

E. 2 afms

LEVERTRAAN
VOOR
LEVERZIEKTEN

S.W. Schalm

Rede EUR
1990
002

.199
red
001

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2555

~~Red. Euk 1990:002~~
Red. Euk 1990:002

LEVERTRAAN VOOR LEVERZIEKTEN

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT VAN
BIJZONDER HOGLERAAR IN DE HEPATOLOGIE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP DONDERDAG 11 JANUARI 1990

DOOR

DR. S.W. SCHALM

Medische Bibliotheek
E.U.R.

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de voorzitter van de Rotterdamse Lever
Stichting,
Geachte toehoorders.*

Op 28 april 1987 wandelde uiterlijk normaal een 41-jarige man het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt uit. 28 dagen tevoren had hij een auxiliaire partiële levertransplantatie ondergaan; een, in Nederland, ontwikkelde operatie waarbij een deel van een nieuwe lever geïmplanteerd wordt naast en onder de eigen zieke lever. Nu, bijna 3 jaar na de transplantatie, leeft de man een praktisch normaal leven in schril contrast tot het leven zonder kwaliteit door uitputtende moeheid en enorme vochtophoping in de buik vóór de transplantatie. De oorspronkelijke ziekte van de lever was een chronische hepatitis B infectie. Dit spectaculaire resultaat van de hedendaagse high-technology geneeskunde was onder meer gebaseerd op 10 jaar research in het chirurgisch laboratorium, eerst in Leiden en vanaf 1978 in Rotterdam. Alhoewel niet iedere patiënt een zo'n gunstig beloop na transplantatie heeft zijn toch de resultaten van levertransplantatie van dien aard dat het denken en doen van een arts die de zorg heeft voor patiënten met acute of chronische leverinsufficiëntie er totaal door veranderd is.

Minder spectaculair maar even indrukwekkend is het verhaal van een 32-jarige vrouw die met precies dezelfde klachten van uitputtende moeheid en vochtophoping in de buik omstreeks dezelfde tijd naar Rotterdam verwezen werd voor levertransplantatie. Ook bij haar was er sprake van een chronische virus infectie met ernstig levercelverval dat geleid had tot leverfalen. Haar bloed werd onderzocht in het hepatitis research laboratorium van de Erasmus Universiteit, sinds jaren de enige plaats in Nederland, waar niet alleen de aan- of afwezigheid van hepatitis virus wordt bepaald maar ook de hoeveelheid van het virus. Gevonden werd dat de virusproductie spontaan sterk terug liep. Er werd besloten af te wachten.

Enkele maanden later was geen actieve virusproductie meer aantoonbaar. De levertesten werden normaal en de patiënte raakte in snel tempo haar klachten kwijt. Eén jaar later reactiveerde de virusinfectie en ontstond weer levercelverval. Patiënte werd langdurig behandeld met het antivirale middel interferon totdat in het bloed bij herhaling geen virus-DNA meer aantoonbaar was, ook niet bij gebruik van de zeer gevoelige PCR techniek. Nu - na het staken van de interferon therapie - zijn er geen klachten meer, geen tekenen van levercelverval en geen aanwijzingen voor het voortbestaan van de hepatitis B virusinfectie.

Geheel niet spectaculair en evenmin indrukwekkend is het verhaal van een nu 5-jaar oude jongen. Bij de geboorte van het jongetje was de moeder draagster van het hepatitis B virus. Het kind is waarschijnlijk tijdens de bevalling geïnfecteerd met het hepatitis B virus, zoals zo vaak voorkomt bij kinderen van hepatitis B positieve moeders. Direct na de geboorte kreeg de pasgeborene een injectie met antistoffen, verkregen uit bloed van patiënten met een gezezen hepatitis B infectie. Op de leeftijd van drie maanden werd gestart met toediening van hepatitis B vaccin. Het kind is nooit ziek geweest en heeft altijd antistoffen tegen hepatitis B gehad. Het beloop was tot groot geluk van zijn moeder en arts duidelijk anders dan dat van zijn oudere broertje die 3 maanden na de geboorte hier in Rotterdam aan een hepatitis B infectie overleed.

Tussen de drie patiënten is een belangrijke overeenkomst. Allen konden profiteren van nieuwe behandelingsmethoden, die in de laatste 10 jaar ter beschikking zijn gekomen, zoals levertransplantatie, interferon, hepatitis B immunoglobine en hepatitis B vaccin. Evenzeer profiteerden alle drie patiënten van het bestaan van een levergroep in Rotterdam, die van chirurg, viroloog, patholoog-anatoom, röntgenoloog tot internist deze verschillende behandelingen mogelijk maakte.

Tussen deze drie patiënten die nu uiterlijk een normaal leven leiden zijn ook belangrijke verschillen.

De patiënt met het levertransplantaat blijft levenslang patiënt met de risico's van terugkomst van de oorspronkelijke virusziekte, afstoting van transplantaat of complicaties van de immunosuppressieve therapie. De vrouw met de waarschijnlijk gezezen virusinfectie voelt zich geen patiënt meer en haar levensverwachting is nauwelijks van normaal te onderscheiden. De ziektegeschiedenis van deze patiënte, die in vele centra waarschijnlijk een levertransplantatie had ondergaan, illustreert tevens dat leverinsufficiëntie ten gevolge van een chronisch ziekteproces reversibel kan zijn met name als de oorzaak van de leverziekte geëlimineerd wordt. De jongen is nooit een virus hepatitis patiënt geworden. Zijn verhaal geeft steun aan de stelling uit een in 1968 verschenen proefschrift dat het voor de volksgezondheid van groter belang is, dat een arts één dag per week zuigelingen en kleuters zorgvuldig controleert ter consultatie burele dan zich wijdt aan de ontwikkeling van levertransplantaties.

Toen, en nu is het resultaat van ons handelen waarschijnlijk omgekeerd evenredig met de spectaculariteit van de ingreep. Het is dus belangrijk dat de hepatologie niet alle aandacht, middelen en personeel concentreert op de levertransplantatie, maar zich harmonisch ontwikkelt met gelijke aandacht voor transplantatie, medische therapie en preventie.

In een openbare les presenteert een nieuwe hoogleeraar zich als docent en wetenschappelijk onderzoeker en geeft inzicht in zijn vakgebied en de plannen die hij heeft. In het eerste deel van deze rede wil ik u uiteen zetten wat leverziekten waren en wat leverziekten nu zijn, alsmede bespreken wat nu de mogelijkheden van behandeling en preventie zijn. In het tweede deel van de rede zal ik nader ingaan op de titel "levertraan voor leverziekten" en aangeven dat in Nederland het subspecialisme leverziekten (international hepatologie genoemd) een krachtige behandeling behoeft. Medische groei bevorderende therapie is

op zijn plaats voor het jonge specialisme om het goede ogen, krachtige botten en soepele vaten te geven. Ik zal eindigen met enkele opmerkingen van meer persoonlijke aard.

Leverziekten

In het eerste boek dat in Nederland verscheen over de ziekten der lever en galwegen door de Amsterdamse hoogleraar Pel in 1907 worden reeds verschillende vormen van levercirrose beschreven. Bij levercirrose is de lever verhard door uitgebreide toename van bindweefsel, zoals in littekens wordt gezien. Tussen de bindweefselschotten is dan leverweefsel in knobels aanwezig. Kenmerkend voor levercirrose is bij microscopisch onderzoek, naast het uitgebreide bindweefsel, de aanwezigheid van levercelverval samen met levercelregeneratie. Alle medische studenten leren nog van de patholoog-anatoom dat cirrose een progressieve aandoening is die uiteindelijk leidt tot leverfalen. Onze tweede patiënt - de vrouw die haar hepatitis virus infectie kwijt raakte - doet vermoeden, dat deze tachtig jaar bestaande stelling aan het wankelen raakt. Immers, bij haar is de levercirrose volledig inactief geworden en zijn alle symptomen verdwenen. Ten aanzien van de oorzaken van cirrose noemt Pel allereerst het alcoholmisbruik terwijl hij ook de cirrose ten gevolge van afvloedbelemmering van hetzij gal hetzij aderlijk bloed van de lever beschreef.

Naast de levercirrose beschrijft Pel ook reeds de leververvetting, welke vooral wordt aangetroffen bij patiënten die teveel alcohol of teveel voedsel tot zich nemen. In de bio-industrie was de leververvetting met name door het overvoeden van ganzen al veel langer bekend. Bij ganzen leidt leververvetting voor zover mij bekend nimmer tot levercirrose. Bij de mens komt dit wel voor, maar slechts met moeite. Over alcoholgebruik en leverziekten bestaan bij doktoren en leken wijd uiteenlopende ideeën. Veertig gram alcohol per dag (hetgeen 4 glazen bier, wijn, sherry of genever betekent, aangezien elk glas ongeveer 10 gram alcohol bevat) heeft practisch geen effect op de lever, tenminste op de lever van een man; bij vrouwen

blijkt de tolerantie voor alcohol 50 procent minder. Leverbeschadiging ontstaat pas bij personen die jarenlang meer dan 80 gram alcohol per dag drinken. Aangezien veel mensen toen en nu dergelijke hoeveelheden alcohol per dag consumeren, is alcoholische leverziekte toch de meest voorkomende leverziekte in Nederland.

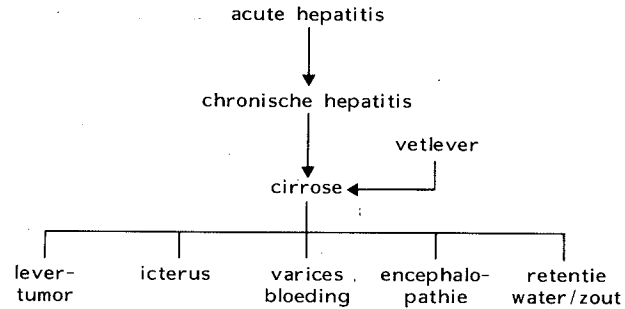
Tot zover Pel, levercirrose, leververvetting en alcohol.

Eenenveertig jaar later, in 1948, verscheen opnieuw een boek over ziekten van de lever en galwegen van de hand van de Arnhemse internist Schalm. Daarin werd de acute hepatitis beschreven. Het betreft hier dan een leverontsteking van tijdelijke aard in een tevoren volledig gezonde persoon. De leverontsteking manifesteert zich meestal door geelzucht. Als oorzaak van acute hepatitis worden genoemd virusinfecties en toxische stoffen zoals phosphor, bepaalde paddestoelen en geneesmiddelen. Als later blijkt dat sommige patiënten na acute hepatitis symptomen blijven houden en in de lever ontstekingsverschijnselen aanwezig blijven wordt het begrip chronische hepatitis geïntroduceerd.

De beschrijving van chronische hepatitis werd mogelijk gemaakt door de introductie in de kliniek van de zogenaamde leverbiopsie. Bij deze procedure wordt een holle naald van ongeveer 2 mm in de lever gestoken en via een speciale techniek kan bij het verwijderen van de naald een stukje lever worden meegenomen. Bij onderzoek onder de microscoop van het leverweefsel werden dan de kenmerken van ontsteking zichtbaar. Aan de patiënt, die meestal over ernstige moeheid klaagde, waren bij klinisch onderzoek meestal geen afwijkingen te vinden.

In het begin van de zeventiger jaren kon het gebied van leverziekten als volgt in kaart worden gebracht (figuur 1).

(figuur 1)



Er was acute hepatitis, chronische hepatitis, vetlever en cirrose. Bij voortschrijden van de ziekte ontstonden dan complicaties, zoals levertumor, geelzucht, slokdarm spataderbloeding, coma of ophoping van water en zout in benen en buik (ascites). De activiteiten van leverartsen, zoals bijvoorbeeld in het Arnhemse Gemeente Ziekenhuis, concentreerden zich voornamelijk op de behandeling van ascites, encephalopathie of slokdarm varices-bloeding, alsmede het onderdrukken van de hepatitis onder andere door toediening van ontsteking-remmende middelen als prednison. Tegen de patiënt werd ook altijd gezegd alcoholgebruik te staken. Echter, zij die geen alcoholische leverziekte hadden, hadden dit reeds gedaan, terwijl patiënten met een alcoholische leverziekte het gebruik meestal voortzetten ten gevolge van hun alcoholverslaving. Ook bedrust werd als een belangrijk wapen van de therapie beschouwd. In individuele patiënten leek langdurige bedrust een gunstig effect te hebben; later door het ontbreken van een wetenschappelijke basis voor het gunstige effect van bedrust en door negatieve uitkomsten van onderzoeken met een controle groep werd bedrust als therapie verlaten, al zijn er in Nederland nog enkele regio's waar deze belastende onbewezen therapie wordt toegepast.

Tot zover Schalm de Oude, acute hepatitis, chronische hepatitis en bedrust.

In 1989 (toevallig weer 41 jaar na het tweede Nederlandse Leverboek) verschijnt er in Nederland weer een monografie over ziekten van lever en galwegen, nu in de vorm van een hoofdstuk in het Nederlandse Leerboek der Interne Geneeskunde. Daarin wordt door de Rotterdamse levergroep gepropageerd leverziekten niet langer te classificeren als acute hepatitis, chronische hepatitis, vetlever of cirrose, maar vooral op basis van etiologie te weten alcoholische leverziekte, virale leverziekte, erfelijke stofwisselingsstoornis en immunologische leverziekte (figuur 2).

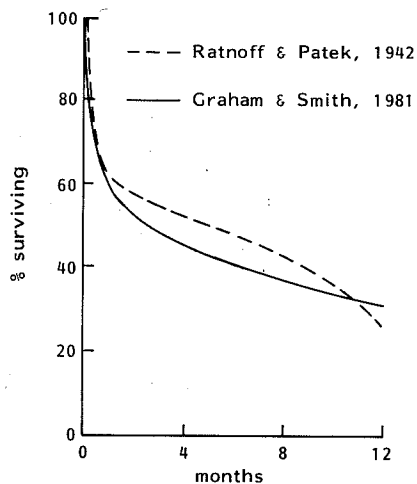
LEVERZIEKTEN oorzaken

- L - "locked" galafvloed
- E - ethanol
- V - virus A-E
- E - erfelijke stofwisselingsstoornissen
- R - regulatie defect immuunsysteem

Vanzelfsprekend zijn er nog andere minder frequent voorkomende aandoeningen.

Twee waarnemingen hebben geleid tot deze fundamentele verandering in onze benadering van leverziekten. De eerste waarneming, die ons tot nadenken stemde over de zin van ons handelen betrof een Amerikaans onderzoek uit de jaren tachtig, waarbij het beloop werd weergegeven van patiënten met levercirrose en een bloeding uit slokdarmspataderen. Het percentage patiënten dat na 1, 3, 6 en 12 maanden nog in leven was gelek als twee druppels water op de percentages verkregen bij een onderzoek in 1942 (figuur 3). Kon het waar zijn dat in 40 jaar na introductie van bloedtransfusie, intensive care, allerhande medicijnen, high-technology geneeskunde geen enkele vooruitgang was geboekt?

(figuur 3)

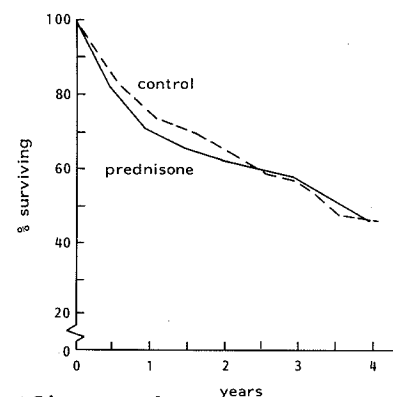


Bestudering van groepen patiënten met andere complicaties van cirrose zoals levertumor, ascites en encephalopathie tonen ook nog steeds een zeer hoge mortaliteit binnen één jaar. Ook hier is het onduidelijk of de gebruikelijke behandeling van symptomen het beloop van de ziekte wezenlijk verandert.

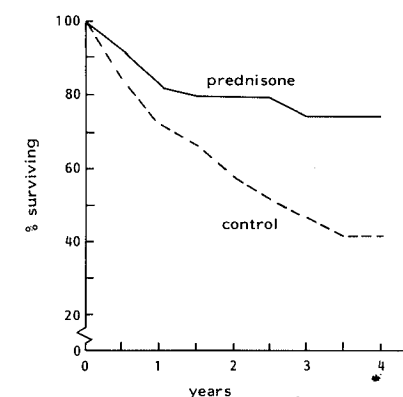
De tweede waarneming welke leidde tot een fundamentele verandering in ons denken, betrof een groot onderzoek in Kopenhagen, waarbij de ene helft van de patiënten met levercirrose het ontstekingsremmend middel prednison kreeg en het andere deel een placebo-tablet. Aangetoond werd dat prednison medicatie geen effect had op de klachten van patiënten en ook de overleving niet beïnvloedde (figuur 4). Echter, een kleine subgroep van vrouwen zonder ascites verbeterde duidelijk na prednison therapie en had een hoge mortaliteit bij gebruik van placebo-tabletten (figuur 5). Vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd in Rochester Minnesota maakte waarschijnlijk dat de groep patiënten met een goede reactie op prednison een speciaal type leverziekte had, gekenmerkt door een overactief immuunsysteem. De Deense en Amerikaanse onderzoeken tezamen maken aannemelijk dat het wegnemen van de oorzaak, in dit geval een overactief immuunsysteem, het beloop van de leverziekte opmer-

kelijk kan doen veranderen. De lever is in dit opzicht een bijzonder orgaan ten opzichte van bijvoorbeeld hart, long of nier. Een levercirrose met ernstig gestoorde leverfunctie kan weer volledig herstellen na het wegnemen van de oorzakelijke factor. Hierbij bedoel ik dan het herstel van de leverfunctie. De toegenomen hoeveelheid bindweefsel en de door de regeneratie veranderde architectuur van de lever blijven bestaan, maar deze restverschijnselen hoeven het welbevinden en de levensverwachting van de patiënt niet te beïnvloeden.

SURVIVAL CURVES OF LIVER CIRRHOSIS
all patients
female patients
without ascites



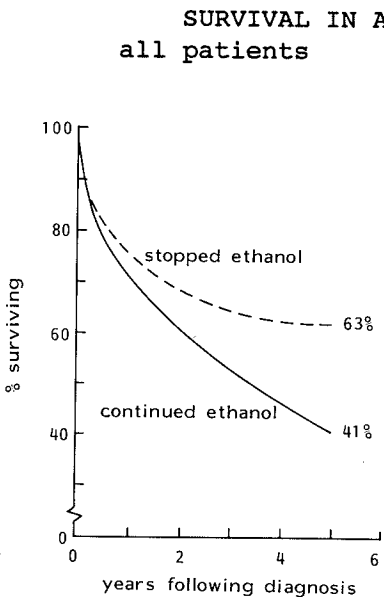
(figuur 4)



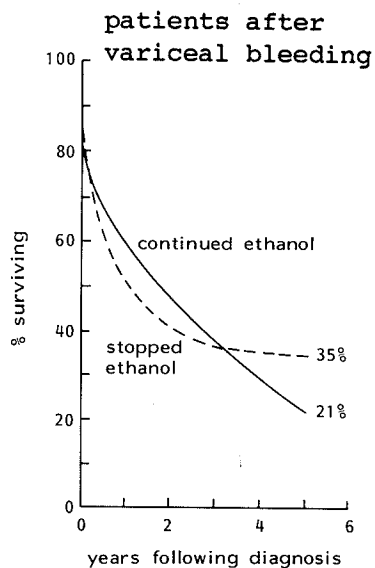
(figuur 5)

De twee fundamentele waarnemingen, die wij net bespraken, hebben ons geleerd dat algemene behandeling van cirrose of symptoombestrijding van de complicaties van cirrose waarschijnlijk maar een minimale invloed heeft op de levensverwachting. Echter, uit het onderzoek bij immunologische leverziekten komt naar voren het grote belang van het elimineren van de oorzaak van de leverziekte. Is dit therapeutisch principe van elimineren van de oorzakelijke factor ook geldig voor virale leverziekten, alcoholische leverziekten en leverziekten ten gevolge van erfelijke stofwisselingsstoornissen? Onze tweede patiënte - de 32-jarige vrouw met een hepatitis B positieve levercirrose en langdurige interferon behandeling -

illustreert dat eliminatie van het hepatitis B virus gepaard kan gaan met volledig verdwijnen van alle klinische en biochemische symptomen van de ziekte. Inmiddels is bij tientallen patiënten, behandeld in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, een dergelijk resultaat bereikt. Reeds in het begin van de zestiger jaren toonde een Amerikaanse onderzoeksgroep overduidelijk aan dat patiënten met een alcoholische leverziekte, die het alcoholgebruik staakten, een veel betere levensverwachting hadden dan patiënten die het overmatig alcoholgebruik continueerden (figuur 6). Ook voor erfelijke stofwisselingsziekten zoals ijzer- of koperstapelingsyndromen bleek overduidelijk dat het wegnemen of neutraliseren van ijzer c.q. koper de klachten deed verdwijnen en de levensverwachting deed toenemen.



(figuur 6)



(figuur 7)

Het Amerikaanse onderzoek over alcohol en leverziekten liet ook een uitzondering op onze stelregel zien. Bij patiënten die als complicatie van een cirrose een slokdarmvaricesbloeding hadden, had het staken van alcoholgebruik geen duidelijk effect meer op de levensverwachting (figuur 7). Klaarblijkelijk was bij

het ontstaan van een slokdarmvaricesbloeding de leverziekte zo ver voortgeschreden dat het "point of no return" was bereikt en dat regeneratie van de lever achterwege bleef. Dus, indien na het elimineren van de oorzaak van de leverziekte herstel van de lever niet optreedt binnen 3-6 maanden, is regeneratie van de lever niet meer te verwachten en blijft als enige therapie over: levertransplantatie, zoals uitgevoerd bij onze eerste patiënt.

Tot zover de Rotterdamse Levergroep, de indeling van leverziekten naar oorzaak, en de principes van de therapie: eliminatie van de oorzaak of levertransplantatie.

Het hoofdstuk leverziekten wil ik afronden met enkele woorden over de preventie van leverziekten. Op het gebied van leverziekten is preventie van de twee belangrijkste oorzaken van leverziekten, met name alcoholische leverziekten en virale leverziekten in principe goed mogelijk; immers in het ene geval moet het alcoholgebruik gestaakt worden en voor virushepatitis beschikken we over hepatitis B immunoglobuline en een buitengewoon veilig en krachtig vaccin.

Preventie van virus hepatitis kan dan ook geweldig effectief zijn zoals onze derde patiënt toonde. Toch blijkt in de praktijk preventie vaak geheel of gedeeltelijk te mislukken. In de Verenigde Staten heeft de stijgende incidentie van hepatitis B vijf jaar na het invoeren van het hepatitis B vaccin geleid tot erkenning van het falen van het vaccinatiebeleid. In Nederland bestaat sinds 1982 een indicatie om pasgeborenen van HBsAg positieve moeders in te enten met hepatitis B immunoglobuline. Dit product wordt in Nederland alleen door het Centrale Laboratorium van de Bloedtransfusie Dienst in Amsterdam vervaardigd; distributie-cijfers geven dan ook een indicatie over het gebruik hiervan in elke provincie. Er blijken in Nederland tussen de diverse regio's enorme verschillen te zijn in het gebruik van dit product. Deze verschillen, die niet verklaard kunnen worden door verschillen in het voorkomen van hepatitis B onder zwangere vrouwen, wijzen erop dat preventie ook in sommige regio's in Nederland volledig faalt. Voor

effectieve preventie hebben wij niet alleen behoefte aan een effectief middel maar ook aan een organisatie in de gezondheidszorg die de preventieve maatregel effectief kan uitvoeren. Preventie van kinderziekten via consultatie-bureaus heeft in Nederland een geweldige staat van dienst en daarom heeft de werkgroep "Preventie van neonatale hepatitis B" geadviseerd de hepatitis B vaccinatie van zuigelingen onder te brengen bij een organisatie met een meer dan 90% effectiviteit van vaccin-toediening. Dat het tot 1989 heeft geduurd voordat het landelijk programma "Preventie van neonatale hepatitis B" in Nederland werd ingevoerd, heeft te maken met de derde essentiële factor: de aanwezigheid van politieke wil of anders gezegd het financiële en juridische kader. De laatste, mogelijk belangrijkste, factor is het preventieve beleid te richten op groepen die hiervoor ontvankelijk zijn, zoals pasgeborenen en jong-volwassenen bij het begin van hun beroepsopleiding. Bij vaccinatie van zogenaamde risicogroepen zoals artsen, verpleegkundigen of "drug-addicts", blijkt het in de praktijk bijzonder moeilijk om meer dan 50% volledig te vaccineren. Op grond van deze overwegingen is recent in een toonaangevend medisch tijdschrift geadviseerd om ook in landen met een lage frequentie van hepatitis B algehele vaccinatie van kinderen samen met DKTP na te streven en, totdat deze kinderen de volwassen leeftijd hebben bereikt, tevens vaccinatie van alle 18-jarigen. Het is aan te bevelen dat in Nederland een commissie, bijvoorbeeld van de Gezondheidsraad, het gevoerde beleid in de afgelopen jaren evalueert en nieuwe aanbevelingen doet.

Terwijl effectieve preventie van hepatitis B voor het jaar 2000 mogelijk is, lijkt preventie van alcoholische leverziekten moeilijker, alhoewel het enige effectieve middel: het staken van alcoholgebruik niets kost en geen juridisch kader behoeft. Hepatitis B preventie ontstond uit samenwerking tussen klinische specialisten, huisartsen, virologen en het Praeventiefonds. Anno 1990 ligt hier opnieuw een uitdaging voor leverartsen. Met name zou de preventie zich meer moeten richten op probleemdrinkers die nog ontvankelijk zijn voor interventie. Een proefonder

zoek net zoals bij de hepatitis B, over de baten en kosten van regelmatige screening van bloed op alcohol en lever op vervetting bij werknemers in diverse sectoren van de maatschappij, zou kunnen aangeven of een effectief beleid ter preventie van alcoholische leverziekten te construeren is in een Nederlandse maatschappij welke lief en leed wegspoelt met het zogenaamde "drankje".

Levertraan

1989 was een rampjaar voor de hepatologie in Nederland.

In dat jaar verdween door het vertrek van Brandt en Van Berge Henegouwen het oudste centrum voor leverziekten in Arnhem (met alle respect voor de opvolger, die maag-darm arts is). In Groningen verdween de enige Nederlandse ziekenhuisafdeling Hepatologie. In Nijmegen en Leiden verdwenen de daar aanwezige prominente leveronderzoekers, zonder opvolging voor zover bekend. De Ziekenfondsraad besloot - voor tenminste 3 jaar - levertransplantatie niet in het verstrekkingspakket op te nemen. Hoe is het mogelijk dat een zo spectaculair in ontwikkeling zijnde vakgebied in Nederland niet gedijt?

Hepatologie is officieel een onderdeel van de gastroenterologie, in Nederland maagdarm- en leverziekten geheten. In vele landen om ons heen en in de Verenigde Staten is gastroenterologie een bloeiend specialisme. Vele afdelingen voor gastroenterologie hebben een tweehoofdige leiding, waarbij de één zich vooral bezighoudt met maagdarmziekten en de ander de leverziekten behartigt. In een groot ziekenhuis in het midwesten van de Verenigde Staten, waar ik in de jaren zeventig het voorrecht had twee jaar te mogen werken, bestond de staf van de afdeling gastroenterologie uit 36 specialisten, waarvan negen vooral hun aandacht richtten op ziekten van lever en gal. De staf van de afdeling gastroenterologie was daar ongeveer even groot als de staf van de afdeling cardiologie. In Nederland is gastroenterologie een onontwikkeld specialisme. In schril contrast met het aantal van 36 gastroenterologen in één Amerikaans

ziekenhuis was het totaal aantal geregistreerde gastroenterologen in Nederland in 1975 tweeëntwintig. Nu 15 jaar later is het aantal gastroenterologen in Nederland vierenvestig, terwijl er 480 cardiologen zijn. Van de nu geregistreerde gastroenterologen zijn er misschien drie die zich voornamelijk met leverziekten bezighouden. In geen van de Nederlandse universitaire gastroenterologische afdelingen is er een duidelijke tweehoofdige leiding met het aandachtsgebied maagdarm enerzijds en het gebied der lever anderzijds. De geringe positie van leverziekten in het specialisme maagdarm- en leverziekten is mijns inziens geaccentueerd door de oprichting - 10 jaar geleden - van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie naast de bloeiende Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie, waardoor de toch al zwakke positie van de hepatologie binnen de gastroenterologie verder ondermijnd werd.

In Nederland functioneert de hepatologie in feite als subspecialisme van de interne geneeskunde. Echter, binnen de interne geneeskunde heeft hepatologie, behalve gedurende één decade in Groningen, geen eigen plaats verworven. Internisten die voor het winnen van hun dagelijks brood na de opkomst van de cardiologie grotendeels afhankelijk zijn van patiënten met gastroenterologische problemen, hebben de ontwikkeling van gastroenterologie in Nederland niet bevorderd. Extra plaats maken voor een onderdeel van de gastroenterologie, met name leverziekten, is helemaal niet ter discussie geweest. Kortom de structuur van de inwendige geneeskunde en gastroenterologie in Nederland maakt dat hepatologie niet vanzelf tot stand komt. Daar waar een levergroep zich vormde was dit te danken aan het charisma van een enkele gedrevene.

Een belangrijke vraag op dit moment kan zijn: is er wel behoefte aan hepatologie in Nederland? Kan de internist niet even goed het werk doen? Laat ons deze vraag allereerst bekijken vanuit het oogpunt van de patiënt. Ik ga er vanuit dat met de huidige mogelijkheden de diagnostiek geen probleem oplevert. Ik ga er

ook vanuit dat bestrijding van symptomen zoals ascites, encephalopathie, slokdarmvaricesbloeding geen grote winst kan opleveren, als levertransplantatie niet mogelijk is. Het gaat dus om patiënten met een alcoholische leverziekte, immunologische leverziekte, virale leverziekte of erfelijke stofwisselingsstoornis, waarbij zoals we zoëven gezien hebben de oorzaak geëlimineerd moet worden. Ik wil hierbij twee leverziekten bespreken waarbij het elimineren van de oorzaak al sinds 10 jaar mogelijk is, te weten een immunologische leverziekte chronische actieve hepatitis en een erfelijke stofwisselingsziekte met koperstapeling in de lever.

In een proefschrift, in 1989 verschenen, worden de resultaten van 15 jaar behandeling van chronisch actieve hepatitis in Groningen geanalyseerd. Een systematische behandeling met prednison volgens een internationaal geaccepteerd schema ging gepaard met een uitstekende overlevingskans, terwijl patiënten die niet behandeld werden of alleen tijdens opvlammings van de ziekte prednison kregen een hoge mortaliteit toonden. Ondanks het feit dat de systematische prednison therapie van essentieel belang is voor een goed resultaat (dit gegeven werd reeds 15-20 jaar geleden door de Arnhemse leverartsen in Nederland bekend gemaakt), kreeg toch de helft van de patiënten in noordoost-Nederland niet de adequate therapie. Omgaan met langdurige immunosuppressieve therapie is kennelijk moeilijk en door het feit dat chronische immunologische leverziekten weinig frequent voorkomen heeft een algemene internist daar nauwelijks ervaring mee. Dergelijke patiënten dienen na het bekend worden van het Groningse proefschrift in een centrum voor leverziekten behandeld worden.

Patiënten met een erfelijke stofwisselingsstoornis van het kopermetabolisme komen nóg minder frequent voor. Voor deze koperstapelingsziekte bestaat een uitstekend medicijn, dat echter levenslang moet worden ingenomen en diverse bijwerkingen kan hebben. Zelf heb ik in Nederland vijf van deze patiënten in consult gezien; vier waren onder behandeling bij een neuroloog, kinderarts of internist; allen waren ziek en tenminste twee zijn overleden. Eén patiënt, een

Amerikaan die twee jaar in Nederland verbleef, was in voortreffelijke toestand, maar ook sinds 18 jaar onder behandeling in het levercentrum in New York met speciale expertise voor deze ziekte. Patiënten met leverziekten tengevolge van erfelijke stofwisselingsstoornissen dienen te worden behandeld door specialisten in enkele centra. Voor patiënten met chronische virale hepatitis en chronische alcoholische hepatitis geldt hetzelfde. Kortom een patiënt met een chronische leverziekte waarbij etiologische therapie zinvol is, heeft recht op behandeling door een leverarts.

Is er ook behoefte aan hepatologie uit het oogpunt van de research. Klinisch wetenschappelijk onderzoek van enig belang vergt heden ten dage of een groot aantal patiënten dat alleen in centra aanwezig is, of wanneer het onderzoek bij één of enkele patiënten gebeurt moderne onderzoekstechnieken die meestal een jarenlange investering vragen. Belangrijke research door een eenling met een beperkte patiëntenpopulatie en beperkte laboratoriumfaciliteiten behoort tot de grote uitzonderingen. Dus ook uit het oogpunt van research is bundeling van krachten van groot belang en bestaat er behoefte aan hepatologen die kunnen beschikken over voldoende patiënten en moderne onderzoekstechnieken.

Ook zijn hepatologen nodig voor de opleiding. De opleiding van de eerste lijns geneeskunde, te weten de huisartsen buiten het ziekenhuis en de internist in het ziekenhuis, vraagt tijd en aandacht. Daarnaast dienen leverartsen het leverdeel van de opleiding van specialisten in maagdarm- en leverziekten te verzorgen.

Als ik hiermee de noodzaak tot leverartsen of hepatologen heb aangetoond, rijst de vraag: hoeveel leverartsen zijn er in Nederland nodig en hoe moet de taakverdeling zijn met internist en maagdarm-arts? Ik kom dan terug op het eerder beschreven model dat er in elk academisch centrum behoefte is aan een afdeling maagdarm- en leverziekten met een tweehoofdige leiding, waarvan één zich als UHD of kroondocent bezighoudt met leverziekten. Zijn taak is dan om binnen de afdeling gastroenterologie de opleiding wat

betreft leverziekten te behartigen en wat betreft geavanceerde patiëntenzorg de medische therapie van patiënten met chronische leverziekten te verzorgen. In enkele plaatsen in Nederland is er behoefte aan leverunits binnen de afdeling maagdarm- en leverziekten. De leverunit heeft als additionele taken enerzijds geavanceerde patiëntenzorg zoals levertransplantatie en anderzijds het uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek en basale research. In een leverunit dienen 4 tot 6 leverartsen de staf te vormen.

Wat betreft de taakverdeling met de internist herhaal ik dat alleen patiënten met chronische leverziekten die etiologische therapie behoeven en patiënten met leverinsufficiëntie die levertransplantatie candidaat zijn, tot het domein van de leverarts behoren. Alle patiënten met acute ziekten en alle patiënten die diagnostiek behoeven kunnen het best bij de internist terecht in het kader van zijn positie als eerste lijns geneeskundige in het ziekenhuis.

Wat kunnen wij er aan doen om de hepatologie te laten bloeien? Kortom waaruit bestaat de levertraan voor leverziekten. Hepatologie kan mijns inziens alleen tot bloei geraken in Nederland als deel van het specialisme maagdarm- en leverziekten. Het lijkt dan ook wenselijk dat de plannen om de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie te laten opgaan in de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie uitgevoerd worden, en dat als erkenning van het onderdeel leverziekten een hepatoloog in het Concilium van de gastroenterologen wordt opgenomen. Verandering van de structuur van de afdeling van maagdarm- en leverziekten in academische centra in Nederland zal niet direct kunnen. In Rotterdam ligt het wel binnen onze mogelijkheden om deze structuurverandering tot stand te brengen. In en buiten de universiteit leven we in een periode waarin het belangrijk wordt geacht zich te concentreren op kernactiviteiten. In de afdeling Inwendige Geneeskunde II te Rotterdam wordt het specialisme interne geneeskunde, hemostase, maagdarmziekten en leverziekten beoefend. Concentratie op de kernactiviteiten maagdarm- en leverziekten lijkt

verstandig. Omvorming van de afdeling tot een afdeling voor maagdarm- en leverziekten met een afdeling maagdarmziekten en een leverunit zou de universitair krimpemde afdeling een unieke plaats in de Nederlandse wereld van gastroenterologie kunnen geven. Als deze of soortgelijke plannen niet slagen, vrees ik dat de levertraan die de leverziekten zo hard nodig heeft ook in de komende periode zal worden tot een levertraan.

Slotwoord

Ik ben nu gekomen tot de in het begin van deze rede in het vooruitzicht gestelde slotwoorden van meer persoonlijke aard.

Werken in een academisch ziekenhuis heb ik altijd als een groot voorrecht beschouwd. Het mogen deelnemen aan de ontdekkingsreis van de hedendaagse geneeskunde geeft mij veel innerlijk genoeg dat opweegt tegen de waarschijnlijk grotere materiële genoegens van de hedendaagse niet-academische specialist.

Ik maak mijzelf wijs dat de leverziekten bijzonder goed zijn bedeed met nieuwe ontwikkelingen, van de ontdekking van het eerste hepatitis virus in 1968 tot de waarneming in 1989 dat een falende lever weer kan herstellen na auxiliaire partiële levertransplantatie.

Werken in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt heb ik in het bijzonder gewaardeerd, door de plezierige open sfeer in de samenwerking tussen afdelingen.

Mijne heren leden van het bestuur van de Rotterdamse Lever Stichting,

Ik beschouw het als een groot voorrecht om door u te zijn benoemd als eerste hoogleraar in de hepatologie in Rotterdam. De Rotterdamse Lever Stichting is in haar korte bestaan van grote betekenis geweest voor de ontwikkeling van de hepatobiliaire chirurgie en hepatologie in Rotterdam. Ik hoop in goede samenwerking met u te bewerkstelligen dat Lever B.V. een prominente plaats aan de Wijtemaweg te Rotterdam blijft houden.

De Faculteit der Geneeskunde en het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt hebben het gebied van leverziekten uitgekozen als lokaal ontwikkelingsgebied. Ik dank u voor het in ons gestelde vertrouwen. Deze keuze schept verplichtingen zowel voor artsen en onderzoekers als voor beide organisaties. Uiteindelijk is de ontwikkeling van een vakgebied afhankelijk van de mogelijkheid gemotiveerde kundige mensen aan te trekken. Ik hoop dat u ons met name hiermee wilt

steunen.

Hooggeleerde van der Heijde, Terpstra (Leiden) en Vink,

U heeft mij als medisch student geïnfecteerd met het virus der leverziekten, waartegen ik me, volgens de wetten van Freud, immuun achtte. Dat de research over levertransplantatie, 25 jaar geleden in Leiden begonnen, uiteindelijk zijn bijzondere vruchten afwerpt, is mede te danken aan uw vriendschap en de tot op de dag van vandaag daadwerkelijke medewerking.

Zeergeleerde Heijtkink, Hooggeleerde Terpstra (Rotterdam),

In mijn Rotterdamse tijd heb ik vooral met jullie beiden samengewerkt. Ik heb respect voor de inzet en het vakmanschap waarmee jullie je vakgebied uitoefenen en ontwikkelen. Ik dank jullie oprecht voor de stimulerende samenwerking met de wat onlogische internist, die zijn hart in de leverchirurgie heeft en zijn begeerte in de hepatitis virologie.

Stafleden van de Vakgroep Inwendige Geneeskunde,

In de jaren tachtig bleek in diverse rapporten, dat de inwendige geneeskunde in Rotterdam een eminente positie in Nederland had. Als een der centrale vakgebieden in de geneeskunde heeft de interne geneeskunde een zwaar takenpakket binnen de Medische Faculteit en het Academisch Ziekenhuis. Ogenscheinlijk tegenstrijdige doelen als het verzorgen van een solide opleiding in de Algemene Interne Geneeskunde en het ontwikkelen van haar diverse deelspecialismen zijn niet makkelijk gelijktijdig na te streven. Het is de vraag of de weg die de Vakgroep nu bewandelt, eminente uitvoering van deze taken waarborgt. Eendracht maakt macht. Het is voor ons van groot belang om ons over taken en kwaliteit van uitvoering te bezinnen en een nieuwe discussie over de structuur van de inwendige geneeskunde in Rotterdam te starten. Ik hoop dat in 1990 deze discussie in gang gezet kan worden en dat - voordat alle sterspelers verkocht zijn en wij in de onderste regionen van de eredivisie bungelen - een hecht team kan worden samengesteld.

Dames en heren medewerkers van de klinisch hepatologisch onderzoeksgroep,

Acht jaar geleden werd de kiem van onze groep zonder grenzen gelegd door de komst van een trialmedewerster. Twee maanden na de start van onze hepatitis vaccinatie activiteiten ontving ik een schrijven van de Directie, die haar het werken verbood. Marja Bakker is nog steeds de spil van het vaccinatie onderzoek en dit voorbeeld typeert hoe alles mogelijk is in de onmogelijkheid van bureaucratie, gefixeerde budgetten en geoormerkte ruimten.

In het begin ben ik zelf actief betrokken geweest bij de diverse projecten binnen het klinisch hepatologisch onderzoek. Ik ben blij dat delegatie van taken nu mogelijk is. Het onderzoek over portale hypertensie en PBC wordt nu geleid door Henk van Buuren; het levertransplantatie project wordt overgenomen door Herold Metselaar en Sjoerd de Rave.

Dames en heren studenten,

U wordt opgeleid om later in de praktijk nuttige dingen te kunnen doen. Onze maatschappij maakt u wijs dat u zich moet richten op veel geld verdienen en carrière maken. De kans deze doelstellingen te bereiken met klinisch wetenschappelijk onderzoek zijn niet groot.

Waarom zou ik dan toch dit onderzoek aanbevelen aan een student. Alleen deelname aan onderzoek kan die speciale "kick" geven die een medisch student "high" maakt. Ik wens u allen veel van deze momenten van innerlijke voldoening toe.

Aan het einde, maar eigenlijk in de eerste plaats een woord voor mijn kinderen Koen, Solko en Claire. Jullie hebben op de meest bewonderingswaardige wijze meegeholpen om in de afgelopen jaren gezelligheid in het gezin, school van kinderen en werk van vader in harmonie goed te laten verlopen. Daar dank ik jullie voor.

Tot slot, deze rede draag ik op aan:

- mijn zo vroeg overleden echtgenote, die mij liefde in het leven gaf,
- mijn vader, die mij liefde voor Leverziekten gaf
- mijn moeder, die mij, als kind al, Levertraan gaf.

Literatuur

Pel, PK. De ziekten der Lever en Galwegen en der Poortader. 1^e ed. Haarlem: De Erven F.Bohn 1907.

Schalm, L. Ziekten van de Lever en Galwegen. 1^e ed. Utrecht: Oosthoek 1948.

Schalm, SW. Ziekten van Lever en Galwegen. In: Ottonlander GJH Interne Geneeskunde. 9^{de} ed. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema 1989: 510-62.

Graham, DY & Smith, JL. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 1981; 80: 800-9.

Copenhagen Study Group for liver diseases. Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. Lancet 1969; I: 119-21.

Soloway RD., Summerskill WHJ., Baggenstoss AH., Geall MG., Gitnick GL., Elveback LR., Schoenfield LJ. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. Gastroenterology 1972; 63: 820-33.

Powell WJ., Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Am J Med. 1968; 44: 406-20.

Hoofnagle JH. Toward universal vaccination against hepatitis B virus. N Engl J Med 1989; 321: 1333-4.

Hoek B van. Clinical monitoring of 'autoimmune' chronic active hepatitis. Groningen: Proefschrift 1989.