld met fysiologisch zout om zoveel mogelijk donor bloed uit het orgaan te verwijderen. Wij chirurgen gooiden die spoelvloeistof jarenlang door de gootsteen tot onze wetenschappers bedachten dat er misschien wel interessante cellen in die spoelvloeistof konden zitten. Dat was zo: er zaten interessante cellen in en onderzoek daarmee leidde tot interessante resultaten in artikelen die iedereen graag wilde lezen en daarmee stijgt zoals u weet de impact factor van een artikel en die houdt weer gelijke tred met de roem van de onderzoeker.

Luc van der Laan en zijn onderzoeksgroep raakten geïnteresseerd in stamcellen. Nu zijn zij daarin niet de enigen maar in die spoelvloeistof zaten naast vele andere cellen inderdaad ook cellen die als leverstamcellen kunnen worden betiteld en die zelf, of de door hun geproduceerde stoffen, z.g. trofische factoren, potentieel kunnen bijdragen aan reparatie en immunomodulatie.

Nu is het transplanteren van cellen geen sinecure: ze gaan nogal eens dood, ze kunnen maligne ontaarden en de gastheer kan ze afstoten. Allemaal zaken die we niet moeten hebben. Beter is het misschien om te bezien of je de door die stamcellen geproduceerde trofische factoren, zoals Tumor Necrosis Factor en Hepatocyt Growth factor, zou kunnen toedienen.

Een net getransplanteerde lever functioneert in de eerste uren en dagen na transplantatie nog niet optimaal maar gezien de ernstig zieke toestand van zijn gastheer moet hij meteen aan de slag. Dat gaat niet altijd goed. Soms geeft de lever het op en soms lever en patiënt.

Toen Suomi Fouraschen, toen onderzoekster, nu Dr. Fouraschen en chirurg in opleiding, die leverstamcellen uit die perfusievloeistof kweekte kon ze daarna die trofische factoren uit die stamcellen isoleren.

Vervolgens halveerde zij de lever van een muis en bestookte de resterende lever met een kweekmedium met daarin die trofische factoren als Tumor Necrosis Factor en Hepatocyt Growth factor afkomstig van die leverstamcellen uit de spoelvloeistof. Dat resulteerde in proliferatie van hepatocyten en cholangiocyten, groei van lever- en galwegcellen, en dat is net wat we hadden gehoopt want hoe mooi zou het niet zijn als we een slecht functionerend humaan levertransplantaat zouden kunnen stimuleren met leverstamcellen?¹²

Vooruitgang in de geneeskunde in het algemeen en in de chirurgie in het bijzonder is ondenkbaar zonder nieuwsgierigheid. Die, aanvankelijk nog ongerichte nieuwsgierigheid moet je omzetten in een wetenschappelijke vraagstelling. Welk theoretisch of chirurgisch probleem willen we oplossen? Je moet vooral geen probleem oplossen dat nauwelijks of niet bestaat. Een klinische vraagstelling kan zelden beantwoord worden zonder hulp van patiënten. U zag hier eerder een paar voorbeelden van. Dokters moeten blijven beseffen dat de deelname van altruïstische patiënten aan een onderzoek dat niets bijdraagt aan hun eigen herstel of gezondheid een geschenk is dat berust op wederzijds vertrouwen en waar niet anders dan met de grootste dankbaarheid mee mag worden omgegaan. Want bij wetenschappelijk onderzoek met mensen kunnen er al dan niet verborgen verleiders in het spel zijn zoals financiële belangen van de dokter of de afdeling, persoonlijke roem, voordeel voor de instelling of winst voor de farmaceutische industrie. Het wel of niet daar aan toegeven of meewerken onderscheidt de dokter van de kwakzalver, zoals het *New England Journal of Medicine* recent nog eens fijntjes opsomde; kennelijk voor hen die dat nog niet helemaal begrepen hadden.

Want resultaten van onderzoek vallen nogal eens tegen: *That's why we do research: because we don't know*:

Je had gehoopt dat er met de nieuwe behandeling een beter resultaat zou worden geboekt maar dat is soms niet of nauwelijks het geval. Het valt dan niet mee om die negatieve resultaten ethisch verantwoord, eerlijk en onselectief te analyseren en te publiceren. Toch is dat belangrijk.

Het chirurgisch onderzoek van de afdeling Heelkunde en dus ook van spreker dezes hebben zich de afgelopen decennia mogen verheugen in de onverbiddelijke tucht van statistici als Dr. Wim Hop en Professor Ewout Steyerberg die steeds bereid waren statistische of methodologische vraagtekens te zetten bij onze, soms vermeende, successen. Zij hebben daar de afdeling een grote dienst mee bewezen. Gelukkig werd er meer dan voldoende onderzoek verricht met positieve uitkomsten.

De medische gemeenschap is recent geteisterd door een epidemie van publicaties waarin wetenschappelijke gegevens frauduleus of daaraan grenzend, waren verkregen, geanalyseerd of geïnterpreteerd. Het Erasmus MC is daarbij niet gespaard gebleven. Om dat te voorkomen kan een afdeling of een laboratorium een aantal praktische maatregelen nemen zoals verwoord in een recent rapport van het Erasmus MC:

1. Bespreek opzet, uitvoering en resultaten van onderzoek in brede kring.
2. Zorg voor een niet-hiërarchische organisatie van wetenschappelijke besprekingen.
3. Maak de data toegankelijk voor meerdere onderzoekers.
4. Wantrouw auteurs die meer publiceren dan God kan lezen en dat is maximaal 40 publicaties per jaar.

Wetenschappelijk onderzoek met mensen is onderhevig aan wet- en regelgeving met, als belangrijkste wet, u raad het al, de Wet op Medisch Onderzoek met Mensen, de WMO. Die wet is ingesteld om patiënten te beschermen bij medisch wetenschappelijk onderzoek. Daar was kennelijk behoefte aan.

Die wet is gebaseerd op de Code van Neurenberg opgesteld na de Holocaust; de Verklaring van Helsinki over de Rechten van de Mens en de code: Good Clinical Practice en regelt de voorwaarden waaronder wetenschappelijk onderzoek met mensen is toegestaan.

In het kort is wetenschappelijk onderzoek met mensen alleen toegestaan:

- Als redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden;
- Indien de vaststelling van die inzichten niet op andere wijze kan worden verkregen.
- Indien het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon en
- Indien de beloning, noch van proefpersoon noch van de onderzoeker als onevenredig, moet worden beschouwd.¹³

De uitvoering van die wet is door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, de CCMO, in Den Haag, in handen gelegd van de Medisch Ethische Toetsing Commissies. Iedere medische instelling van enig formaat dient te beschikken over zo'n orgaan dat uitsluitend verantwoording verschuldigd is aan de CCMO. Ik mag de METC van het Erasmus MC al 10 jaar dienen als voorzitter: een gedeelde eer met collega Professor Herold Metselaar. In die hoedanigheid mag ik leiding geven aan de, wettelijk vereiste, geïnspireerde discussie met medici, statistici farmacologen, juristen en niet in de laatste plaats proefpersoonvertegenwoordigers Voor de goede orde: niet alleen discussie maar ook de 'inspiratie' daarvan is wettelijk vereist.

Ondanks die heilzame functie mag de METC zich in een geringe belangstelling van de onderzoekers verheugen. Zelden of nooit wordt zij genoemd in de Acknowledgments van een publicatie. Dat is het tragisch lot van de METC en haar secretariaat.

Zolang bestuurders de METC onvoorwaardelijk steunen in haar hoge taak namelijk de uitvoering van de WMO ter bescherming van de proefpersoon, kunnen patiënten met vertrouwen deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek in het Erasmus MC.

Ik ben de 26 medeleden en het secretariaat van de METC dankbaar voor het, de afgelopen jaren in mij gestelde vertrouwen.

Dat was misschien even doorbijten voor u maar ik wilde daar graag iets over zeggen.

'Te Rotterdam ben ik geboren, onder adem van de Maas' zo luidt het gedicht van Jan Prins. Het is jammer, maar dat is niet zo. Wel verhuisden mijn ouders in mijn eindlagere-schooltijd hier naar toe. Ik mocht in Leiden Geneeskunde studeren en werd door

Professor Harry Muller, toen afdelingshoofd en opleider, aangenomen voor de opleiding Heelkunde. Na het overlijden van Professor Muller nam de hooggewaardeerde Professor Herman van Houten de leiding van de afdeling en de opleiding over. Huug Obertop en Theo van Vroonhoven waren als oudste assistent en jong chirurg het Ware en Magnetische Noorden voor mijn opleiding. Onder het mentorschap van Hans Jeekel daarin gesteund door Kieje Bruining en Hero van Urk mocht ik mijn academische loopbaan vorm geven, een gouden toekomst tegemoet. Een promotieonderzoek in de vaatchirurgie was geen beletsel voor mijn aanstelling als gastro-intestinaal chirurg. Enkele jaren later was dat laatste geen beletsel om transplantatiechirurg te worden. In de levertransplantatie komen vaatchirurgie en gastro-intestinale chirurgie samen, vandaar.

Samen met Ruud Schouten, Casper van Eijck en Kees Verhoef hebben we meer dan 25 chirurgen in de 2-jarige vervolgopleiding gastro-intestinale chirurgie en oncologische chirurgie mogen opleiden. Vrijwel allen bereikten met die opleiding een toonaangevende positie in de Nederlandse Chirurgie, enkele uitverkorenen zelfs binnen onze eigen afdeling Heelkunde van het Erasmus MC: blijvend het Mekka van de Nederlandse Heelkunde!

Met Casper van Eijck en bijgestaan door Jeroen de Jonge mochten wij het chirurgische deel van de Bachelor-fase en de Master-fase van de Geneeskundige opleiding verzorgen.

Binnen de Sector Gastro-intestinale Chirurgie vindt alle lever-maag-darm chirurgie onderdak, nu onder de bezielende leiding van Ruud Schouten, ben ik dank verschuldigd voor de lange en collegiale samenwerking.

Mijn klinische bestaan werd opgefleurd, voor zover dat noodzakelijk was, door de Rotterdamse Slokdarm Werkgroep opgericht door Herman van Houten in 1975. Nu bijna 40 jaar later bekommert deze werkgroep, nu onder leiding van Bas Wijnhoven, Manon Spaander, Caroline van Rij en Ate van der Gaast, zich nog steeds om patiënten met een slokdarm carcinoom. Niet op dezelfde plaats; wel al 40 jaar multidisciplinair, een woord dat toen nog niet was uitgevonden, en op dezelfde tijd namelijk iedere vrijdag van twaalf tot half twee.

De verpleegafdeling 8Noord die mijn loopbaan lang, vaak onder moeilijke omstandigheden de postoperatieve en soms langdurige zorg van onze patiënten na slokdarm- en andere operaties op zich heeft genomen wil ik graag dank betuigen en wel aan alle verpleegkundigen van hoofdzuster/broeder tot jongste leerling-verpleegkundige voor al die goede zorg die het Erasmus MC de naam heeft gegeven die het verdient.

De Sector Transplantatie Chirurgie onder de bezielende leiding van Jan IJzermans die in de loop der jaren is gegroeid van 2 naar een minstens 10 koppige bemanning kon een steeds belangrijker functie gaan vervullen binnen de afdeling.

De levertransplantatiewerkgroep heeft zich ontwikkeld van de 'bende van vier' in 1991 tot een groot gezelschap van vele disciplines dat in harmonische samenwerking

de soms ingewikkelde problemen oplost na een levertransplantatie. Alle 'downs' maar vooral de 'ups' vloeien daar samen. De leden van die werkgroep zijn vrijwel allemaal het afgelopen half uur de revue gepasseerd. De samenwerking weerspiegelt zich in de steeds verbeterende resultaten.

De verpleegafdeling 9Z herbergt en alle transplantatie patiënten, en alle vaatpatiënten. Het is waarschijnlijk de meest flexibele afdeling van het Erasmus MC. Toch was het er steeds goed toeven zowel voor patiënten als voor chirurgen.

Een goed functionerende operatie-afdeling in combinatie met de afdeling anesthesiologie is onmisbaar om grote en soms langdurige operaties steeds soepel in te passen en goed te laten verlopen. Die organisatie enkele jaren geleden professioneel opgezet door Geert Kazemier en nu geleid door Jeane Bestarozzi en haar bemanning heeft al die kwaliteiten in zich. De dinsdagochtend planning zal ik missen.

Met de collegae en verpleegkundigen van de Intensive Care heb ik veel, lang en op alle tijden van de dag mogen discussiëren over het beleid bij de problemen en complicaties van onze postoperatieve patiënten. Vanaf deze plaats durf ik toe te geven dat de problemen inderdaad soms van chirurgische aard waren.

Het basaal wetenschappelijk onderzoek en de begeleiding van de meer dan 30 promovendi is ondenkbaar zonder Winand Dinjens en Luc van der Laan, beiden voornoemd.

Een nieuw ziekenhuis in aanbouw, een nieuwe afdeling Heelkunde in opbouw, nieuwe chirurgische laboratoria ondergebracht in een nieuw Erasmus MC: het moet paradisijselijk zijn om daarin te mogen werken. Ik voel me een beetje als Mozes in de woestijn.

Ik wens de afdeling Heelkunde veel Intelligentie, Creativiteit, Nieuwsgierigheid en Ambitie toe want zonder dat gaat het niet. Samen hebben jullie mijn 'Chirurgisch Bestaan' tot een zelden door slaap onderbroken feest gemaakt. Ik ben daar dankbaar voor. Ik weet daardoor waarvoor chirurgen leven.

Beste Joke, De afdeling Heelkunde kan soms op Dante's Inferno lijken maar gelukkig heeft de Divina Comedia 3 delen: het laatste deel heet: Paradiso. Je hebt de laatste 2 jaar, ook letterlijk, niet alleen de energie maar ook de poëzie teruggebracht in de afdeling Heelkunde. Ik heb daarvoor groot respect.

Lieve Madeleine, Even speelde ik met de gedachte om Sonnet 18 van Shakespeare te citeren:

*Shall I compare thee to a summer's day?
Thou art more lovely and more temperate:
Rough winds do shake the darling buds of May...|¹⁴*

Maar dan houden we het niet droog en dit is tenslotte een academische plechtigheid. Ik houd het bij het slot van het 'Kaas' van Willem Elschot want, zoals hij zegt: 'Kaas marcheert altijd' en dat slot luidt: Lieve lieve vrouw, lieve kinderen, lieve schoonkinderen en lieve kleinkinderen.|¹⁵

Ik dank u allen voor uw komst en uw geduld: collegae, patiënten, vrienden, familie en andere geïnteresseerde toehoorders: Blijf gezond, doe goed werk en houd contact. Het ga u goed.

Ik heb gezegd!

Referenties

- ¹ Tolstoj LN Waardoor de mensen leven In ISBN 9020455095, blz.5-34
- ² Elsschot, W. Tsjip. Verzameld Werk. ISBN 9021415631, blz. 575
- ³ Siesling S et al. Time-space trends in cancer incidence in the Netherlands in 1989-2003. *Int.J.Cancer* 2008;122:2106-2114
- ⁴ Rice T. Superficial oesophageal carcinoma: is there a need for three field lymphadenectomy? *Lancet*.1999;354:792-794
- ⁵ Meerten E van et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal carcinoma. *Br.J.Cancer*. 2006;94(10):1389-1394
- ⁶ Hagen P van et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- ⁷ Montaigne M de. De Essays, ISBN 9789025367831
- ⁸ Wouters MW et al. High-volume versus low-volume for esophageal resections for cancer. *Ann. of Surg. Oncol.* 2007;15(1) 80-87
- ⁹ Wouters MW et al. Centralization of Esophageal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1789-1798
- ¹⁰ Boonstra JJ et al. Verification and unmasking of widely used esophageal adenocarcinoma cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102(4): 271-274
- ¹¹ Churchill WS. Wartime speech 20 augustus 1940
- ¹² Fouraschen SM et al. Secreted factors of human liver-derived mesenchymal stem cells promote liver regeneration early after hepatectomy. *Stem Cells Dev.* 2012;21(13):2410-2419.
- ¹³ Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek 26 februari 1998
- ¹⁴ Shakespeare W, Sonetten. ISBN 9789028242579, blz.24
- ¹⁵ Elsschot, W. Kaas. Verzameld Werk. ISBN 9021415631, blz.511

*Deze publicatie betreft een afscheidscollege
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-91462-17-7

