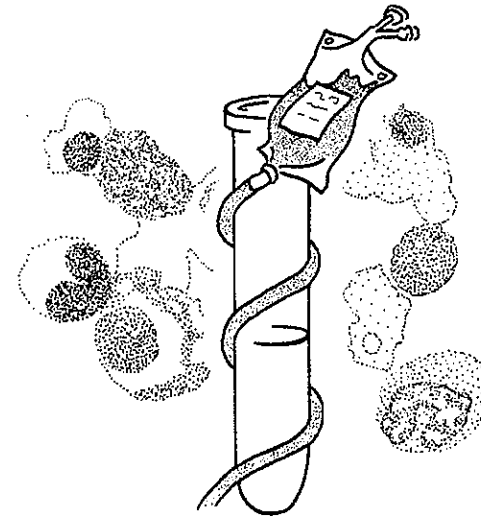
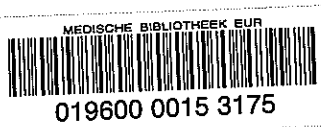


TUSSEN  
LABORATORIUM EN KLINIEK



P. Sonneveld



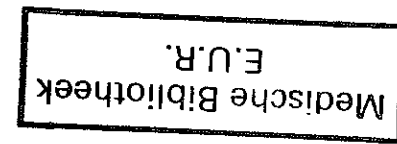
1999 Rede 005  
Eur

**TUSSEN LABORATORIUM EN KLINIEK**

**Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
bijzonder hoogleraar in de Hemato-Oncologische  
Farmacotherapie aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op**

**vrijdag 9 april 1999 door**

**dr. P. Sonneveld**



*Mijnheer de Rector Magnificus,*

*Leden van het Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel,*

*Zeer geachte toehoorders,*

Rotterdam is een stad waar praktische opvattingen het doorgaans winnen van ingewikkelde theoretische beschouwingen. Deze grote, internationaal georiënteerde havenstad heeft altijd onderdak geboden aan mensen met een ondernemende geest en met gevoel voor zaken. Toen mijn grootvader in 1914 als jongste machinist naar zee vertrok, vormde scheepvaart en handel met Nederlands-Indië de belangrijkste economische kurk waarop de stad dreef. De Nederlandse rederijen concurreerden vooral met elkaar in een wereld, die nog gedomineerd werd door koloniale mogendheden. Als gevolg van de tweede wereldoorlog veranderden de politieke machtsverhoudingen en daarmee de basis voor de Rotterdamse handelsbetrekkingen. In de jaren vijftig verviel het belang van de vaart op Indië en moest de scheepvaart nieuwe routes en markten verwerven. Met de erkenning dat cruisevaart in de plaats kwam van de postvaart naar Indië, nam de betekenis van de Rotterdamse rederijen af en ontwikkelde de stad zich vooral tot een doorvoerhaven. Echter, nog geen dertig jaar later stond de haven voor een nieuwe uitdaging toen het stukgoedvervoer plaats moest maken voor de bulk- en containerlading. Met grote inzet werd deze ontwikkeling aangepakt, waarbij het opnieuw is gelukt om een vooraanstaande rol te blijven spelen in deze competitieve sector. Hierbij zijn flexibiliteit, inzet en de tijdige toepassing van nieuwe technologieën van

doorslaggevende betekenis geweest. Deze toekomstgerichte visie heeft de leidende rol van de haven tot op heden gekenmerkt.

De ontwikkeling van de hematologie als specialisme en als afdeling van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam heeft treffende overeenkomsten met de vitaliteit van de Rotterdamse haven. Hoewel de hematologie nog maar een jong vak is, kent het een stormachtige ontwikkeling en hematologen hebben regelmatig de bakens verzet om opkomende nieuwe inzichten te implementeren in de patiëntenzorg.

Hemato-oncologische Farmacotherapie is het deel van de hematologie, dat zich bezig houdt met de ontwikkeling en toepassing van medicamenten en van nieuwe therapeutische concepten. Vanwege het innovatieve karakter zijn er weinig wetmatigheden en veel nieuwe vragen. Ik zal u schetsen voor welke uitdagingen wij ons thans geplaatst zien.

#### *De patiënt met een hematologische maligniteit*

Hematologische maligniteiten zoals acute myeloïde en lymfatische leukemie, de maligne lymfomen en het multipel myeloom, ook wel de ziekte van Kahler genoemd, zijn nieuwvormingen van het hematopoïetisch orgaan, het beenmerg. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door de ongecontroleerde groei van een monotone populatie van maligne cellen die afstammen van een benigne tegenhanger, terwijl gelijktijdig de normale hematopoïese wordt verdrongen.

De behandeling van patiënten met een hematologische maligniteit is een langdurig en intensief proces. Ziekten als acute leukemie, maligne lymfomen en het multipel myeloom presenteren zich meestal plotseling en zonder aankondiging. Voor de patiënt betekent het dat binnen enkele dagen

een harmonieus bestaan verandert in een nachtmerrie met een onzeker toekomstperspectief. Na een korte intensieve periode van diagnostische procedures dient een behandelingsplan te worden opgesteld en wordt de patiënt voorbereid op een therapie die vele maanden in beslag zal nemen en die vaak langdurige opnames in het ziekenhuis met zich meebrengt. Uitgebreide voorlichting over de ziekte en de behandeling en een schriftelijke afspraak over het behandelingstraject, het "Informed Consent" zijn een eerste stap, die nodig is voor het scheppen van onderling vertrouwen en het maken van afspraken tussen de patiënten, de medische en de verpleegkundige staf. Daarbij is het van groot belang dat de zorg voor de hematologische patiënt een constant hoge kwaliteit heeft. Het protocollair werken en behandelen draagt er toe bij dat toevalligheden worden vermeden en dat de potentieel gunstige effecten optimaal worden benut. Daarnaast biedt een vooraf vastgelegd en nauwgezet gevolgd behandelingsplan de patiënt een toekomstperspectief dat hem of haar in staat stelt de lange en moeilijke weg naar genezing af te leggen.

De behandeling van leukemie, lymfomen en multipel myeloom is met name gebaseerd op chemotherapie met een aanvullende rol voor radiotherapie. Chemotherapie wordt veelal toegediend in de vorm van combinaties van medicijnen (cytostatica). Na enkele dagen van chemotherapie heeft het lichaam 3 tot 4 weken nodig om te herstellen van de acute bijwerkingen. In deze periode kunnen veelvuldig complicaties optreden zoals koorts, infecties en bloedingen. Chemotherapiekuren moeten een aantal malen toegediend worden alvorens duidelijkheid ontstaat omtrent het effect op de ziekte. De respons-percentages variëren van ( 40 tot 80 procent, afhankelijk van de ziekte, de leeftijd en andere risicofactoren. Van de patiënten die een remissie bereiken, krijgt vervolgens globaal de helft een

recidief en de meeste van deze patiënten overlijden uiteindelijk aan de gevolgen van de ziekte. Deze cijfers geven aan dat bij elkaar genomen meer dan de helft van de patiënten onvoldoende reageert op chemotherapie, zodat de hematologische maligniteit bij hen uiteindelijk als refractair moet worden beschouwd. Het identificeren en determineren van de cellulaire, moleculaire en hormonale mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van klinische resistentie behoort tot de speerpunten van onderzoek in het Instituut Hematologie van de Erasmus Universiteit.

#### *Hoe ontstaat resistentie tegen chemotherapie ?*

Patiënten met een refractaire tumor dragen miljarden resistente cellen bij zich. Hoe ontwikkelen deze resistente cellen zich? De opvattingen hierover zijn de afgelopen decennia sterk aan veranderingen onderhevig geweest. Volgens de hypothese ontwikkeld door Goldie en Coldman ontstaat resistentie in een tumor door een mutatie in een enkele cel. Door selectie en een groeivoordeel prolifereert de cel en staat deze daardoor uiteindelijk aan de basis van een dominante en resistente tumorcel populatie. Deze selectie wordt vooral veroorzaakt tijdens en door de behandeling met chemotherapie.

Chemotherapeutische geneesmiddelen, ook wel cytostatica of oncolytica genoemd, hebben verschillende aangrijpingspunten in de cel. Sommige alkylerende middelen beschadigen het DNA, andere middelen verstoren metabole processen in de cel of genereren vrije zuurstofradicalen, die cellulaire organellen zoals de mitochondriën aantasten. Het uiteindelijke resultaat van deze interacties is een onherstelbare beschadiging van de cel, welke vervolgens een proces ingaat van gecontroleerde celdood, genaamd

apoptose. Het activeren van de apoptotische celdood is een ingewikkeld proces waarin verscheidene genen een rol hebben.

Kwaadaardige cellen zoals leukemische blasten beschikken over diverse afweermechanismen om de effecten van chemotherapie tegen te gaan. Vaak blijken deze cellen tegen meerdere chemotherapeutica gelijktijdig resistent te zijn, zoals oorspronkelijk door Ling is beschreven. Deze zogenaamde "Multidrug Resistentie" (MDR) wordt bijvoorbeeld veroorzaakt door expressie van een eiwit, "P-glycoproteïne" (Pgp) in de celmembraan, dat fungeert als een energie-afhankelijke pomp die chemotherapeutica uit de cel verwijdert. Acute myeloïde leukemiecellen vertonen vaak reeds bij diagnose expressie van Pgp, terwijl andere tumoren zoals het multipel myeloom Pgp ontwikkelen in de loop van de behandeling. Behandeling met een cytostaticum dat is geïsoleerd uit planten of schimmels, bijvoorbeeld Adriamycine, induceert expressie van Pgp en leidt tot een MDR fenotype dat is geassocieerd met refractaire ziekte tegen vele andere, niet verwante chemotherapeutica. Het is recent aangetoond door diverse onderzoekers, waaronder de Rotterdamse MDR groep, dat Pgp een ongunstige prognostische betekenis heeft voor het verkrijgen van een goede respons en langdurige overleving bij patiënten met acute myeloïde leukemie.

#### *Andere verklaringen voor therapie-resistentie*

Het is niet aannemelijk dat patiënten met leukemie of multipel myeloom alleen refractair worden vanwege de expressie van Pgp. Inmiddels zijn ook andere eiwitten gevonden die een rol spelen bij het transport en de inactivatie van oncolytica, zoals het Multidrug Resistance associated Protein (MRP, aangetoond bij diverse tumoren), Breast Cancer Resistance Protein

(BCRP, gevonden bij borstkanker) en Lung Resistance Protein (LRP, aanwezig bij longkanker, myeloom en leukemie). Sommige eiwitten behoren eveneens tot de ABC transporters en verplaatsen cytostatica over de celmembraan. LRP is een geheel ander molecuul, het vormt een onderdeel van het "Major Vault Protein", een complexe structuur die mogelijk betrokken is bij het cytoplasmatische transport van cytostatica. In Rotterdam bestaat thans een goedlopend onderzoeksprogramma naar de fysiologische eigenschappen van het "Major Vault Protein" en naar de betekenis hiervan voor geneesmiddelenresistentie. Dit programma is voor een belangrijk deel tot stand gekomen door het besluit om naast Pgp ook andere factoren te betrekken bij de moleculaire analyse van genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van therapie-resistentie.

Het lijkt geen toeval dat genen die cellen beschermen tegen de effecten van chemotherapie betrekkelijk vaak tot expressie komen in hematologische maligniteiten. Bij vele tumoren bestaan specifieke chromosomale translocaties waarbij een of meerdere genen van het ene chromosoom onder controle komen van genen op een ander chromosoom. Bij leukemieën met een gedeeltelijke of complete deletie van chromosoom 7 treedt een activatie van het resterende *mdr1* allel op, hetgeen mogelijk de zeer slechte respons op chemotherapie verklaart. Een goed onderzocht voorbeeld van een dergelijk proces is ook het follikelcentrumcel lymfoom, waar door de translocatie t(14;18) het anti-apoptose gen *bcl2* wordt geactiveerd, zodat deze cellen beter kunnen overleven tijdens chemotherapie. Bij het Burkitt lymfoom ontstaat door de typische translocatie t(8;14) een activatie van het proliferatie gen *c-myc*, waardoor de celdeling gestimuleerd wordt. Deze genactivaties zijn het gevolg van kenmerkende chromosomale translocaties waardoor genen die betrokken

zijn bij de regulatie van celgroei en celdood onder de invloed van andere, bijvoorbeeld promotorgenen komen. Ook andere genen kunnen ontregeld zijn, zoals het *Fas*-antigeen, dat normaliter betrokken is bij de geplande celdood van lymfocyten nadat deze hun hormonale of cytotoxische werking hebben vervuld. Bij refractaire maligne lymfomen en het multipel myeloom bestaat frequent een mutatie van het *Fas*-antigeen, waardoor de maligne cellen langer overleven en de normale prikkels tot celdood wel ontvangen, maar deze niet vertalen in een activatie van het apoptose proces. Het is duidelijk dat tumorcellen beschikken over een complexe genetische machinerie waardoor zij in staat zijn te delen en te overleven, zelfs indien zij worden blootgesteld aan oncolytica. Hoe de interacties tussen al deze genen verloopt is grotendeels onbekend. Wij bestuderen slechts een klein deel van dit proces. Voor een goed begrip van de factoren die een rol spelen zal het noodzakelijk zijn deze processen in de toekomst in samenhang te bestuderen.

#### *Behandeling van drug resistentie*

Het ontstaan en het beloop van klinische resistentie tegen chemotherapie is een grotendeels autonoom proces, waarvoor de arts weinig therapeutische mogelijkheden ter beschikking heeft. Op dit moment zijn er nauwelijks therapeutische opties om de gevolgen van specifieke, chromosomale en genetische afwijkingen te beïnvloeden. De experimentele technieken die hiervoor in ontwikkeling zijn zoals inspuiting met "antisense oligonucleotiden" of genterapie liggen veelal nog buiten het bereik van de clinicus. Welke mogelijkheden zijn wel beschikbaar?

Volgens de wetten van de radiobiologie is het mogelijk de effecten van bestraling te laten toenemen indien een hogere dosis wordt gegeven. Echter, dit geldt alleen voor weefsels die een zekere gevoeligheid hebben voor deze behandeling. Ongevoelige weefsels en tumoren vertonen dit verschijnsel niet. De gevolgtrekking hieruit is, dat het slechts zin heeft de dosis chemotherapie te verhogen indien men kan verwachten dat het therapieresultaat hierdoor verbetert. Een omslag van resistent naar gevoelig ligt niet voor de hand. In de hemato-oncologie heeft dit principe aan de basis gestaan van de ontwikkeling van de beenmergtransplantatie. Intensificatie van de chemotherapie, gekoppeld aan hematopoietische stamcel reinfusie is thans een gangbare behandeling bij patiënten met leukemie, myeloom of maligne lymfoom die met chemotherapie in remissie zijn gebracht. Dit behandelingsprincipe heeft slechts additionele waarde indien de patiënt behoort tot de categorie die met chemotherapie reeds een goede respons heeft getoond. Deze vorm van behandeling, autologe of allogene stamceltransplantatie, is thans toepasbaar tot de leeftijd van ongeveer 60 jaar en heeft een belangrijke plaats bij diverse behandelingen verworven. Echter, vanwege de leeftijdsrestricties komen veel patiënten hier niet voor in aanmerking. Het is bijvoorbeeld geen oplossing voor oudere patiënten met een moeilijk behandelbare hematologische maligniteit. Tot recent was het gewoonte deze mensen een palliatief beleid aan te bieden omdat intensievere behandeling immers tot een onaanvaardbare toxiciteit en sterfte zou leiden. De consequentie hiervan is dat bijvoorbeeld na 2 jaar nog slechts 10 procent van de oudere patiënten met acute leukemie in leven is. Deze situatie is maatschappelijk en sociaal niet langer acceptabel. Ook oudere patiënten opteren in toenemende mate voor een behandeling die kans biedt op genezing met behoud van een goede kwaliteit van leven.

Voor een curatieve behandeling van deze patiënten staan ons nog onvoldoende middelen ter beschikking. Voor sommige ziekten zoals het maligne lymfoom geldt dat de ouderen waarschijnlijk een zelfde kans hebben op genezing als jongere patiënten met standaard CHOP behandeling, maar dat zij deze therapie slecht verdragen en daarom vaak niet kunnen afmaken. Voor deze patiënten hebben wij ervoor gekozen om met hulpmiddelen te trachten deze therapie wel uitvoerbaar te maken. Op basis van resultaten uit verkennende onderzoeken voeren wij thans in een landelijke samenwerking een studie uit waarin onderzocht wordt of met behulp van "supportive care" deze patiënten in staat zijn om een intensieve behandeling beter te verdragen, zodat hun kans op genezing wordt vergroot. Het belang van dit programma wordt in brede kring erkend en deze studie wordt thans ondersteund door de overheid in de vorm van een Ontwikkelingsgeneeskunde project.

Een vernieuwende stap in de ontwikkeling van meer effectieve maar ook veilige therapie voor refractaire patiënten is de farmacologische modulatie van chemotherapie-resistentie. Welke mogelijkheden bestaan hiertoe?

Zoals ik boven reeds stelde, is Pgp een membraanpomp die tumorcellen in staat stelt allerlei substraten zoals oncolytica, die geen overeenkomsten in hun moleculaire structuur hebben, uit de cel te verwijderen voordat schade optreedt. Het blijkt mogelijk om in de reageerbuis de transportcapaciteit van Pgp te verzadigen met niet-cytotoxische middelen zoals Verapamil en Cyclosporine A. Een gecombineerde toediening van Verapamil met Adriamycine resulteert in toegenomen retentie van Adriamycine in de cel vanwege een tragere uitscheiding, hetgeen meer celdood tot gevolg heeft. Deze processen zijn

uitgebreid bestudeerd in cellijnen en tumorcellen van patiënten. Ik bewaar zeer goede herinneringen aan de pioniersgeest waarin ik in de jaren 80 samen met Kees Nooter onderzoek heb gedaan naar de mogelijkheid om op deze wijze resistentie te moduleren.

Het is voor een belangrijk deel de verdienste van de toen nog Rijswijkse TNO groep en later de afdelingen hematologie en oncologie in Rotterdam geweest, dat dit therapeutische concept in de kliniek is toegepast. In een aantal opeenvolgende studies is onderzocht of combinaties van cyclosporine met een chemotherapiekuur patiënten met refractaire leukemie of myeloom alsnog in remissie konden brengen. Over een periode van 6 jaar is gebleken dat deze therapie resulteert in twee belangrijke effecten. Ten eerste wordt de Pgp-positieve tumor cel meer gevoelig voor chemotherapie omdat deze de oncolytica langer vasthoudt. Ten tweede blijken de oncolytica trager te worden uitgescheiden door de lever en de nier, omdat in deze organen Pgp en vergelijkbare eiwitten betrokken zijn bij de eliminatie van geneesmiddelen uit het lichaam. De retentietijd van de farmaca in het lichaam neemt toe, en daarmee de effectiviteit maar ook de toxiciteit. Bij toepassing van dit principe in de kliniek is het nodig om bepaalde dosis-aanpassingen van de oncolytica aan te brengen zodat het farmacokinetische profiel niet significant verandert. In Rotterdam zijn binnen het verband van de EORTC en de HOVON internationale klinische trials geïnitieerd en gecoördineerd die in een prospectieve gerandomiseerde opzet het toegevoegde effect van resistentie-modulerende stoffen zoals cyclosporine en het analogon PSC 833 evalueren. Deze studies worden uitgevoerd bij oudere, nog onbehandelde patiënten met acute myeloïde leukemie of multipel myeloom, omdat bij deze groep Pgp expressie een significante rol speelt bij de slechte overleving. Het is de inzet van deze studies om door

middel van uitschakeling van functionele Pgp expressie de resultaten van de behandeling te verbeteren. De expertise van Rotterdam bij de analyse van humane tumorcellen heeft geresulteerd in de vestiging van het centrale referentie laboratorium waarheen monsters van patiënten uit vele landen verzonden worden voor Pgp analyse in het hematologisch laboratorium van de Erasmus Universiteit. Drie internationale studies met in totaal 1200 patiënten zullen de gegevens genereren die ons informeren over enerzijds de prognostische betekenis van Pgp en anderzijds de vraag of farmacologische modulatie resulteert in een verbetering van de overleving.

#### *Tussen laboratorium en kliniek*

Voor veel dokters bestaat er een grote afstand tussen de dagelijkse werkplek, de kliniek en het laboratorium, in het bijzonder het wetenschappelijk onderzoekslaboratorium. Volgens van Dale is *de kliniek* in de eerste plaats *geneeskundig onderricht gericht op en gepaard gaande met geneeskundige hulp aan patiënten, tevens praktisch geneeskundig onderricht aan het ziekbed*. De omschrijving van *het laboratorium* luidt *een werkvertrek voor empirisch-wetenschappelijk of technisch onderzoek en proefnemingen*. Laboratorium en kliniek vertegenwoordigen de drie doelstellingen van academische geneeskunde: onderwijs, onderzoek en patiëntenzorg. Het is de taak en het recht van de academisch werkzame specialist om deze drie functies waar mogelijk uit te oefenen.

Welke rol kan de wetenschappelijk geïnteresseerde klinisch specialist nog spelen in medisch onderzoek dat zich in steeds sterkere mate oriënteert op de moleculaire biologie? Het gevaar dreigt dat klinici zich hiervan



distancieren vanwege het complexe karakter van deze materie, de moleculaire taalbarriere en de grote afstand tussen fundamenteel onderzoek en kliniek. De analogie dringt zich op met de vraagstelling van Plato, hoe wij om moeten gaan met het onbekende. Plato heeft aangegeven dat om de dingen te leren kennen, men op zoek moet gaan naar de transcendente werkelijkheid en niet moet blijven steken in zintuiglijke verschijnselen. De vertaling naar de hematologie zou inhouden dat men moet aanvaarden dat er een bron is die voortdurend nieuwe kennis genereert, maar die tegelijkertijd ongreepbaar blijft en omgeven is met een mystiek bestaande uit voor de klinicus onbegrijpelijke handelingen. Aristoteles, leerling van Plato, heeft duidelijk gemaakt dat er ook een andere benadering mogelijk is. Wetenschap betreft de zaken zoals ze zijn en niet anders kunnen zijn. Impliciet hieraan is de beschouwende intelligentie die onze leidraad is in het onderzoeken van alle factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van opvattingen en die bepalend is voor de doorslaggevende rol van de observatie. Ook voor de hematologie geldt thans dat wij ons moeten afvragen welke opstelling de klinicus moet innemen ter zake van de zich snel ontwikkelende inzichten in de ontstaanswijze van ziekten. Ogenscheinlijk lijkt er een schisma te ontstaan tussen het onderzoek dat vooral is gericht op het ontstaan van hematologische maligniteiten en de klinicus die geïnteresseerd is in de ontwikkeling van nieuwe mogelijkheden tot behandeling. Als we ervan mogen uitgaan dat de visie van Aristoteles nog steeds rechtsgeldigheid bezit, dan heeft de hematoloog belang bij een actieve participatie in het onderzoek naar de moleculaire etiologie van hematologische maligniteiten vanwege de mogelijkheden die deze kennis biedt voor het ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategie(n). Alleen de klinicus die de drie academische taken naast elkaar uitoefent heeft het brede overzicht dat noodzakelijk is voor het

genereren van relevante onderzoeksvraagstellingen. Laat mij dit illustreren aan de hand van het volgende: vanaf de tijd van Virchow is de diagnostische en etiologische definitie van deze ziekten gebaseerd op de microscopische beschrijving van beenmergpreparaten. Thans is dit niet meer het geval. Er is een heuse wetenschappelijke revolutie gaande. Een goed voorbeeld van de veranderende inzichten wordt gevonden in de acute promyelocyten leukemie, M3 volgens de morfologische FAB classificatie. Sinds kort weten wij dat bij deze vorm van leukemie een typische chromosomale translocatie, t(15;17), ertoe leidt dat de receptor voor retinoïnezuur (Vitamine A) in de leukemische cellen verandert waardoor de cellen onvoldoende uitrijpen. Ook treden als gevolg van plasminogeen-activatie door annexine oncontroleerbare bloedingen op. Toediening van farmacologische doseringen All-*trans*-retinoïnezuur zet de leukemie cellen aan tot differentiatie en vermindert tevens de bloedingsrisico's. Bij deze vorm van acute leukemie is het dus mogelijk gebleken om op basis van een goed omschreven moleculair defect een hierop aangepaste behandeling te vinden. Hierdoor is de genezingskans van deze patiënten significant verbeterd. Bovendien blijkt het mogelijk om met de "polymerase kettingreactie" techniek kleine aantallen cellen met de t(15;17) afwijking op te sporen. Hierdoor is het routine geworden om patiënten met een minimale tumorlast na de standaard behandeling op te sporen en deze aanvullend te behandelen teneinde een recidief te voorkomen.

Het verhaal van de promyelocyten leukemie is een goed voorbeeld van de veranderende paradigma's in het medisch-wetenschappelijk denken in de hematologie. Het is niet meer vanzelfsprekend dat uitsluitend de klinicus centraal staat in de besluitvorming rondom diagnose en behandeling. Een frequente en intensieve interactie tussen kliniek en

laboratorium is in de hematologie een voorwaarde om verantwoorde diagnostiek en follow-up te kunnen doen. Omdat deze interactie zijn waarde heeft bewezen, ontstaat een toenemende en vanzelfsprekende behoefte aan translationeel onderzoek, dat erop is gericht om behandelingen te ontwikkelen die aangrijpen op een goed gedefinieerd functioneel defect in de tumorcellen. Het spreekt vanzelf dat een dergelijke gerichte inspanning uitsluitend kan slagen, indien de voorwaarden aanwezig zijn waaronder onderzoekers in het laboratorium en klinici nauw kunnen samenwerken. Academische ziekenhuizen dienen de voorwaarden te genereren voor deze vorm van onderzoek, door het bevorderen van korte lijnen tussen laboratorium en kliniek, het aanmoedigen van klinisch onderzoek met een biologische onderbouwing en het verlenen van onderzoeksverlof. In het academisch ziekenhuis is het een vereiste dat klinici participeren in de research van chemici en moleculair-biologen en niet terugdeinzen voor de vaktechnische taalbarriere. Het zal nodig zijn een structurele plaats in te bouwen voor hematologen in opleiding om kennis te maken met het translationeel laboratorium onderzoek, zodat zij later in staat zullen zijn de complexe pathogenese van hematologische maligniteiten te begrijpen. Ik pleit ervoor om de witte jas van het ziekenhuis eens een tijdje te verruilen voor de laboratoriumjas. De ervaring verkregen in het onderzoek zal vervolgens ook resulteren in de behoefte om diagnostiek en behandeling op een systematische, bijna wetenschappelijke manier te benaderen.

Een volgende essentiële stap is het protocollair uitwerken van nieuwe therapeutische concepten in de hematologische kliniek, waarbij in nauw overleg met de statisticus en andere betrokkenen een studieprotocol wordt gemaakt en toegepast. Het is immers noodzakelijk om de waarde van nieuwe therapeutische concepten prospectief te testen. Deze benadering heeft

bovendien een toegevoegde waarde voor de individuele patiënt, aangezien alle aspecten van zijn ziekte en zijn behandeling zorgvuldig geregistreerd worden, hetgeen bijdraagt tot het voorkomen van vermijdbare risico's en complicaties. Frequentie monitoring en begeleiding waarborgen dat de hematologische patiënt een optimale zorg ontvangt en dat meer dan gemiddelde aandacht bestaat voor de individuele problemen en behoeften.

De bewustwording van de voordelen van een dergelijke aanpak zou reeds tijdens de medische studie moeten beginnen. Gedurende de afgelopen jaren heb ik ervaren dat medisch studenten grote behoefte hebben aan goed gestructureerd keuze-onderwijs en keuze-onderzoek, waarbij zowel klinische aspecten als onderzoeksvraagstellingen aan de orde komen. De afdeling hematologie heeft de afgelopen jaren veel geïnvesteerd in het keuze-onderwijs om tegemoet te komen aan de wens van gemotiveerde studenten om onderwijs te krijgen waar de samenhang tussen basiskennis en klinische problemen bijzondere aandacht heeft. Het is onze verwachting en ervaring dat deze aanpak jonge mensen een nieuw inzicht biedt in de vertaling van de intensieve kennisopbouw in de eerste jaren van hun studie naar klinische toepassingen. Inmiddels is gebleken dat het duidelijk maken van deze samenhang studenten motiveert en stimuleert tot het verrichten van wetenschappelijke onderzoek.

In het goed geoutilleerde laboratorium op de dertiende etage van de Medische Faculteit heeft het Instituut Hematologie de beschikking over een faciliteit waarin ook in de toekomst het onderzoek naar de ontstaanswijze van leukemie, het stamcel- en beenmergtransplantatieonderzoek en het resistentieonderzoek kan plaatsvinden. Daarnaast is het mogelijk om de moleculaire diagnostiek van hematologische maligniteiten uit te voeren samen met de overige HOVON centra. De frequente interacties tussen

AIO's, projectleiders en klinici in het laboratorium, ondermeer tijdens werkbesprekingen, refereravonden en seminars vormen de context waarin klinische vraagstellingen kunnen worden geïntegreerd in het lopende of nieuw op te starten onderzoek.

#### *Het klinisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland*

Het klinische wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de hematologie en de hemato-oncologie is in Nederland goed georganiseerd. In het samenwerkingsverband van de hematologie-afdelingen van academische ziekenhuizen en perifere ziekenhuizen, genaamd HOVON, blijkt het nu reeds 12 jaar mogelijk om grootschalige klinische trials te organiseren en ook binnen de gestelde tijd uit te voeren. Deze gezamenlijke aanpak heeft een aantal succesvolle studies opgeleverd, waarvan de resultaten in zeer vooraanstaande tijdschriften zijn gepubliceerd. Ook de overheid ziet de waarde van deze, voor Nederland unieke, samenwerking getuige de diverse Ontwikkelingsgeneeskunde studies die door HOVON zijn of worden uitgevoerd. Met name op het gebied van therapieontwikkeling kunnen door HOVON belangrijke vragen worden beantwoord die bepalend zijn voor de waarde van een medicament of van een therapeutisch concept.

Het concept van intensieve chemo- en radiotherapie gevolgd door autologe of allogene stamceltransplantatie is geleidelijk ontwikkeld voor hematologische maligniteiten zoals acute leukemie en, meer recent, het multipel myeloom. Deze laatste ziekte heeft jarenlang in Nederland gegolden als een ouderdomsziekte, waarvoor slechts palliatieve behandeling geïndiceerd was. De patiënten met deze slopende ziekte hadden tot voor kort een gemiddelde levensverwachting van slechts 30 maanden. Vanuit

Rotterdam nemen wij sinds 5 jaar deel aan een internationaal forum over de moleculaire achtergronden van het multipel myeloom en de mogelijke waarde van nieuwe therapeutische concepten zoals immunotherapie en stamceltransplantatie. Deze "International Myeloma Foundation" heeft vooraanstaande onderzoekers in de wereld bij elkaar gebracht en draagt bij aan een goed gestructureerde uitwisseling van informatie door middel van frequente symposia. Telkens blijkt de behoefte om degelijk klinisch prospectief, vergelijkend onderzoek te doen naar de waarde van intensieve therapie en andere concepten om de slechte resultaten bij deze ziekte te verbeteren.

HOVON is een organisatie met de infrastructuur en de deskundigheid om dergelijke relevante vraagstellingen te onderzoeken. Samen met dr. H.M. Lokhorst van de afdeling hematologie van het Academische Ziekenhuis te Utrecht hebben wij het initiatief genomen om de geldende behandelingsprincipes bij deze ziekte te heroverwegen. Als eerste stap was het belangrijk om te onderzoeken of jongere patiënten met een multipel myeloom een betere behandeling kan worden geboden dan conventionele chemotherapie. Daarbij stond de vraag voorop of intensieve chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie bij jongere patiënten met een agressief multipel myeloom leidt tot een betere overleving. Hiertoe is een gerandomiseerde studie ontworpen waar in 3 jaar 350 patiënten zijn geïnccludeerd ondermeer door een zeer goede participatie van alle grote Nederlandse ziekenhuizen. Op basis van de voorlopige resultaten is aangetoond dat de levensverwachting van patiënten die worden aangemeld voor deze studie en die de daarbij behorende behandeling ondergaan, tenminste verdubbeld is. Deze klinische studie is tevens een goed voorbeeld van samenwerking tussen kliniek en laboratorium. Teneinde meer inzicht te

krijgen in de achterliggende factoren die bepalen of een patiënt voordeel heeft van een eventuele stamceltransplantatie, wordt prospectief onderzocht wat de prognostische betekenis is van chromosomale afwijkingen en van de expressie van anti-apoptose genen. De bepaling van deze biologische ziekteparameters vindt plaats in samenwerking met de afdeling klinische genetica en in ons eigen laboratorium. In een landelijk gecoördineerde inventarisatie wordt tevens met moleculaire technieken onderzocht tot welk niveau de "residuele tumorload" met intensieve therapie kan worden verlaagd. Voor dit doel worden geldende criteria voor klinische en morfologische remissies vergeleken met een moleculaire analyse naar minimale residuele ziekte door middel van het immuunglobuline generschikkingsonderzoek. Ook de aanwezigheid en expressie van diverse resistentie-genen wordt bij deze myeloom patiënten prospectief geëvalueerd. Tenslotte vormt deze studiepopulatie een goede gelegenheid om ook de kwaliteit van leven na deze intensieve behandeling te onderzoeken en de economische aspecten te berekenen. Beide onderdelen worden op uitstekende wijze uitgevoerd door Ivon Buyt van het Institute for Medical Technology Assessment.

#### *De verdere ontwikkeling van de Farmacotherapie*

Carl Popper heeft ons erop attent gemaakt, dat onderzoekers meestal geneigd zijn zich lange tijd vast te klampen aan de concepten die passen binnen hun eigen opvattingen en die gedicteerd worden door de heersende paradigma's. Op deze wijze gebruiken wetenschappers hun energie om te bewijzen dat een nieuw idee of gegeven onjuist is, in plaats van nieuwe vragen en concepten te genereren. Uiteindelijk verliezen zij hierdoor de aansluiting met de nieuwe ontwikkelingen en inzichten. Binnen de medisch-

wetenschappelijke wereld kan zo'n situatie soms ook te lang blijven bestaan zonder dat wij hierop worden afgerekend, hetgeen ons en onze patiënten niet ten goede komt. De revolutionaire ontwikkelingen in de moleculaire biologie hebben echter de opvattingen over pathogenese en etiologie van hematologische ziektebeelden voorgoed veranderd. Ook voor de behandeling van deze ziekten zal deze ontwikkeling belangrijke gevolgen hebben.

De behandeling van de patiënt met een hematologische maligniteit is tot op heden gebaseerd op chemotherapie en bestraling. Gedurende lange tijd is de keuze van oncolytica beperkt geweest en kon uitsluitend door middel van veranderingen in dosis of schema worden geprobeerd de resultaten van therapie te verbeteren. Meer recent zijn nieuwe oncolytica ontwikkeld zoals de taxanen en topo-isomerase remmers, welke echter weinig effectief zijn bij leukemie en lymfomen. In de hematologie heeft de identificatie en productie van recombinant groeifactoren een enorme ontwikkeling teweeggebracht bij de supportieve care en de stamceltransplantatie. Het valt te verwachten dat op afzienbare termijn nieuwe anti-tumor middelen beschikbaar komen die zijn gebaseerd op goed onderzocht aangrijpingspunten in de cel. Hiertoe behoren de telomerase-remmers, angiogenese-remmers, middelen die de intracellulaire signaaltransductie beïnvloeden en receptor tyrosine-kinase remmende stoffen. Al deze oncolytica grijpen aan op processen in de cel die betrokken zijn bij proliferatie en celgroei.

Het is waarschijnlijk dat de inzichten op het gebied van de moleculaire pathogenese in de komende jaren verder zullen worden vertaald in nieuwe therapie-concepten. Immers, het wordt mogelijk om de expressie van bepaalde ontspoorde genen te reguleren of antagonistische genen te stimuleren. Deze benadering wordt uitgevoerd door anti-sense

oligonucleotiden te synthetiseren, die complementair zijn aan specifieke nucleïnezuur volgorden van een bepaald gen. Alleen cellen die dit gen bezitten worden hierdoor afgebroken. Sommige tumoren hebben specifieke receptoren in de cel die geactiveerd of geblokkeerd kunnen worden. Een voorbeeld is de somatostatine receptor bij maligne lymfomen. Vrijwel alle hematologische maligniteiten hebben kenmerkende cluster antigenen die specifiek zijn voor differentiatiestadium en functie. Het blijkt mogelijk om met behulp van antilichamen gericht tegen deze differentiatie-antigenen bepaalde leukemie of lymfoom cellen selectief uit te schakelen. Recent zijn studies gestart met anti-CD33 bij leukemie en anti-CD20 bij lymfomen.

Gebaseerd op eiwit technologie kunnen zogenaamde "smart drugs" worden ontworpen die interacties aangaan met fusie-eiwitten, die als gevolg van chromosomale translocaties zijn ontstaan. De recent beschikbaar gekomen DNA-chip technologie zal naar verwachting deze ontwikkeling versnellen. Ik voorzie dat in de komende jaren een verschuiving zal plaatsvinden van traditionele behandelingen met oncolytics naar tumor-specifieke en patiënt-specifieke "design drugs". Het spectrum van toxiciteit wordt hierdoor naar verwachting kleiner en patiënten zullen de behandelingen beter kunnen verdragen. De hematologische maligniteiten zullen hiervoor het onderzoeksveld bij uitstek vormen, omdat sommige reeds moleculair gekarakteriseerd zijn.

#### *Rotterdam*

De Rotterdamse ondernemersgeest heeft zich niet alleen gericht op geldverdiene. Er bestaat een lange filantropische traditie, die blijkt uit ondersteuning van het maatschappelijke en culturele leven. Ook de ontwikkeling van de hematologie en oncologie heeft kunnen rekenen op

belangrijke bijdragen, getuige de stichting van het Nefkens gebouw en substantiele ondersteuning van enkele onderzoeksprojecten binnen onze afdeling. Persoonlijk heb ik altijd grote bewondering gehad voor de wijze waarop de industrie, de handel en de zeevaart in deze stad zich hebben aangepast aan de eisen die werden gesteld teneinde te kunnen overleven in een competitieve wereld. Door deze opstelling hoefde Rotterdam zich niet alleen maar aan te passen aan anderen, nee, het kon ook het voortouw nemen.

Zoals Popper reeds aangaf, kan een individuele wetenschapper zichzelf alleen maar benadelen door vast te houden aan bestaande concepten terwijl zich nieuwe aandienen. Het is belangrijk een open oog te houden voor alles wat om ons heen gebeurt, zodat wij nieuwe vindingen op tijd op kunnen pakken en geen onnodig verzet plegen tegen nieuwe waarheden. Dat gold voor Aristoteles, het gold voor de Rotterdamse haven, voor de hematologie, het geldt ook voor ons, onderzoekers en behandelaars. Wij hebben te maken met snel veranderende omstandigheden, met een vak waarin de ontwikkelingen slechts met moeite kunnen worden bijgehouden. Recombinant DNA technologie, nieuwe vormen van informatievoorziening en wereldwijde competitie hebben de hematologie essentieel veranderd. Het is overigens mijn overtuiging dat dit niet alleen voor de hematologie geldt, maar voor de gehele interne geneeskunde. In een steeds hoger tempo komen gegevens beschikbaar die tot nieuwe inzichten leiden over de ontstaanswijze van ziekten. Het is de verantwoordelijkheid van de academisch werkzame klinicus om hierin inzicht te verkrijgen omdat hij als enige het overzicht heeft om nieuwe inzichten te vertalen in nieuwe concepten rond diagnostiek en therapie. De in dit verband vaker geciteerde Querido heeft dit concept voor ogen gestaan en het is essentieel voor academisch werkzame

specialisten om dit te vertalen in hun handelen. Hiermee vernieuwen wij onszelf en kunnen wij de nieuwe uitdagingen van onderzoek en onderwijs tegemoet treden.

*Tenslotte,*

Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam dank ik voor mijn benoeming. Het vertrouwen dat u in mij heeft gesteld zal ik waarmaken voor zover dit in mijn vermogen ligt.

*Dames en Heren hoogleraren van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen,*

Hematologie is een jong en zich snel ontwikkelend vak, waarin een goede patiëntenzorg sterk afhankelijk is van een goed laboratorium. Het Instituut Hematologie is onderdeel van de onderzoeksschool "Molecular Medicine" en staat internationaal hoog aangeschreven. Het klinisch georiënteerd laboratoriumonderzoek heeft daarin terecht een plaats naast het basale wetenschappelijk onderzoek. Het is duidelijk dat deze twee niet zonder elkaar kunnen en mogen bestaan. Immers, in het komende decennium zullen de inzichten omtrent het ontstaan van hematologische maligniteiten ingrijpend veranderen en dit zal doorwerken in het beschikbaar komen van tumor-specifieke geneesmiddelen. Ons instituut participeert ten volle in deze ontwikkelingen en beoogt dit te blijven doen. Helaas zijn de verschillende klinische afdelingen nog verspreid over Rotterdam. De gedwongen spreiding

van verpleegafdelingen, medische staf en overige betrokkenen betekent al jaren een ernstige belemmering voor het handhaven van een constante, hoge kwaliteit van zorg en klinisch wetenschappelijk onderzoek. Het lijkt onmogelijk om nog eens vele jaren in deze situatie de topreferentiezorg uit te oefenen. Ik pleit hier nogmaals voor een spoedige ruimtelijke integratie van de afdeling hematologie. De oprichting van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam illustreert de behoefte aan een dergelijke functionele en ruimtelijke integratie van de laboratoria en van alle klinische afdelingen.

De ontwikkeling van de hematologie verloopt stormachtig. De hooggeleerde Löwenberg heeft hieraan een grote bijdrage geleverd. Beste Bob, twintig jaar na onze eerste kennismaking beschouw ik het nog immer als een voorrecht om met je te werken. Jouw opstelling in het AZR is in belangrijke mate gebaseerd op het inzicht dat onze patiënten en wij baat hebben bij het leveren van kwalitatief hoogwaardige zorg die een uniek en vernieuwend karakter heeft. Graag wil ik ook mijn grote waardering uitspreken voor de hooggeleerde van Bekkum, die mij enthousiast gemaakt heeft voor wetenschappelijk onderzoek en van wie ik heb geleerd dat volhouden niet het zelfde is als vasthouden.

*Dames en Heren leden van de vakgroep Interne Geneeskunde,*

Vele mensen hebben tot mijn vorming als wetenschapper en arts bijgedragen. Reeds tijdens mijn coschappen heeft de hooggeleerde Birkenhäger mijn hart geopend voor de interne geneeskunde, een vak waarin nieuwsgierigheid een goede eigenschap is. De hooggeleerde Schalekamp, dr. G.J. Wenting en de hooggeleerde Abels dank ik voor hun stimulerende invloed en voor de opleiding die zij mij hebben gegeven.

De steeds verdergaande complexiteit en specialisatie hebben ertoe geleid dat niemand meer de interne geneeskunde in zijn volle omvang kan uitoefenen. Voor mij is het vanzelfsprekend dat onze gemeenschappelijke achtergrond garant staat voor een intensieve en vruchtbare samenwerking tussen de hematologie, andere superspecialismen en de interne geneeskunde.

*Dames en Heren medewerkers van het Instituut Hematologie EUR en de afdelingen Hematologie op de locaties Dijkzigt en Daniel den Hoed,*

Het is een voorrecht te mogen samenwerken met collega's die ambitie en visie hebben. De sfeer op de afdelingen en in de laboratoria is in de afgelopen jaren uitstekend geweest en de dagelijkse interacties dragen bij tot ieders betrokkenheid. Graag wil ik hier noemen Dr. Erik Wiemer, die veel heeft gedaan voor de opbouw van een gedegen wetenschappelijk programma van onze MDR groep. Erik, ik hoop nog lang met je samen te mogen werken.

Collegae hematologen, junior-hematologen en assistenten, met de integratie van de beide afdelingen Hematologie zijn wij een grote club geworden. Het is een genoegen om dagelijks te merken dat wij ondanks de twee locaties steeds meer als eenheid functioneren. Ik zie het als een uitdaging om deze gezamenlijke activiteiten met ieder van u verder uit te bouwen. Immers, individuele aspiraties komen het best van de grond in een omgeving waar goede afspraken bestaan omtrent alle aspecten van patiëntenzorg, onderwijs en wetenschap.

Ook wil ik mijn erkenning uitspreken voor collegae hematologen, statistici, datamanagers en alle anderen die in Nederland en daarbuiten de uitvoering van klinische studies mogelijk maken.

*Dames en Heren verpleegkundigen en researchverpleegkundigen,*

Uw taak op de hematologische intensive care afdelingen gaat veel verder dan alleen de zorg voor de patiënten. Het klinisch wetenschappelijk onderzoek zou niet mogelijk zijn zonder uw zeer gewaardeerde inbreng en deskundigheid. De opbouw van een team van toegewijde research verpleegkundigen heeft ertoe bijgedragen dat de afdeling thans in staat is om op hoog niveau klinisch protocollair onderzoek uit te voeren.

Uit u allen wil ik Paula Schuijff noemen die mij indertijd als student-verpleeghulp heeft zien komen. Zij heeft temidden van het menselijk leed van de patiënten altijd haar humor behouden en op haar eigen bijzondere wijze de afdeling geleid. Dit draagt zeker bij aan de uitstekende zorg op de nieuwe afdeling 5 Zuid.

Mijn ouders hebben mijn ontplooiing altijd gestimuleerd. Nu ik met mijn eigen kinderen hetzelfde pad volg, besef ik hoe belangrijk de steun en aandacht van ouders is. Mijn moeder leeft niet meer, zij zou deze dag bijzonder hebben gewaardeerd. Mijn vader is door haar ziekte sterk in de medische wereld geïnteresseerd geraakt en volgt de ontwikkelingen op de voet.

Mijn persoonlijk leven is in de afgelopen jaren ingrijpend veranderd. Er is een lange periode geweest waarin Marijke en ik allebei een persoonlijke en professionele ontwikkeling hebben kunnen doormaken. Ook al zijn onze wegen gescheiden, onze ervaringen en onze kinderen zullen daar getuige van zijn.

Voor wie dacht dat mijn grote vreugde in dit leven de hematologie betreft, die hebben gelijk en ongelijk. Hematologie is een vak en een hobby.

Mijn zoons Jorg, Olaf en Maarten zijn mijn bestaan en mijn toekomst. Jullie stemmen te horen in huis, je te zien opgroeien en je weg te zien vinden, is het belangrijkste gegeven in mijn bestaan. Jullie geven in duidelijke termen aan dat ik, professor of niet, vooral jullie vader ben en zo voel ik het ook.

Christine, jij hebt dit verhaal zien ontstaan. Het heeft een wat minder cryptische titel gekregen, omdat het goed is duidelijk te zijn. Gelukkig kan ik samen met jou de eeuwige tegenwoordige tijd beleven.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

A. Hoynck van Papendrecht: De zeilvloot van Willem Ruys Jan Danielszoon en de Rotterdamsche Lloyd. Uitgave N.V. Rotterdamsche Lloyd, 1933.

Th. S. Kuhn: The structure of scientific revolutions. University of Chicago Press, 1962.

K. R. Popper: The logic of scientific discovery. Hutchinson, 1959.

J.H. Goldie & A.J. Coldman: Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. Cancer Treatment Reports 67, 923, 1983.

R.L. Juliano & V. Ling: A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. Biochimica Biophysica Acta 455, 152-162, 1976.

R.M. Ransohoff: Clinical implications of basic research; Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. New England Journal of Medicine 338, 616-620, 1998.

P. Sonneveld, B. G. M. Durie, H. M. Lokhorst, J. P. Marie, G. Solbu, S. Suci, R. Zittoun, B. Löwenberg & K. Nooter: Reversal of multidrug resistant multiple myeloma by cyclosporin. The Lancet 340, 255-259, 1992.

R. Bataille & J-L. Harousseau: Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine 336, 1657-1664, 1997.

H. G. P. Raaijmakers, M. A. I. Izquierdo, H. M. Lokhorst, C. de Leeuw, J. A. M. Belien, A. C. Bloem, A. W. Dekker, R. J. Scheper & P. Sonneveld: Lung-Resistance-related Protein expression is a negative predictive factor for response to conventional low but not to intensified dose alkylating chemotherapy in multiple myeloma. Blood 91, 1029-1036, 1998.

P. Sonneveld, M. de Ridder, H. van der Lelie, K. Nieuwenhuis, H. M. Schouten, A. H. Mulder, I. van Reijswoud, W. Hop & B. Löwenberg:



Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 13, 2530-2539, 1995.

P. Sonneveld & E. Wiemer: Inhibitors of multidrug resistance. *Current Opinion in Oncology* 9, 543-548, 1997.

F. Grignani, M. Fagioli, M. Alvalay & others: Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. *Blood* 83, 10-25, 1994.

C. Nooteboom: *De omweg naar Santiago*, Atlas uitgeverij, Amsterdam, 1992.

Van Dale: *Groot woordenboek der Nederlandse taal*. Martinus Nijhoff, 's Gravenhage, 1976.

Aristoteles: *Ethica*, vertaald door C. Pannier en J. Verhaeghe. Historische Uitgeverij, 1998.