



“BETER LAAT DAN NOOIT”

ROBERT A. DE MAN

“BETER LAAT DAN NOOIT”

**OVER DE NOODZAAK TOT IMPLEMENTATIE VAN ANTIVIRALE THERAPIE
BIJ CHRONISCHE VIRALE HEPATITIS B EN C**

Oplage 500
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN/EAN 978-94-914-6238-2

© Robert A. de Man, oratiereeks Erasmus MC
16 september 2016

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

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

“BETER LAAT DAN NOOIT”

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Hepatologie in het bijzonder de relatie
tussen primaire levertumoren en virale hepatitis
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 16 september 2016

door

ROBERT A. DE MAN

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit,
Hoogleraren, collegae, dames en heren studenten,
Lieve familie, vrienden en overige toehoorders,*

Inleiding

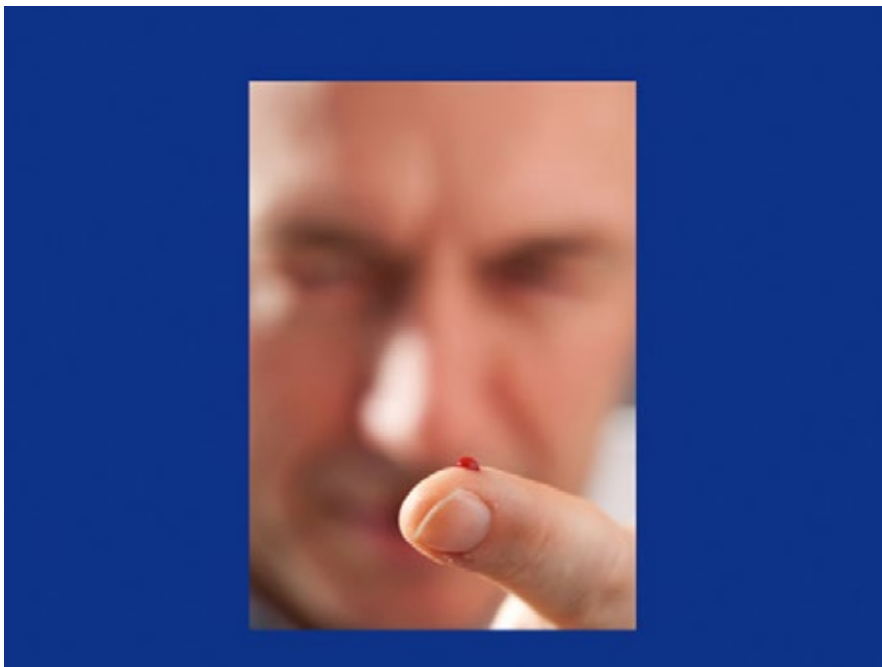
Welkom in deze prachtige aula van de Erasmus Universiteit. Deze aula is misschien uw eerste kennismaking met onze universiteit, het was in ieder geval ook de mijne toen ik hier mijn studie begon. Tijdens mijn studie economie werden in deze zaal namelijk de colleges statistiek gegeven door professor Wim Begeer tevens directeur-generaal van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Ik was zeer onder de indruk: zowel van de kwaliteiten van de docent als van de overgang van een beschermd klaslokaal op het Caland Lyceum naar deze imponerende zaal en universiteit.

Statistiek gaat over groepen en het beschrijven en analyseren van variatie. De rol van de arts gaat veel meer over het belang van de individuele patiënt, de eed van Hippocrates zegt immers dat we als artsen “ het belang van de patiënt voorop stellen en zijn opvattingen eerbiedigen” terwijl we als individuele arts tegelijkertijd aandacht hebben voor de maatschappelijke aspecten van de gezondheidszorg. De eed zegt daarover: “de verantwoordelijkheid voor de samenleving en het bevorderen van de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de gezondheidszorg.” U hoort hierin individuele gezondheidszorg bij patiënten, maar ook de toegankelijkheid van de gezondheidszorg verbeteren iets wat vaak over groepen gaat en daarmee ten minste deels in het domein van de publieke gezondheidszorg valt.

In mijn oratie wil ik samen met u proberen deze thema's uit te diepen met de vraag: *wanneer en hoe moet een individuele arts in actie komen, als er baanbrekende therapeutische ontwikkelingen voor groepen patiënten in zijn vak zijn?*

Kennismaking met Koos

Mijn leeropdracht omvat de leer der leverziekten, in het bijzonder, de relatie tussen levertumoren en virale hepatitis. Maar wat weten we eigenlijk van die relatie? Immers, als we die relatie kennen of tenminste beter begrijpen kunnen we het probleem ook oplossen, mits we een krachtige interventie, zoals een geneesmiddel of operatie, beschikbaar hebben. Bij uitstek geldt hier de titel van mijn oratie “Beter laat dan nooit”.



Figuur 1: Recent prikaccident bij onze patiënt Koos.

Ik stel u in figuur 1 voor aan Koos, die zich zojuist weer geprikt heeft aan een vuile naald: we noemen dat een prikaccident. Waarom Koos? juist omdat zijn verhaal zo illustratief is. Hij is bij de huisarts bekend met suikerziekte, maar is verder nooit ziek geweest. Hij presenteerde zich op mijn spreekuur met een dikker wordende buik, in dit geval niet van gezondheid of welvaart, gerelateerd aan overmatige calorie-inname, maar omdat er vocht in zijn buik zat. Verder onderzoek toonde al snel aan dat hij een ernstige leverbeschadiging had: levercirrose. Daardoor stroomde het bloed moeilijker

door de bloedvaten van de lever, hij had een verhoging van de portale druk met vocht in de buik. Bij afbeeldend onderzoek van de lever met echo en CT-scan bleek dat de plotselinge achteruitgang van zijn conditie verklaard werd door het feit dat zijn leverziekte gecompliceerd werd door leverkanker, een levercelcarcinoom. De oorzaak van zijn levercirrose was niet alcohol zoals u misschien denkt, maar een chronische virusinfectie: hepatitis C, waarschijnlijk opgelopen bij een van de vele prikaccidenten tijdens zijn werk in militaire dienst als hospik. Na stagering en bespreking in onze multidisciplinaire tumorwerkgroep heeft de interventieradioloog de tumor behandeld met lokale warmtetherapie middels RFA. Vervolgens heeft Koos succesvol een levertransplantatie ondergaan en is daarna antiviraal behandeld voor zijn hepatitis C. Hij maakt het inmiddels enkele jaren na transplantatie goed, zonder aanwijzingen voor terugkeer van de ziekte.

Het was op het nippertje voor Koos: “Beter laat dan nooit”.

Achteraf gezien wist hij al 15 jaar dat hij hepatitis C had. Hij was ook wel eens bij de specialist geweest, maar toen viel de schade nog mee en kwam hij, volgens de toen geldende inzichten, niet voor behandeling in aanmerking. Koos is een no-nonsense Rotterdamse man: “Waarom zou je naar de dokter teruggaan als hij toch niets doet?” Wat deze dokter gewild had, was controle ten minste twee keer per jaar op de achteruitgang van zijn ziekte, ingrijpen met antivirale therapie en anticiperen op de complicaties van een chronische leverziekte. Nu we Koos weer zagen, had hij eigenlijk in stilte alle complicaties van een chronische leverziekte ontwikkeld. U voelt wel: dat is niet goed, dat wringt, dat moet anders. Dat moet anders vanuit patiëntenperspectief en anders vanuit het perspectief van de arts.

Kijken we meer vanuit een maatschappelijk perspectief in een zorgdiagram naar deze ziekte: dan kunnen we zeggen, dat deze afloop eigenlijk uitzonderlijk is geweest. We hebben namelijk hoog complexe zorg bij een strenge geselecteerde populatie voor transplantatie toegepast bij een frequent voorkomende ziekte. Er zijn veel redenen waarom het behandelplan van Koos had kunnen mislukken. Voorbeelden hiervan zijn:

- te veel tumor op het moment van presentatie;
- achteruitgang van zijn leverziekte tijdens zijn tijd op de wachtlijst voor transplantatie;
- of overlijden op de wachtlijst aan een andere oorzaak als een bloeding of een infectie. Iets wat helaas nog steeds bij 20% van de patiënten op de wachtlijst voor levertransplantatie gebeurt.

Een hoog complexe ingreep voor een wereldwijd zeer frequente ziekte is op individueel niveau fantastisch, kijk naar het resultaat, maar op groepsniveau voor patiënten met hepatitis niet de logische aanpak... maar hoe dan wel?

Risicofactoren voor het krijgen van leverkanker

Het krijgen van leverkanker, ook wel HCC voor hepatocellulair carcinoom genoemd, is sterk gekoppeld aan het hebben van risicofactoren: leverkanker kiest zijn slachtoffers. Kort samengevat kun je die risicofactoren omschrijven als: er moet een vorm van ontsteking in de lever zijn. Die belangrijkste risicofactoren wereldwijd zijn:

- de chronische virusinfecties hepatitis B en hepatitis C;
- overgewicht;
- het hebben van een gevorderd stadium van de leverziekte: levercirrose;
- alcoholgebruik;

Daarnaast is er een aantal kleinere risicofactoren waar ik nu bewust overheen stap.

Het zgn. attributief risico, zeg maar de verklaring van het risico waarom je kanker krijgt, vinden we voor ten minste 70% in de factoren virusinfectie en overgewicht.

De relatie tussen de sterfte aan leverkanker per 100.000 mensen en het hebben van overgewicht is eerder beschreven, uitgesplitst voor mannen en vrouwen ¹. Voor iedere BMI, dat is het lichaamsgewicht naar lengte, hebben mannen een hogere sterfte aan leverkanker. Daarnaast is het zo dat de sterfte toeneemt met de BMI. Dat voorspelt niet veel goeds voor de toekomst in een samenleving waar overgewicht een steeds belangrijker probleem wordt.

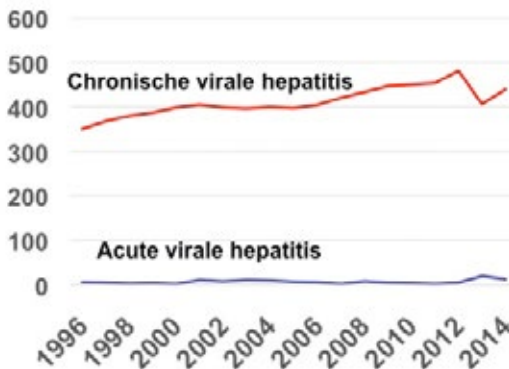
Gaan we de relatie verder uiteenrafelen en zoemen we in op ruim 28.000 zwaarlijvigen dan blijkt dat onder hen de factoren alcohol en diabetes belangrijke risicofactoren zijn. De relatie is dus complex en co-factoren zijn belangrijk ².

Zijn leverkanker en virale hepatitis numeriek een belangrijk probleem of praten we over zeldzame ziektes?

Het is een belangrijk numeriek probleem zowel in aantallen als in de gevolgen, namelijk het overlijden van de patiënt. Het helpt soms om even te visualiseren ten opzichte van een grootheid dichtbij huis. Neemt u even in gedachten het aantal mensen dat in Nederland woont: ruim 17 miljoen, wereldwijd zijn er dan 14 maal het aantal mensen in Nederland geïnfecteerd met HBV. Dat zijn 240 miljoen mensen, en 9 maal het aantal mensen in Nederland geïnfecteerd met HCV dat zijn 150 miljoen mensen. Het aantal doden aan deze infectieziekten is 1,3 miljoen per jaar dat is meer dan aan tuberculose, hiv of malaria. Voor uw beeld betekent dit ieder jaar de steden Amsterdam en Rotterdam tezamen die dood gaan aan een goed behandelbare infectieziekte.

Leverkanker treedt voor een belangrijk deel op in Azië en Afrika, met in West-Europa en Noord-Amerika een incidentie van minder dan 3 gevallen per 100.000 inwoners per jaar.

Doden door virale hepatitis B en C Nederland 1996-2014



*Centraal Bureau Statistiek, <http://statline.cbs.nl/statweb/> ...: categorieen: hepatitis, primair lever maligniteit x 0,26 *, cirrose x 0,33 *

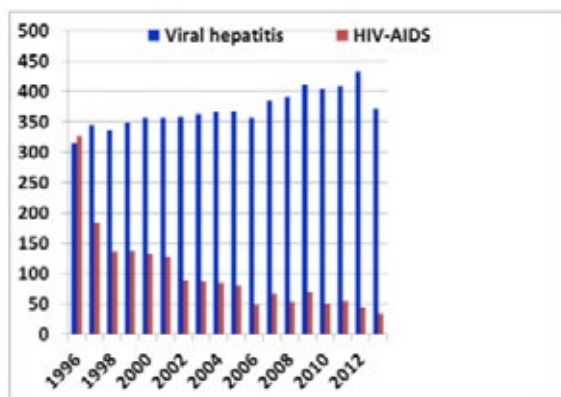
Figuur 2: Sterfte aan leverziekte in Nederland veroorzaakt door virale hepatitis.

Ik laat u in figuur 2 de getallen voor Nederland zien. Realiseert u zich wel dat we een open samenleving zijn, alleen in Rotterdam leven al 27 nationaliteiten. U kunt Nederland niet van de kaart wegvagen. Ieder jaar overlijden in Nederland tussen de 400 en 500 mensen aan de gevolgen van chronische hepatitis B of C en dat getal daalt niet.

Ter vergelijking ziet u in figuur 3 de getallen opgenomen van de sterfte per jaar aan Aids. Sinds de introductie van de antivirale therapie is deze dramatisch afgenomen terwijl de sterfte aan leverziekten gelijk blijft of misschien zelfs licht toeneemt.

Uit eerder onderzoek van collega Carlijn Witjes bleek al dat het aantal nieuwe patiënten per jaar per 100.000, de zogenaamde incidentie van HCC in het tijdvak 1989-2009 in Nederland met circa 2 % per jaar stijgt onder mannen en onder vrouwen onder de 60 jaar. Die stijging heeft ook na dit tijdvak doorgezet.

Doden door virale hepatitis vergeleken met HIV infectie. Nederland 1996-2014



Data uit CBS Statline

Figuur 3: Over de jaren gelijkblijvende sterfte aan virale hepatitis geconfronteerd met de scherp dalende sterfte aan HIV/Aids na introductie van de succesvolle antiretrovirale therapie.

Samenhang tussen de virusinfectie en het risico op het ontwikkelen van leverkanker

Het hepatitis B virus is in 1964 voor het eerst ontdekt door de latere Nobelprijswinnaar Blumberg. Het was de epidemioloog Palmer Beasley die in 1981 voor het eerst in maat en getal aanvullende informatie gaf over de relatie tussen hepatitis B en het optreden van leverkanker ³.

Hij bestudeerde ruim 22,5 duizend mannelijke overheidsambtenaren in Taiwan met in totaal 75.000 manjaren follow-up. Hij vergeleek het optreden van de leverkanker bij mannen met en zonder de ziekte hepatitis B. Wat hij vond, was dat het relatieve risico op HCC 223 maal verhoogd was bij mensen met HBsAg-positiviteit, de ziekte. In 1981 kon men geen virus DNA meten, de testen waren toen gebaseerd op de aanwezigheid van eiwitmarkers als het HBsAg. Toen men later de beschikking kreeg over HBe-testen, die aangeven dat er veel virus is, bleek dat het risico vooral in die groep zat, die veel virus bij zich had.

Doet dat er dan iets toe? Maakt het uit hoeveel virus aanwezig is in een individuele patiënt, in relatie tot opnieuw een ontsteking en de kans op het ontwikkelen van levercirrose en een HCC? Ja, dat doet er heel veel toe. In 2006 verscheen een publicatie uit de Reveal studiegroep uit Taiwan die hier nog eens naar gekeken heeft bij ruim 3600 patiënten ⁴. Sterk vereenvoudigd weergegeven, komt het erop neer dat de hoeveelheid virus op het moment van presentatie het latere risico op kanker voorspelt.

Vanaf ongeveer 10.000 virus deeltjes per ml is er een exponentiële toename van het HCC-risico. Daarnaast blijft cirrose een onafhankelijke dominante risicofactor.

Nog veel belangrijker is echter dat als de hoeveelheid virus daalt door het natuurlijk beloop van de ziekte, het risico op kanker meedaalt. Je stapt als individu als het ware over naar de laag-risicocurve. Het risico in de groep die hoog is en hoog blijft, wordt vergeleken met de groep die in de tijd beperkt daalt of gewoon zeer laag wordt in de tijd: wat blijkt is dat het risico op HCC de hoeveelheid virus volgt. Exact dezelfde gegevens zijn in onze groep al in 1992 al vastgesteld door mijn toenmalige student onderzoeker Felix de Jongh en gepubliceerd in Gastroenterology in een Europese samenwerking, de Eurohep.

Samenvattend weten we dus dat de kankerverwekkende virussen een belangrijke rol spelen en kennen we de rol van de hoeveelheid virus: veel is slecht. Wat kunnen we dan doen? Welke middelen hebben we om deze dodelijke cyclus te doorbreken?

Primaire preventie: zorgen dat je de ziekte niet krijgt

Terug naar Koos. Koos had veel prikaccidenten waarbij hij zich waarschijnlijk geprikt heeft aan een vuile naald met het hepatitis C virus. Inmiddels is er veel verbeterd, er is veel aandacht voor veilig prik materiaal, desinfectie, veilige bloedtransfusie, schone naalden en vroege opsporing en behandeling van de acute hepatitis C infectie.

Voor hepatitis B weten we dat de infectie meer chronisch wordt naarmate ze eerder in het leven optreedt, waarbij HBV overgedragen wordt van de moeder op de baby.

Kunnen we niet bij het begin beginnen en de infectie van de pasgeborene gewoon voorkomen? Ja, dat kan heel goed voor HBV is er is een effectief en zeer veilig vaccin dat is opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Daarnaast is er een standaardprotocol hoe te handelen rond de geboorte van de baby met de toediening van de combinatie van vaccin en specifiek antistoffen bevattend immunoglobuline voor kinderen van moeders met hepatitis B.

Zijn daar nog verbeteringen mogelijk? Zeker wel, we hebben nu een effectief programma met echter maar 90% deelname en helaas toch nog 2% vaccin falen bij het kind.

Dit is een complex ketenprobleem van de publieke gezondheid als het over vaccinaties gaat en individuele zorg voor de moeder als het over verbetering van vaccineffectiviteit gaat, de gezondheidswinst die te behalen valt, is duidelijk en ligt voor het grijpen.

Waar valt winst te behalen?

- Het bereik van het Rijksvaccinatieprogramma is nu 90%, maar vaccinatieschema's worden niet altijd goed gevolgd. Hier is verbetering mogelijk.
- In onze groep hebben Monica van Zonneveld en Annick van Nunen in 2003 als een van de eersten laten zien dat de reductie van de hoeveelheid virus van de moeder in de laatste weken van de zwangerschap, het effect van het vaccin bij het kind beïnvloedt. Behandel de moeder: "beter laat dan nooit". Dus als de moeder minder virus bij zich heeft en dus minder overdraagt op het kind tijdens de geboorte, werkt de immunisatie beter. Inmiddels vinden we dit wereldwijd in alle individuele zorgrichtlijnen maar veel minder in de richtlijnen over publieke gezondheid terug: vanaf ongeveer 1 miljoen HBV DNA deeltjes per ml, is er een log exponentiële afname in de vaccineffectiviteit tenzij we de moeder minder virus kunnen bezorgen. Onze studie uit 2003 is veel aangehaald, maar ook ter discussie gesteld omdat het geen gerandomiseerde studie was: we keken naar een groepje patiënten, maar kregen vaak de wedervraag wat was er gebeurd als u niks had gedaan?
- In een gerandomiseerde studie wordt een deel van de studipopulatie blootgesteld aan de nieuwe interventie vaccinatie van het kind en tabletten voor de zwangere vrouw en een deel krijgt de beste standaardtherapie: alleen vaccinatie. Het is juist dat laatste waar onderzoekers over van mening kunnen verschillen: wij zijn al heel snel verdergegaan om zwangere vrouwen met veel hepatitis B virus te beschermen met aanvullende maatregelen ook omdat we het niet ethisch vonden om de effectieve therapie te onthouden aan onze patiënten. Anderen vonden dit geen standaardbeleid. Gelukkig kan ik die collega's geruststellen; in China in een andere omgeving met andere regelgeving, is de gerandomiseerde studie gedaan bij 200 patiënten, bij 100 kreeg de moeder aanvullende antivirale therapie en 100 kreeg placebo, allen kregen standaard immunisatie ⁵. Er komt opnieuw hetzelfde

uit: er zijn geen virusinfecties bij de kinderen van de met het antivirale middel Tenofovir behandelde moeders maar 7% HBsAg-positiviteit bij de kinderen van moeders die niet behandeld werden en dus alleen een vaccin kregen. Interessant genoeg zijn hier moeders geselecteerd vanaf 1 miljoen virusdeeltjes per ml., dat is veel ruimer dan de huidige gedragslijn in Nederland. Als we consequent zijn en de gerandomiseerde studie tot “de wet” verklaren, zullen we nu dus in Nederland onze indicatie voor antivirale therapie voor de zwangere moeder met hepatitis B moeten verruimen. Hier valt dus winst te behalen.

- De veilige antivirale middelen hebben we ter beschikking, echter bij lang niet alle moeders wordt een test uitgevoerd om te zien wie daarvoor in aanmerking komen. Willen we afkomen van 2% vaccin falen geldt opnieuw “Beter laat dan nooit”, slechts 4 weken voor de bevalling 1 tablet per dag voor de moeder kan het kind tegen een infectie met een kankerwekkend virus beschermen.

Heb ik ook oplossingen: de oplossing voor dit probleem is eenvoudig: het bloed van de zwangere moeder is al in het laboratorium, virus DNA-testen waren ooit zeer duur en exotisch, inmiddels zijn ze betaalbaar en onderdeel van routine-laboratoriumdiagnostiek. Spreek gewoon standaard af dat bij een positieve uitslag bij een zwangere er doorgetest wordt op het virus DNA en selecteer universeel en tijdig de hoog-risicomoeders die baat kunnen hebben bij aanvullende antivirale therapie. Verhoog daarnaast het bereik van het programma en wees ook als samenleving duidelijk hoe je daarmee om wil gaan. In landen als Italië en Australië kun je niet naar school als je als kind niet gevaccineerd bent tegen hepatitis B.

Is er aantoonbaar te maken dat een goed en degelijk georganiseerd vaccinatie-programma effect heeft op het optreden van levercelcarcinoom? Een dergelijke studie is in Nederland niet uitvoerbaar omdat de aantallen gewoon te laag zijn.

Die studie is wel in Taiwan gedaan. Men is daar vanaf 1984 begonnen met de universele vaccinatie van baby's. Er is statistisch een heel belangrijke afname in het optreden van HCC bij de pasgeborenen die gevaccineerd zijn. Hepatitis B vaccin voorkomt sterfte aan leverkanker ⁶. U kunt nog denken misschien neemt leverkanker om een andere reden wel af. Daarom een vergelijk met niet-gevaccineerde kinderen met een langere follow-up tot 25 jaar. Dan wordt het effect nog duidelijker: hepatitis B vaccin voorkomt sterfte aan leverkanker ⁷.

Kunnen we ingrijpen met antivirale middelen voordat er levercirrose of kanker is?

Ik schets u voor het begrip nog even het natuurlijk beloop van een groep patiënten startend bij het moment waarop deze patiënten met hepatitis C geïnfecteerd worden. Van een groep die 100% geïnfecteerd wordt, zal 90% een chronische hepatitis krijgen, daarvan ontwikkelt ongeveer 15% een gevorderde leverbeschadiging: cirrose, en daarvan zal ongeveer 1% per jaar een carcinoom ontwikkelen. Het zijn maar schattingen met een forse mate van onbetrouwbaarheid vandaar dat we vaak een bandbreedte

opgeven. Eerder liet ik u ook al zien hoe co-factoren die uitkomst beïnvloeden. Als we de infectie niet hebben kunnen voorkomen door vaccinatie, kunnen we dan de complicaties voorkomen door in de fase van de chronische hepatitis in te grijpen?

Vanaf 1998 hebben we tabletten tegen hepatitis B; sinds 2005 hebben we geregistreerde effectieve tabletten tegen hepatitis B waar de patiënten niet of nauwelijks ongevoelig voor raken. Bovendien hebben we sinds 2015 een toegankelijk geneesmiddelen arsenaal tegen HCV. HBV kunnen we heel goed blijvend onderdrukken, HCV kunnen we geheel beter maken, het virus is dan verdwenen. Een spectaculaire doorbraak in de antivirale behandeling. We kunnen daarmee de volgende resultaten behalen:

- Het lijkt een doodlopende eenrichtingsstraat zo'n virusziekte van de lever: van infectie naar cirrose. Dat is niet zo, de doorbraak is dat de hoeveelheid littekenweefsel onder antivirale behandeling weer afneemt en de cirrose verdwijnt.
- Een 5-jarige behandeling met 1 tablet Tenofovir per dag kunnen we de door hepatitis B veroorzaakte ontsteking onderdrukken. Ook ons team participeerde in die studie, gepubliceerd in de Lancet en in de New England Journal of Medicine. Die doorgaande ontstekingsremming leidt ertoe dat het stadium van de leverziekte verbetert: de cirrose verdwijnt ⁸. In deze studie kregen 348 patiënten 5 jaar behandeling en hun lever werd beoordeeld met een leverbiopt bij start en na 5 jaar. Wat u ziet, is dat bij 87% van de patiënten de mate van leverschade verbetert en dat bij iets meer dan de helft de verlittekening verbetert. Leverfibrose is omkeerbaar.
- Kijken we dan heel specifiek naar de mensen met de ernstigste vorm van fibrose: dat zijn 96 patiënten met levercirrose bij de start van de behandeling. Hiervan zijn er nog 25 over aan het einde van de behandeling. Dus voor de ernstigste vorm verbetert er nog meer nl. bij 74 van de 96 patiënten dat is 77%.
- In 2004 publiceerde Liaw zijn studie bij ruim 400 patiënten die hij drie jaar behandelde ⁹. Deze patiënten kregen 1 tablet van het antivirale middel Lamivudine 100 mg per dag. Alle patiënten behoorden tot een hoog-risicopopulatie met een cirrose. Hij toonde aan dat de doorgaande onderdrukking van de virusreproductie minder optreden van HCC en minder leverdecompensatie gaf als afwachten. Deze studie is inmiddels in andere situaties en met andere antivirale middelen waaronder Tenofovir en Entecavir bevestigd. Voor de harde eindpunten: complicaties van de leverziekte en het optreden van hepatocellulair carcinoom was behandelen steeds significant beter dan afwachten.
- Een zeer belangrijke studie over hepatitis C is door de HCV-groep Rob de Knegt, Harrij Janssen, Bart Veldt, Bettina Hansen en Ad van der Meer van onze afdeling gedaan. Zij hebben in een groot aantal ziekenhuizen individuele data van 530 patiënten met gevorderde leverziekte en interferonbehandeling voor hepatitis C nagekeken met een 10-jaars follow-up, en laten dan overtuigend zien dat na een geslaagde interferonbehandeling zowel de sterfte als het attributief HCC-risico sterk afneemt ¹⁰. Sterk afneemt maar niet helemaal verdwijnt, ik kom daar nog op terug.

- Zij publiceerden de resultaten van deze 530 patiënten in de JAMA. Steeds vergeleken zij de patiënten die goed op therapie reageren met een SVR (een blijvende virale response) en de patiënten die niet reageren. We vergelijken dan de overallsterfte, die verbeterd van 26% naar 8,9 %. Ook leverfalen en leverkanker treden veel minder op in de groep die goed op behandeling reageert.

U kunt hier tegenin brengen of de vergelijking wel goed is, we vergelijken patiënten met patiënten. De studie heeft een vervolg gekregen waarin men SVR, de blijvende virale response vergeleken heeft met sterfte in een gematchte sample van de Nederlandse bevolking. De 10-jaarsoverleving is dan 91 % voor het gematchte sample en de SVR-patiënten: na een geslaagde behandeling gedraagt iemand die voorheen patiënt was zich dus zoals de algemene bevolking. Als de behandeling niet slaagt, is de 10-jaarsoverleving 74% voor degenen die het virus niet kwijtraakten. Wat gebeurt er nu met het kankerrisico? Het is bij de SVR-patiënten enorm gedaald en de aan HCV toe te schrijven fractie is verdwenen. Er is echter meer onder de zon dan HCV, de andere co-carcinogene co-factoren, het gaat dus niet helemaal terug naar nul ¹¹.

- Data die een risicoschatting geven op HCC van bijna 10.000 patiënten uit de Amerikaanse VA-klinieken die succesvol behandeld zijn voor HCV met DAA therapie en een SVR hebben behaald, verdeeld naar cirrose en niet-cirrose laten zien dat het jaarlijkse risico voor de hele groep 0,33% is. Maar vooral in de cirrose ziet u dat er een residuaal risico van ongeveer 1,39% per jaar is. Dit geeft ook aan dat de antivirale interventie gericht op HCC-preventie niet te laat in het beloop van de ziekte gegeven moet worden en opnieuw dat co-factoren in het ontstaan van de levertumor belangrijk zijn ¹².
- De nieuwe HCV-middelen, tabletten, ook wel DAA, Direct Acting Antivirals, genoemd zijn in Nederland vanaf 2015 beschikbaar. Een revolutie in HCV-behandeling; we kunnen nu tussen de 90 en 100% van onze patiënten virusvrij krijgen met een kuur van gemiddeld 12 weken. Duur, maar hoogst effectief.

Heeft het zin antiviraal te behandelen nadat de diagnose leverkanker is gesteld en een in opzet curatieve ingreep gedaan is zoals een operatie?

Voor hepatitis B is dit onder meer door Carlijn Witjes bekeken; het blijkt dat virus DNA en de mate van ontsteking belangrijke voorspellers zijn voor de uitkomst na interventie voor leverkanker. Daarnaast spelen het hebben van cirrose en de differentiatiegraad van de tumor een belangrijke rol. We kunnen dus eenduidig beantwoorden dat bij een HBV-patiënt met een tumor er niet alleen chirurgisch, maar ook antiviraal behandeld moet worden. “Beter laat dan nooit” geldt ook hier.

Maar “*misschien is niets geheel waar en zelfs dat niet*” zei Multatuli al in zijn Ideeën nummer 1. Ik neem u mee terug naar Koos als hij zich presenteert met zijn hepatitis C en leverkanker. Op dat moment moet hij onmiddellijk antiviraal behandeld worden. De aanbeveling voor HCV is (om) dit op dat moment niet te doen. De reden daarvoor is

dat men snelle terugkeer van de tumor heeft gezien na geslaagde antivirale therapie bij HCV. Wat is hier aan de hand, is dit werkelijkheid of een artefact en waar ligt het aanknopingspunt voor verder wetenschappelijk onderzoek? Een aantal mogelijke verklaringen:

1. Is het toeval? Dat is niet zo waarschijnlijk, aangezien de toename in HCC kort na DAA therapie op meerdere plaatsen in verschillende ziekenhuizen is gevonden.
2. Kan het patiëntselectie zijn? Het is voornamelijk gevonden bij patiënten met gevorderde leverziekten, die waren eerder niet behandelbaar met de oude interferontherapie. Hierdoor hebben ze een langere blootstelling aan het virus en meer kans op HCC.
3. Kan het een gemiste diagnose bij aanvang van de HCV-therapie zijn? De mensen hadden de ziekte gewoon onder de leden: op het moment dat de DAA-therapie start, heeft iedereen beeldvorming gehad, echo en of ct/mri. Een diagnose kan gemist zijn, een afwijking kleiner dan een 1 cm kan gemist worden door de beeldvorming. Echter het effect is redelijkerwijs veel te groot om zo verklaard te worden.
4. Dokters zitten altijd vol goede bedoelingen, maar de historie leert dat sommige geneesmiddelen onverwachte bijwerkingen hebben; misschien wel kanker veroorzaken. Kijkend naar de klasse en type geneesmiddelen is dat hier zeer onwaarschijnlijk.
5. De snelle opruiming van hepatitis C in deze hoog-risicogroep beïnvloedt de immunologische aspecten van kankersurveillance. Kanker wordt normaal permanent opgeruimd door het immuunsysteem. Chronische HCV heeft een grote invloed op dat immuunsysteem en de behandeling verschuift dat evenwicht. Voor die theorie pleit dat we ook geheel onverwacht opvlammingen van HBV kunnen zien bij mensen met hepatitis B en C die succesvol antiviraal behandeld worden voor hepatitis C.

Beter laat dan nooit gaat dus niet altijd op, het kan werkelijk te laat zijn voor de patiënt. Daarom is haast geboden en moet actie ondernomen worden liefst onder de randvoorwaarde van een beleid.

Als we kijken naar de inhoud van wat we nu weten, zijn de elementen: verbeterde hygiënische omstandigheden, veilige bloedvoorziening, vaccinatie, effectieve therapie en interventiebreed beschikbaar. Deze elementen kunnen, mits goed ingezet het risico op levercelkanker aantoonbaar laten dalen en de gevorderde leverziekte cirrose laten verdwijnen.

Wat een fantastisch en spectaculair resultaat! Toch is het stil en hoor je er niet zoveel over.

De Wereldgezondheidsorganisatie WHO en de Amerikaanse en Europese professionele leverorganisaties hebben inmiddels deze veldconclusies overgenomen. Er zijn ambitieuze doelstellingen voor 2030 vastgesteld en ook landelijk wordt al sinds 2014 gewerkt aan een plan van aanpak. De WHO definieert zijn doelen als:

- 90 % van de pasgeborenen is ingeënt tegen HBV. Hieraan voldoen we al bijna; met gerichte actie kunnen we ons vaccinatieprogramma verder verbeteren.
- 100% van het donorbloed wordt gescreend op HBV en HCV. Hieraan voldoen we helemaal; de bloedvoorziening van Sanquin in Nederland is een van de veiligste ter wereld.
- 90% van de injecties die wereldwijd gegeven worden, zijn veilig. In Nederland is hier ook niet veel winst meer te halen.
- 90% van de patiënten die geïnfecteerd zijn met HBV of HCV weten dat. Hier ligt voor ons een actiepunt.
- 90% van de patiënten dat daarvoor in aanmerking komt, krijgt behandeling. Direct gekoppeld aan het vorige punt, ook hier ligt de uitdaging voor actie.

Of zoals een vertegenwoordiger van de Europese Patiëntenvereniging ELPA het noemde: “let’s get this show on the road”.

De patiënten om wie dit gaat, zijn te verdelen in drie groepen:

- De eerste groep zijn zij die al een diagnose hebben en bij de leverarts of infectioloog onder behandeling zijn. Als de arts in een hepatitiscentrum werkt, mogen we ervan uitgaan dat hij werkt volgens de gemiddeld in de beroepsgroep gangbare standaard en de therapie de patiënt dus bereikt. Harde gegevens op centrumniveau ontbreken daarover op dit moment. Mogelijk dat de aanpak met een landelijke database hepatitis hier meer duidelijkheid in kan brengen.
- De tweede groep zijn zij die al een diagnose hebben maar niet onder behandeling zijn. Dat is Koos, hij weet dat hij de ziekte heeft, maar hij zag geen duidelijke reden voor controle. Koos heeft als nuchtere Rotterdammer niet doorgehad dat controle wel zin had. Maar ook bij anderen zoals de huisarts, die Koos voor zijn diabetes enkele malen per jaar zag, is hij door de mazen van het zorgnet geslipt. Het gaat hier om patiënten waar de uitslag van vaststaat in het laboratorium, maar die om een of andere reden niet meer in zorg zijn. Dit is de groep die als eerste onze aandacht vraagt en waar de uitdaging ligt in het bereiken van deze groep.
- Als derde noem ik de groepen mensen met een verhoogd risico die nog nooit zijn getest. En nu springen we dus van “individuele zorg” naar “zorg voor groepen”, publieke gezondheidszorg. In Rotterdam bijvoorbeeld hebben wij in 2009 samen met de GGD het project “China aan de Maas” gedaan en migranten gescreend met een verwachte HBV-prevalentie van tussen de 1 en 4%. Die ervaring is gevolgd in een viertal andere steden waar dat beeld steeds bevestigd is. Sandra Coenen, die nu lever fellow in onze kliniek is, heeft dat beschreven: gericht onderzoek onder 4423 deelnemers van een risicopopulatie levert 264 nieuwe gevallen van hepatitis B op. Dat is 6%. Uit vervolgonderzoek blijkt dat bij 75% van deze cases de opsporing directe klinische gevolgen had: antivirale behandeling of strikte follow-up |¹³.

Grootschalig screeningsonderzoek binnen risicogroepen is een buitengewoon ingewikkeld onderwerp waar veel partijen een mening over hebben en ook wettelijk een mening over moeten hebben. Dat laat onverlet dat hier een grote uitdaging ligt voor de samenwerking tussen de curatieve sector en de publieke gezondheid. Daarnaast meer bewustwording in de eerste lijn wat het individuele risico is bij iemand die lid is van een risicogroep.

Hoe nu verder?

Mijn aanpak op dit moment zou zijn allereerst focussen op twee doelgroepen:

Ten eerste: aantoonbare optimale hepatitiszorg bij die patiënten die al bekend zijn bij de zorg en het ziekenhuis bezoeken.

Ten tweede: die patiënten in beeld krijgen die in de laboratoria bekend zijn, maar niet meer in het ziekenhuis komen. Vervolgens samen met deze patiënten de afwegingen rond indicatie en selectie voor behandeling maken. Het is immers onze plicht en ook maatschappelijke verantwoordelijkheid als artsen om de patiënt met een bekende ziekte te informeren over nieuwe behandelmogelijkheden.

Het lijkt zo logisch maar toch gebeurt het nog niet, enkele proefprojecten daargelaten.

Laten we eens naar de oorzaak kijken en ik spring terug naar de economische faculteit om van haar wat theorievorming te lenen. We kijken eerst op niveau van de individuele arts en zijn houding in het kijken naar problemen. Kijkt u met me mee naar dit model gebaseerd vooral op het gedragsmodel van Lencioni.

Iedere professional heeft 1 dominante stijl in het aanpakken van problemen en vraagstukken, we geven dat abstract weer met een kleur:

- Blauw: is het wel geregeld, mag het wel, is het juridisch toegestaan, kloppen de bonnen, een ambtelijke stijl.
- Groen, samen maar, klopt het allemaal wel, informeel, geen conflict, risicomijdend.
- Rood, we gaan ervoor en wel nu. Ik ga het doen, ook als het wat weerstand op roept.
- Geel, we gaan ervoor en wel samen: Innovatie en creativiteit met risico en een gezamenlijke aanpak.

Herkent u uw eigen stijl? Op dit moment kenmerkt de aanpak van het probleem zich door de kleuren blauw en groen. Ik pleit voor meer vurig rood: “ik ga ervoor en wel nu” en vlammend geel: “samen, creatief, innoverend maar wel vooruit” in de aanpak van deze hepatitisproblematiek. Activiteit die in de hepatitiscentra uitgaat van individuele artsen en specialistisch verpleegkundigen verbonden met hun regio partners, de laboratoria en de GGD.

Er is ook een andere manier om te kijken naar de redenen waarom dingen niet gebeuren zoals logischerwijs verwacht mag worden, uitgaande van de wetenschappelijk beschikbare data. Deze nieuwe manier van kijken, komt voor uit het opnieuw kijken naar het onderwerp met dan als focus niet de arts, maar het project: we kijken naar wat “de bedoeling” is.

De bedoeling is dat we infectieuze leverziekten terugdringen en daardoor invloed hebben op het optreden van cirrose als risicofactor, levercelcarcinoom als complicatie en uiteindelijk sterfte bij deze patiënten. Hiervoor hebben we een aantal samenwerkingsrelaties nodig en een structuur, protocollen, een landelijke hepatitis database, geld, etc. In het diagram zoals Wouter Hart heeft ontwikkeld in zijn boek *Verdraaide Organisaties* ziet dat er als volgt uit ¹⁴.

De kern is “de bedoeling”, daaruit volgt de leefwereld waar we spreekuur doen, patiënten zien, samenwerken en een “randvoorwaardelijke structuur, de systeem wereld” met protocollen, regels, afspraken, de overheid, de hepatitis database, de inspectie etc.

Ik denk dat de reden waarom we er op dit moment nog niet in slagen om zeer effectieve therapie bij alle patiënten in nood te brengen, is dat we vastlopen in het denken van buiten naar binnen. We starten bij blauw en structuur en gaan dan van buiten naar binnen werken, tegen de tijd dat we dan bij de “bedoeling” aankomen, is de bezieling en verbinding rond het kerndoel verloren, gebeurt er te weinig en is de patiënt de dupe geworden.

De oplossing: “felrood en stralend geel uitgaande van de bedoeling”

Heb ik behalve een probleemstelling en een theoretisch kader ook een oplossing voor u? Onthoud dat als “felrood en stralend geel”: met bezieling samen aan de slag uitgaande van de “bedoeling” van binnen naar buiten geholpen door structuur, maar niet geremd door structuur. We hebben die topprofessionals al in hepatitiscentra, we hebben uitstekende georganiseerde fijnmazige publieke gezondheidszorg en samen met publiek-private initiatieven als bijvoorbeeld Bibhep moet dat op korte termijn lukken.

U kunt als arts zelf direct invloed hebben op het voorkomen van sterfte aan leverkanker en u hoeft er niet de Alpe d’Huez voor op te fietsen, doet u mee?

Dankwoord

Een oratie is een openbare les, oorspronkelijk ingevoerd om de nieuwe hoogleraar voor te stellen aan de studenten. De openbare les was gratis, vervolgonderwijs werd door de studenten afgerekend per college en vormde op die manier het inkomen van de hoogleraar. U bent dus eigenlijk komen testen wat de temperatuur van het zwembad is, dank daarvoor. Ik ben dankbaar voor de interactie met de bijna 100 assistenten in opleiding tot specialist Maag-, Darm- en Leverziekten. Jonge collegae, die onder mij als opleider, samen met een bevoegen opleidingsteam, opgeleid zijn of worden tot Maag-, Darm- en Leverarts. Dank daarvoor, ik geniet daar nog dagelijks van en er volgen nog meer, maar dan vooral wat kleinschaliger, openbare lessen. Mijn 20 promovendi waar ik co-promotor geweest ben of nu promotor ben, dank voor de interactie, het is goed om langdurig en steeds weer opnieuw stil te staan bij wat nou eigenlijk “de bedoeling” is als je samen onderzoek doet.

Aan het einde van mijn oratie wil ik een aantal mensen met name noemen die belangrijk zijn geweest in mijn werk en leven en zonder wie ik hier nu niet had gestaan. Daarbij wil ik graag benadrukken dat hepatologie een modern multidisciplinair vak is, zonder samenwerking met excellente partners komen we nergens. Mocht ik een van de partners ontmoet tijdens mijn nu 31-jarige aanstelling aan het Erasmus MC zijn vergeten dan reeds bij voorbaat mijn excuus daarvoor.

De decaan, het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus MC en de benoemingscommissie dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Allereerst opgevoed als internist met solide wortels en scholing in de interne geneeskunde gaat mijn dank uit naar Prof. Paul Wilson en dr. Roel Swart voor hun training en wijze lessen waar ik nog dagelijks plezier van heb.

Prof. Solko Schalm voor de training in de hepatologie, zijn niet-aflatende visionaire inspanning in het Bibhep-programma voor opsporing en identificatie van hepatitis en de nog steeds stimulerende discussies.

Prof. Ernst Kuipers voor de goede samenwerking en zijn steun bij mijn benoeming. Mijn afdelinghoofd Marco Bruno voor de steun bij mijn benoeming en het verder stimuleren van de groei en ontwikkeling van de voor het Erasmus MC zo belangrijke hepatologie.

Mijn collega stafleden van de afdeling MDL, eenheid in diversiteit. Een speciaal woord van dank voor mijn collega-hepatologen van nu: Herald, Henk, Rob, Dave, Pavel, Thomas en Sarwa. We hebben mooie dingen bereikt en kunnen nog veel verder komen, dank daarvoor; ik kijk daarnaar uit. Kliniek en lab ontmoeten elkaar in de groepsleiders

Maikel Peppelenbosch, Jaap Kwekkeboom, Andre Boonstra, Andrea Woltman, Quiwei Pan dank voor de samenwerking en de stimulerende discussie.

Hepatologie in Rotterdam is ook een exportproduct: in binnenland Eric Tjwa en in het buitenland Harrij Janssen, Jeoffrey Schouten, Bettina Hansen, dank voor de samenwerking en grote inzet voor de hepatologie in Rotterdam.

Een speciale vermelding voor mijn collega's van de Heelkunde: Jan Ijzermans partner in de meeste projecten over levertumoren dank voor de hulp en steun, ik zie uit naar onze verdere samenwerking. Cees Verhoef promovendus van het eerste uur inmiddels zelf sectieleider, transplantatiechirurgen Woitek Polak, Jeroen de Jonge, Turkan Terkivatan, Khe Tran, Hermien Hartog, Bas Wijnhoven en Diederik Kimenai: dank voor de plezierige en constructieve samenwerking. We gaan een spannende tijd tegemoet met zorgkernen in de nieuwbouw. Ik heb er alle vertrouwen in dat we verder kunnen doorbouwen op de reeds aanwezige solide basis voor de zorgkern levernierziekten. Dit gezien onze al lang bestaande goede ervaring met gezamenlijke zorg voor zeer complexe patiënten met leverproblemen en een levertumor.

Klinisch virologen en moleculair biologen van de afdeling Viroscience: Marion Koopmans, Charles Boucher, Annemiek van der Eijck, Suzan Pas, zonder goede virologie geen onderzoek op dit gebied. Dank voor alle hulp.

Mijn collega's van de inwendige geneeskunde partners in zorg en opleiding, dank ook dat jullie ons nadrukkelijk steunen bij capaciteitsproblematiek op de MDL.

Mijn collega's van de afdeling MGZ, in het bijzonder professor Jan Hendrik Richardus en de GGD Rotterdam en het Huisman Instituut: met vurig rood en stralend geel gaan we dit probleem samen aanpakken. Dit hebben we al eerder zo succesvol gedaan bij "de Korte Keten" en "China aan de Maas"; ik kijk ernaar uit.

Ons MDO-levertumoren is de spil van de zorg voor de patiënten met een levertumor. Het is groot geworden en heeft zich steeds verder verbeterd dankzij de inzet van velen in het bijzonder de collega's van de radiologie, de interne oncologie, de interventieradiologie, de radiotherapie en de pathologie. Dank daarvoor, ik kijk uit naar de verdere doorgroei.

Zonder ondersteuning kom je nergens:

- dank aan het verpleegkundig team van 3 midden, 3 noord, 9 noord en 9 zuid;
- Talitha en Juliette verpleegkundig specialisten voor onze HCC-patiënten
- Marion, Margriet wie niets te veel is in hun rol als managementassistenten

- Lara, Cathelijne en Anna en het team van het levertransplantatiesecretariaat voor de nooit aflatende steun voor onze transplantatiepatiënten
- en aan Ellen voor het geduldige management van mijn altijd overvolle poliklinieken.

In een combinatie van ambitie en een druk leven met zorg, diensten, opleiding, onderwijs, management, bestuur en wetenschap is het goed thuiskomen bij een warm thuisfront voor plezier en ontspanning. Dank voor de liefde, het vertrouwen en de steun van mijn partner Anne Marijke en de relativering van de wereld, door de ogen van mijn kinderen.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Calle EE, et al. *NEJM* 2003;38:1625-8.
- ² Wolck A, *CCC* 2001;12(1):13-21.
- ³ Beasley RP, *Lancet*. 1981 Nov 21;2(8256):1129-33.
- ⁴ Chen CJ, et al. *JAMA*. 2006;295:65-73.
- ⁵ Pan CQ et al. *NEJM* 2016;374:2324-2334.
- ⁶ Chang MH et al. *NEJM* 1997;336:1855-9.
- ⁷ Chang MH et al, *Gastroenterology*. 2016;151(3):472-480.
- ⁸ Marcellin P, et al. *Lancet* 2013;381:468-75.
- ⁹ Liaw YF et al, *NEJM* 2004;351:1521-31.
- ¹⁰ van der Meer A, et al. *JAMA* 2012;308(24):2584-93
- ¹¹ van der Meer A, et al. *JAMA*. 2014;;312(18):1927-8.
- ¹² El Serag HB., et al. *Hepatology*. 2016;64(1):130-7.
- ¹³ Coenen S., et al. *Liver Int*. 2016;36(10):1425-32.
- ¹⁴ Wouter Hart, *Verdraaide Organisaties*; 2012

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

ISBN/EAN 978-94-914-6238-2

