Zoek de verschillen…

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 314 1
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j.o. het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Zoek de verschillen…

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Klinische Hematologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op 12 september 2003

door

Rien van Oers

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

> 'Indien van alle lichaamssappen het bloed de overhand heeft, treden slaap en hoofdpijn op de voorgrond, zijn de bloedvaten gezwollen en rood, is het denkvermogen weerbarstig, weegt het hoofd zwaar, en ontstaat lust tot uitrekking en neiging tot hangbuik.'

Dit is géén beschrijving van de gemoedstoestand van toehoorders aan het eind van een wat saaie oratie, maar een passage afkomstig uit het beroemde *Leerdicht der Geneeskunst*, geschreven door Avicenna. De betekenis voor de westerse wetenschap van deze Perzische arts-filosoof, Ibn Sînâ, wordt heden ten dage sterk ondergewaardeerd, ofschoon hij door Dante al op één lijn werd geplaatst met Hippocrates en Galenus. Zijn *Leerdicht* geeft een helder inzicht in the *state of the art* rond het jaar 1000 na Chr.

Avicenna's medisch denken was gebaseerd op de klassieke humeurenleer, waarin de vier verschillende lichaamssappen (te weten bloed, flegma of slijm, gele gal en zwarte gal) bepalend werden geacht voor iemands temperament en karakter. Hoewel zeker niet uitgesloten kan worden dat bij hematologen bloed nog steeds van grote invloed is op hun temperament en humeur, is onze huidige kennis over functie en eigenschappen van het bloed gelukkig vele malen groter dan in de tijd van Avicenna. Er is zelfs een apart vakgebied dat zich bezighoudt met de diagnostiek en behandeling van ziekten van het bloed: de hematologie.

Goedaardige bloedziekten komen veel vaker voor dan kwaadaardige. Zo is in Nederland bloedarmoede door gebrek aan ijzer de meest frequente hematologische aandoening, en lijden wereldwijd miljoenen mensen aan sikkelcelziekte en andere erfelijke afwijkingen van het hemoglobine, het molecuul in de rode bloedcel dat verantwoordelijk is voor het transport van zuurstof in ons lichaam. Echter, in de westerse wereld vormt de behandeling van kwaadaardige bloedziekten, zoals de

verschillende vormen van leukemie en lymfklierkanker, zowel qua tijdsbesteding als qua beslag op het gezondheidszorgbudget de belangrijkste activiteit van de hematoloog.

Vanmiddag zal ik trachten u duidelijk te maken dat de hematologie een buitengewoon fascinerend onderdeel van de geneeskunde is, zeker in deze tijd. Dit berust op twee specifieke aspecten van de hematologie:

- Ten eerste is de hematologie een specialisme waarin de – momenteel stormachtige – ontwikkelingen in basale vakgebieden als de moleculaire biologie, genetica, celbiologie en de immunologie, zeer snel toepasbaar zijn in de diagnostiek en behandeling van de patiënten.
- Ten tweede brengt de aard van de bloedziekten met zich mee dat er een intensief contact bestaat – althans zou moeten bestaan – tussen arts en patiënt. In een tijd van steeds beter geïnformeerde en assertieve patiënten stelt dat specifieke en tegelijkertijd ook zeer inspirerende eisen aan de hematoloog.

Ik zal u schetsen hoe deze twee aspecten in de nabije toekomst zullen leiden tot verbetering van zowel diagnostiek als behandeling van patiënten met bloedziekten. Beide zullen subtieler worden en veel meer toegesneden op de individuele patiënt.

Met een knipoog naar George Orwell: alle patiënten zijn ongelijk, maar sommigen zijn méér ongelijk dan anderen. Daarom is het opsporen van klinisch relevante verschillen tussen patiënten met ogenschijnlijk dezelfde ziekte de belangrijke opdracht voor de nabije toekomst. Derhalve: zoek de verschillen!

Ik zal dit illustreren aan de hand van het ziektebeeld van de Chronische Lymfatische Leukemie (afgekort: CLL). Enerzijds omdat het in de westerse wereld de meest voorkomende vorm van leukemie is, anderzijds omdat de CLL de laatste jaren een belangrijk onderwerp van onderzoek van onze afdeling is.

Chronische Lymfatische Leukemie

Volgens de oorspronkelijke definitie is leukemie een ziekte waarbij in het bloed – vaak grote aantallen – kwaadaardige witte bloedcellen aanwezig zijn. Onder de microscoop is er sprake van een zeer karakteristiek beeld, dat zelfs voor het niet geoefende oog – zoals dat van de algemeen internist – gemakkelijk te onderscheiden is van de normale situatie. Bij de Chronische Lymfatische Leukemie hopen de abnor-

male cellen zich niet alleen op in het bloed, maar ook in het beenmerg, de lymfeklieren, milt en lever. De ziekte komt vooral voor bij mensen boven de 65 jaar. De laatste jaren lijkt echter het aantal jongere patiënten toe te nemen. Zeker in de beginstadia geeft de ziekte weinig of geen klachten. Niet zelden wordt de diagnose min of meer bij toeval gesteld naar aanleiding van bloedonderzoek dat om geheel andere redenen werd verricht, bijvoorbeeld een keuring.

Het noopt hematologen tot bescheidenheid dat er nog steeds geen breed toepasbare therapie bestaat waarmee de CLL kan worden genezen. Wij zijn zelfs nog niet in staat de levensverwachting van patiënten met een CLL duidelijk te verlengen. De huidige behandeling is dan ook vooral gericht op het bestrijden van klachten en symptomen.

CLL wordt algemeen beschouwd als een aandoening met een langdurig mild beloop waarbij de patiënt vaak overlijdt aan een niet aan deze ziekte gerelateerde oorzaak. Omdat de gemiddelde overleving na het stellen van de diagnose acht tot tien jaar bedraagt, gaat het slechtnieuwsgesprek met de patiënt niet zelden gepaard met een soort felicitatie: 'Als je dan toch een kwaadaardige ziekte moet hebben, is Chronische Lymfatische Leukemie nog het beste.' Los van het feit dat voor een dertigjarige patiënt een levensverwachting van acht tot tien jaar natuurlijk inacceptabel kort is, moet deze wat luchthartige houding als apert onjuist worden beschouwd omdat het geschetste relatief gunstige beloop slechts gezien wordt bij ten hoogste 30% van de patiënten. Sommige patiënten overlijden namelijk snel aan de CLL – binnen twee tot drie jaar na het stellen van de diagnose –, terwijl anderen meer dan twintig jaar overleven.

Een cruciale vraag is dus: is het mogelijk om al bij het stellen van de diagnose onderscheid te maken tussen patiënten met een lange en patiënten met een korte levensverwachting ten gevolge van de CLL.

Verborgen diversiteit

Tot voor kort werd de inschatting van de levensverwachting van CLL-patiënten gebaseerd op het zogenaamde klinische stadium ten tijde van de diagnose. Dit stadium wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van vergrote lymfeklieren, een vergrote milt of lever en het bestaan van bloedarmoede en/of een tekort aan bloedplaatjes. Aldus worden drie risicogroepen onderscheiden. De groep met een laag risico

(waartoe ongeveer 60% van alle CLL-patiënten behoort) heeft een gemiddelde overleving van meer dan tien jaar. Van deze groep blijkt echter 30 tot 40% toch een snelle ziekteprogressie door te maken en op relatief korte termijn aan de directe of indirecte gevolgen van de CLL te overlijden. Dat deze belangrijke subgroep van de CLL-patiënten met een laag risico bij diagnose niet als zodanig kan worden herkend, is een grote tekortkoming van het klinisch stadiëringssysteem. Het klinisch stadium definieert dus slechts een schijnentiteit.

Kunnen we de verschillen tussen deze ogenschijnlijk vergelijkbare patiënten opsporen?

Uiteraard zou ik deze vraag niet opwerpen als het antwoord niet bevestigend was.

De laatste jaren zijn bij de CLL in de leukemiecellen belangrijke nieuwe moleculair genetische en immunologische kenmerken gevonden waardoor de levensverwachting van de CLL-patiënt veel beter is te voorspellen. Om het U mogelijk te maken de spectaculaire betekenis van deze nieuwe moleculaire prognostische parameters volledig te doorproeven , verstout ik me om een kort uitstapje te maken naar meer basale aspecten van de leukemiecel bij de CLL. Dit brengt natuurlijk het risico met zich mee dat U collectief verzinkt in de door Avicenna beschreven gemoedstoestand, die ik aan het begin van mijn rede heb geciteerd. Toch waag ik het erop.

Basaal onderzoek is klinisch relevant

CLL is een kwaadaardige aandoening van cellen die behoren tot ons afweersysteem. De ontspoorde cel is in vrijwel alle gevallen een B-lymfocyt. Tezamen met de T-lymfocyten vormen B-lymfocyten het specifieke afweer- of immuunsysteem. Beide celtypen hebben het vermogen tot herkenning van antigeen, door immunologen gedefinieerd als een stof die in staat is om afweerreacties op te wekken. Voorbeelden van antigenen zijn (delen van) eiwitten en suikerstructuren op de oppervlakte van bacteriën, virussen en schimmels. De herkenning van antigeen door lymfocyten geschiedt door middel van een speciaal molecuul op het oppervlak van de cel: de antigeenreceptor.

Als een rijpe B-cel voor het eerst in contact komt met antigeen vindt er een serie fascinerende processen plaats, die ik omwille van de tijd en complexiteit niet zal bespreken. Voor het vervolg is belangrijk dat er na stimulering door het antigeen in de B-cel min of meer willekeurige veranderingen – mutaties – plaatsvinden in díe stukjes DNA die de genetische code bevatten voor de antigeenreceptor: de antigeenreceptorgenen. Mutaties die resulteren in een antigeenreceptor met een slechtere binding aan het antigeen leiden tot de dood van de betreffende B-cel, terwijl B-cellen met mutaties die resulteren in een sterk verbeterde antigeenbinding ('de sleutel past beter in het slot') positief geselecteerd worden. De aanwezigheid van mutaties in de antigeenreceptorgenen is derhalve het onomstotelijke bewijs dat de B-cel ooit in contact is geweest met antigeen. Of, zoals een wat poëtisch aangelegde onderzoeker het ooit formuleerde: 'Het is de onuitwisbare kus van het antigeen.'

Het zal nu duidelijk zijn dat naïeve B-cellen – maagdelijke B-cellen die nog nimmer door hun specifieke antigeen zijn geactiveerd – geen mutaties hebben.

Tot voor enkele jaren gold als axioma dat de kwaadaardige lymfocyten bij de Chronische Lymfatische Leukemie ontspoorde naïeve B-cellen waren. Derhalve was de voorspelling dat de antigeenreceptorgenen van de leukemiecellen géén mutaties zouden hebben. Groot was dan ook de verrassing toen in recente studies werd aangetoond dat bij ongeveer de helft van alle CLL-patiënten wél mutaties in deze genen aanwezig zijn. Er lijken dus twee vormen van de CLL te bestaan: één ontstaan uit naïeve B-cellen, en één ontstaan uit cellen met antigeenervaring (geheugen B-cellen).

'So what?' vraagt u zich nu misschien met beleefd ingehouden irritatie af. Welnu, de reden om u bloot te stellen aan deze vrij gedetailleerde informatie, die alleen bestemd lijkt te zijn voor immunologische fijnproevers, is gelegen in het feit dat deze basale bevindingen klinisch zéér relevant blijken te zijn. Zeer onlangs is namelijk door verschillende onderzoekers aangetoond dat er een groot verschil bestaat in de levensverwachting van beide subgroepen CLL-patiënten. Patiënten met *on*gemuteerde antigeenreceptorgenen hebben een aanzienlijk kortere overleving dan de CLL-patiënten met gemuteerde genen. Van zeer groot belang is de observatie dat dit ook geldt *binnen* de risicogroepen zoals gedefinieerd door het klinisch stadium. CLL-patiënten met een laag risico en *on*gemuteerde antigenreceptorgenen hebben een gemiddelde levensverwachting van ongeveer zes jaar, terwijl de ogenschijnlijk zelfde patiëntengroep met gemuteerde antigeenreceptorgenen een gemiddelde le-

vensverwachting van meer dan vijftien jaar hebben. Voorwaar geen irrelevante verschillen!

Deze bevindingen onderstrepen overigens nog eens hoe belangrijk het is dat het basale onderzoek aan universitaire instellingen wordt gestimuleerd en ondersteund. Niet alleen leidt het soms geheel onverwacht tot snel toepasbare belangrijke klinisch bevindingen, maar goed basaal onderzoek is de enige weg naar het ontwikkelen van nieuwe, rationele therapieën. De laatste jaren bestaat helaas nogal eens de neiging om alleen dát onderzoek te financieren waarvan zelfs de geïnteresseerde leek dan wel beleidsmaker kan zien dat het binnen enkele jaren zal leiden tot een klinisch toepasbaar product – een kortzichtig standpunt dat op den duur leidt tot stagnatie van de wetenschappelijke ontwikkelingen.

Een interessante vraag is natuurlijk: wat is de biologische basis voor het verschil in prognose tussen beide groepen? In een poging deze vraag te beantwoorden, heeft men onderzocht of de twee CLL-subgroepen verschilden op méér punten dan alleen de mutatiestatus van de antigeenreceptorgenen. Daartoe werd gebruikgemaakt van de zogenaamde cDNA microarray techniek. Ik zou een te groot beroep doen op uw incasseringsvermogen als ik zou trachten deze assay hier uit te leggen. Hier volstaat te zeggen dat het een recent ontwikkelde techniek is waarmee de expressie van duizenden genen tegelijk kan worden geanalyseerd. Aldus kunnen vergelijkingen worden gemaakt, bijvoorbeeld tussen normale cellen en leukemiecellen, of tussen leukemiecellen onderling.

Met behulp van deze cDNA microarray werd aangetoond dat de beide subgroepen van de Chronische Lymfatische Leukemie onderling erg op elkaar lijken: ze verschillen slechts in de expressie van een dertigtal genen. Bovendien lijkt het genexpressiepatroon van de ongemuteerde – slechte prognose – CLL-cellen erop te duiden dat de antigeenreceptor continu gestimuleerd wordt. Door welk antigeen is helaas nog volstrekt onbekend.

In het licht van dit laatste gegeven is een recente bevinding van onze groep zeer interessant. Wendy Mackus, die binnen onze afdeling onderzoek doet naar de effecten van stimulatie van de antigeenreceptor op groei en uitrijping van kwaadaardige B-cellen, heeft namelijk aangetoond dat stimulatie van de antigeenreceptor de CLL-cellen met *on*gemuteerde antigeenreceptorgenen beschermt tegen de effecten van cytostatica (celdodende medicijnen.). De op deze manier teweeggebrachte

verminderde gevoeligheid voor cytostatica zou dus ten dele de slechtere prognose van de ongemuteerde CLL-groep kunnen verklaren

Terzijde dient opgemerkt te worden dat de beschikbaarheid van technieken als de cDNA microarray, het karakter van medisch biologisch onderzoek drastisch heeft veranderd. Het is verschoven van de methode die gedreven werd door een hypothese, naar de zogenaamde visexpeditie. 'Eerst meten, dan denken' lijkt het motto soms te zijn, en het succesvolst is niet de onderzoeksgroep met de slimste ideeën, maar de groep met de beste apparatuur en de meeste medewerkers. Amerikanen, met hun voorliefde voor krijgshaftige taal, spreken in dit verband van de shotgunmethode, uiteraard uitstekend inzetbaar bij de enige jaren geleden door hun regering uitgeroepen *war on genes.*

Prognose op maat

Inmiddels is duidelijk geworden dat de prognose van patiënten met Chronische Lymfatische Leukemie ook wordt bepaald door de aanwezigheid in de kwaadaardige cel van specifieke verworven afwijkingen in de chromosomen, de dragers van de erfelijke informatie. Ook hier blijkt binnen eenzelfde klinisch stadium een groot verschil in overleving te bestaan. Laagrisicopatiënten met de gunstigste chromosoomafwijkingen hebben een gemiddelde overlevingsduur van tien à twaalf jaar. De groep met de ongunstigste afwijkingen overleeft echter gemiddeld slechts tweeënhalf à drie jaar. De komende jaren zal nog veel onderzoek verricht moeten worden om op te helderen hoe de verschillende chromosoomafwijkingen leiden tot verschillende prognoses. Inzicht daarin zal uiteindelijk de basis kunnen vormen van meer doelgerichte behandeling.

Deze chromosomale afwijkingen en de mutatiestatus van de antigeenreceptor zijn beide zeer krachtige en onafhankelijke prognostische parameters voor patiënten met een CLL. Anders geformuleerd: zij stellen ons in staat zeer relevante verschillen aan te tonen tussen patiënten die ogenschijnlijk hetzelfde stadium van dezelfde ziekte hebben.

Zijn er nog meer prognostische parameters te verwachten? Waarschijnlijk wel.

Het menselijk genoom is inmiddels vrijwel volledig in kaart gebracht. De mens blijkt ongeveer 30.000 genen te hebben – voor velen schokkend weinig méér dan

de muis. Hoewel ieder gen in principe de code voor één eiwit bevat, zijn er veel meer eiwitten dan genen omdat de vorm van de eiwitten kan veranderen: ze kunnen gedeeltelijk worden gesplitst en er kunnen andere moleculen, zoals suikers en fosfaatgroepen, aan gekoppeld worden, zodat hun functie verandert. De totale constellatie van alle eiwitten wordt het 'proteoom' genoemd. Door middel van proteomics-technologieën is het niet alleen mogelijk de integrale eiwitexpressie van leukemiecellen te vergelijken met die van normale cellen, maar ook om leukemiecellen onderling te vergelijken. Het is de hoop en verwachting dat dergelijke studies, waarvan de complexiteit overigens zeker niet moet worden onderschat, niet alleen meer inzicht zullen geven in het ontstaan en beloop van de ziekte maar ook nuttige prognostische parameters zullen opleveren. Hieraan wordt momenteel binnen onze afdeling gewerkt door Ingrid Blom, in nauwe samenwerking met de afdeling Biochemie van professor Hans Aerts.

Al deze ontwikkelingen leiden ertoe dat we in de toekomst steeds beter in staat zullen zijn de relevante verschillen binnen schijnbare homogene patiënten groepen op te sporen, en aldus voor elke patiënt zijn individuele risicoprofiel te bepalen. Deze kennis is van uitermate groot belang voor het uiteindelijk vaststellen van de meest geëigende behandelwijze. Ik heb deze ontwikkeling geïllustreerd aan de hand van de Chronische Lymfatische Leukemie, maar zij geldt onverkort ook voor andere kwaadaardige bloedziekten, zoals de acute myeloïde en lymfatische leukemie, de verschillende vormen van lymfklierkanker en de ziekte van Kahler.

Subtiel versus intensief

Wat zijn de ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van kwaadaardige bloedziekten? Wederom zal ik dit bespreken aan de hand van de CLL. Ter geruststelling: ik zal mij beperken tot enkele hoofdlijnen.

Op dit moment is het, althans in Nederland, gebruikelijk om patiënten met een CLL pas te behandelen indien er sprake is van snelle uitbreiding van de ziekte en/of het ontstaan van ziektegerelateerde klachten. Behandeling met standaardcytostatica – al of niet in combinatie – kan de ziekteverschijnselen wel verminderen en zelfs tijdelijk geheel laten verdwijnen, maar leidt nimmer tot echte genezing. Vroeg of laat wordt de ziekte weer actief. Zelfs een verlenging van de overleving wordt met deze

behandeling niet bereikt. Daarom heeft men naarstig gezocht naar mogelijkheden tot verbetering van de behandelingsresultaten. Daarbij zijn twee verschillende wegen bewandeld: de intensieve en de subtiele.

Allereerst de *intensieve*. Vanuit de gedachte dat het falen van de standaardbehandeling met cytostatica (chemotherapie) te wijten is aan een te lage dosis van de cytostatica, zijn er op basis van de hypothese 'meer is beter' – een hypothese die bij sommige hematologen bijna het karakter van een geloofsovertuiging kreeg – patiënten behandeld met zeer hoge doses chemotherapie. Omdat hierdoor in het beenmerg de bloedstamcellen – waaruit al onze rijpe bloedcellen worden gevormd – onherstelbaar beschadigd worden, dient dergelijke intensieve chemotherapie te worden gevolgd door een beenmerg- of bloedstamceltransplantatie. Indien men stamcellen gebruikte afkomstig van de patiënt zelf (afgenomen ruim vóór de intensieve chemotherapie) bleek dit wel te leiden tot een verbetering van de overleving van de patiënten, maar helaas nog steeds niet tot genezing. De procedure eist echter wel zijn tol: sterfte ten gevolge van de transplantatie varieerde van 4 tot 19%.

Wanneer stamcellen afkomstig van verwante donoren (broer/zuster) worden gebruikt (de zogenaamde allogene transplantatie) wordt bij 40 tot 50% van de patiënten genezing bereikt. Hier is de tol echter nog hoger, met een transplantatiegerelateerde sterfte van meer dan 30%. De grotere kans op genezing door middel van de allogene stamceltransplantatie is waarschijnlijk voor een belangrijk deel te danken aan afweerreacties van T-lymfocyten afkomstig van de donor, die gericht zijn tegen subtiele verschillen tussen donor en ontvanger in bepaalde zogenaamde HLA-antigenen. Omdat deze HLA-antigenen ook aanwezig zijn op de buitenkant van de leukemiecellen, worden in het kader van deze afweerreactie ook de leukemiecellen die de intensieve chemotherapie hebben overleefd alsnog geëlimineerd.

Op dit moment wordt veel onderzoek gedaan naar de waarde van een vorm van allogene stamceltransplantatie waarbij het accent veel meer ligt op dit afweeraspect: de zogenaamde non-myeloablatieve stamceltransplantatie of 'minitransplantatie', en die daarom kan worden beschouwd als een vorm van immunotherapie. Daarbij is de transplantatiegerelateerde sterfte aanzienlijk lager dan bij de gewone allogene stamceltransplantaties, terwijl de positieve effecten vergelijkbaar zijn.

Het is mijn stellige overtuiging dat de klassieke allogene stamceltransplantatie over een aantal jaren geen plaats meer zal hebben in de behandeling van kwaadaardige bloedziekten.

Intensieve chemotherapie gaat gepaard met vele bijwerkingen, zowel tijdens de behandeling als ook op de lange termijn, zelfs nog na jaren. Veel van deze bijwerkingen berusten op het feit dat de cytostatica delende cellen aanpakken, maar daarbij geen onderscheid kunnen maken tussen de kwaadaardige en normale delende cellen. Er is dus heel veel *collateral damage.* Zeker voor een ziekte als CLL, die in het algemeen slechts matig ernstige klachten geeft en gepaard gaat met een redelijke levensverwachting, is dit niet acceptabel. Het middel is dan veel bedreigender dan de kwaal. Het zal u volstrekt duidelijk zijn dat dergelijke intensieve therapieën uitsluitend moeten worden toegepast bij CLL-patiënten die behoren tot de – klinisch en moleculair-biologisch – ongunstige subgroep, en bij wie eerdere, mildere therapie gefaald heeft.

Hoe staat het met de *subtiele* aanpak? Een elegante benadering is de immunotherapie, die reeds decennialang als veelbelovend wordt beschouwd – zo'n beetje als het Nederlands elftal – , maar die nu toch eindelijk de beloften lijkt te gaan waarmaken (in tegenstelling tot het Nederlands elftal).

Bij de immunotherapie wordt getracht het afweersysteem in stelling te brengen tegen de kwaadaardige cellen. Het meest in het oog springende voordeel van immunotherapie is het ontbreken van de van chemotherapie bekende korte- en langetermijnbijwerkingen.

We kennen twee vormen van immunotherapie: de passieve immunotherapie en de actieve. Tot nu toe is bij de behandeling van patiënten met kwaadaardige bloedziekten de meeste ervaring opgedaan met *passieve* immunotherapie met behulp van de zogenaamde 'monoclonale antistoffen'. Het principe is relatief simpel. In het laboratorium wordt een antistof vervaardigd die specifiek kan binden aan moleculen op het oppervlak van de kwaadaardige cel. Na toediening zal deze antistof in principe alleen binden aan de kwaadaardige cel, die dan wordt verwijderd via mechanismen die ook worden gebruikt bij het opruimen van bijvoorbeeld bacteriën. Bij de CLL wordt momenteel veel onderzoek gedaan met de zogenaamde CD20 en CD52 antistoffen. (Hoewel er zeker muziek zit in deze benadering staat CD hier niet voor Compact Disc maar voor Cluster of Differentiation). Het mechanisme van het direct celdodende effect van de antistoffen verschilt duidelijk van dat van de cytostatica. Dit werd onder andere in ons laboratorium aangetoond door Lizet van der Kolk en Ludo Evers. Daarom is in de toekomst het meest te verwachten van een combinatie van de monoclonale antistoffen met (standaard) chemotherapie.

De *actieve* immunotherapie is de heilige graal van de tumorimmunologen. Hierbij probeert men door middel van een soort vaccinatieprocedure het immuunsysteem van de patiënt te activeren en vervolgens de tumor te laten elimineren. Voorwaarde voor succes is dat de buitenkant van de kwaadaardige cel voldoende verschilt van de normale tegenhanger om als abnormaal herkend te worden door het immuunsysteem, met name door de T-lymfocyten. Een probleem bij de Chronische Lymfatische Leukemie is dat de kwaadaardige cellen slecht herkend kunnen worden door het immuunsysteem. Ze zijn als de strijdmakkers van Odysseus die, verborgen onder de schapen, konden ontkomen aan de tastend zoekende vingers van de cycloop Polyphemos. Dit wordt verklaard doordat op het celoppervlak van de CLL-cellen weinig of geen zogenaamde 'co-stimulatoire' moleculen aanwezig zijn. Deze moleculen zijn absoluut noodzakelijk om T-cellen goed te laten uitrijpen tot 'killer T-cellen', die de kwaadaardige cellen uiteindelijk moeten elimineren.

Om de herkenning te verbeteren, heeft de groep van Thomas Kipps in San Diego leukemiecellen uit het bloed van CLL-patiënten geïsoleerd. Vervolgens is in het laboratorium in de CLL-cellen een gen ingebracht dat de code bevat voor een molecuul (het CD40 ligand) dat de CLL-cellen zodanig stimuleert dat op het oppervlak wél de belangrijke co-stimulatoire moleculen tot expressie komen. Deze veranderde leukemiecellen bleken nu inderdaad in staat te zijn killer T-cellen op te wekken, die niet alleen de veranderde CLL-cellen maar – en dat is uitermate belangrijk – ook de oorspronkelijke, niet-behandelde CLL-cellen konden vernietigen. Teruggave van deze aldus behandelde cellen aan de patiënt resulteerde in een duidelijke afname van het aantal leukemiecellen in het bloed en een reductie van de kliergrootte.

Uit voornamelijk dierexperimenteel onderzoek dat de laatste jaren, binnen de groep die door René van Lier en mijzelf wordt geleid, werd verricht door Ramon Arens en Kiki Tesselaar, is duidelijk geworden dat het zogenaamde 'CD70-molecuul' een zeer sterk co-stimulatoir signaal geeft voor de uitrijping van T-cellen tot killer T-cellen. De toename van killer T-cellen bleek te resulteren in versnelde afstoting van getransplanteerde tumoren, en zelfs totale bescherming tegen dodelijke tumoren die normaliter niet of nauwelijks herkend kunnen worden door T-cellen. Deze gegevens suggereren dat CD70 een aantrekkelijke kandidaat is voor de zogenaamde 'immuno-gentherapie' bij CLL: in een door het KWF gesubsidieerd project, dat binnen onze afdeling wordt uitgevoerd door Ingrid Blom en Arnon Kater,

onderzoeken wij of het inbrengen van dit CD70-molecuul in de CLL-cellen leidt tot een dusdanige activatie van het T-cel-systeem van de patiënt dat de CLL-cellen effectief kunnen worden geëlimineerd.

Theoretisch nog subtieler dan de immunotherapie is een behandeling die heel specifiek gericht is op de afwijking in de kankercel die verantwoordelijk is voor het kwaadaardige gedrag: de zogenaamde moleculaire therapie. Van dergelijke doelgerichte therapieën is te verwachten dat ze weinig bijwerkingen hebben. Het meest tot de verbeelding sprekend voorbeeld van deze moleculaire therapie is waarschijnlijk inmiddels aan een ieder van u bekend, hetzij via de vakbladen, hetzij via de leestafel bij de kapper.

De Chronische Myeloide Leukemie (CML) – die qua benaming verraderlijk veel lijkt op de CLL maar een totaal andere ziekte is! – wordt veroorzaakt door een verworven chromosoomafwijking, het zogenaamde 'Philadelphia chromosoom'. Ten gevolge van deze afwijking ontstaat er een voor de tumorcel uniek nieuw eiwit, dat de cel voortdurend een signaal tot deling geeft. Dit eiwit is geheel gekarakteriseerd, en vervolgens is er een medicijn ontworpen dat heel gericht het actieve deel van dit eiwit blokkeert. Het medicijn kan als tablet worden toegediend, heeft slechts geringe bijwerkingen en resulteert bij vrijwel alle patiënten in een verdwijnen van de leukemiecellen. Het is nog te vroeg om de vraag te beantwoorden of er sprake is van echte definitieve genezing, maar de resultaten zijn zó veelbelovend dat bij chronische myeloide leukemie het aantal allogene stamceltransplantaties – tot nu toe de enige bewezen curatieve therapie – wereldwijd dramatisch is gedaald.

De hoop is natuurlijk dat ook voor de CLL zo'n geraffineerde therapie kan worden ontwikkeld. Zover is het helaas nog niet, omdat de exacte moleculaire basis van de CLL nog niet is opgehelderd.

Bij alle vormen van kanker vindt toename van de kwaadaardige cellen plaats óf door een ongebreidelde celdeling óf door een verstoring van het proces van de geprogrammeerde celdood, de zogenaamde 'apoptose'. De Chronische Lymfatische Leukemie wordt over het algemeen beschouwd als hét prototype van een ziekte die ontstaat door een verstoring van de apoptose. Het hoe en waarom van deze apoptosestoornis is nog onduidelijk.

In ons laboratorium wordt onder leiding van Eric Eldering met behulp van een recent ontwikkelde techniek een analyse gemaakt van de expressie van ruim dertig

genen die direct bij de regulatie van apoptose betrokken zijn. Verrassenderwijs blijken CLL-cellen niet alleen overexpressie van een aantal apoptose-remmende eiwitten te hebben (wat je ook zou verwachten), maar ook een sterk verhoogde expressie van enkele krachtige apoptose- bevorderende eiwitten. Deze laatste worden kennelijk in de CLL cel – die immers een gestoorde apoptose heeft – geremd in hun functie. Het huidige onderzoek is gericht op het ophelderen van het basisdefect in de apoptoseregulatie bij CLL-cellen, en in het bijzonder op het bestaan van eventuele verschillen op dit punt tussen de prognostisch gunstige en ongunstige CLL-subgroepen.

Daarnaast is het ook van groot belang om de effecten van bestaande therapieën op moleculair niveau te analyseren. Hieruit zal belangrijke informatie kunnen worden verkregen omtrent te verwachten effectiviteit, dan wel ineffectiviteit, van de verschillende behandelingen, zoals chemotherapie, immunotherapie en moleculaire therapie. Tevens zal het een rationele basis verschaffen voor het kiezen van optimale combinaties. Deze zogenaamde 'pharmacogenomics' zal in de nabije toekomst een belangrijk onderdeel moeten zijn van alle klinische studies die betrekking hebben op de behandeling van kanker.

De subtiele immunotherapie en moleculaire therapie lijken in eerste instantie vooral erg aantrekkelijk te zijn voor het behandelen van de CLL-patiënten met een gunstige prognose, terwijl de intensieve benadering wellicht de levensverwachting van de groep met een ongunstige prognose kan verbeteren. Lopend en toekomstig klinisch onderzoek zal antwoord moeten geven op belangrijke vragen als: in welke fase van de ziekte kan het best gestart worden met behandeling, hoe intensief moet de eerste behandeling zijn en wat is de optimale combinatie van de beschikbare therapievormen? Daarbij moet het ambitieuze doel natuurlijk zijn om de CLL-patiënt te genezen.

De factor tijd

In mijn inleiding heb ik als een van de twee aantrekkelijke aspecten van de hematologie genoemd het intensieve contact tussen arts en patiënt. De rol van de patiënt is de laatste jaren – gelukkig – snel aan het veranderen. Van betrekkelijk passief en volgzaam tot een actieve kritische consument die zijn eigen informatie – verkregen

via familie, vrienden, patiëntenverenigingen en, in toenemende mate, via het internet – naast de mening en adviezen van de arts legt. Deze houding – door sommige collega's (ten onrechte) uitsluitend als storend ervaren – kan in principe sterk bijdragen aan de kwaliteit van de besluitvorming rond de behandeling. Om de CLL weer als illustratie te gebruiken: hier moet een keuze worden gemaakt uit een groot palet aan mogelijkheden, variërend van simpele chemotherapie, toegediend in tabletvorm, tot donorstamceltransplantatie. De uiteindelijke keuze dient te zijn gebaseerd op intensief en helder overleg tussen arts en patiënt. Daarbij is het de taak van de arts om op basis van zijn/haar kennis en kunde een zo goed mogelijke voorlichting te geven over kansen van slagen, risico's, bijwerkingen op korte en lange termijn en eventuele verdere mogelijkheden bij falen van de voorgestelde behandeling. Dit vereist dus een gedegen kennis van de *state of the art*, die idealiter *evidence based* is.

Echter, minstens even belangrijk is dat de arts zich een goed oordeel vormt over de fysieke en vooral psychische draagkracht van de patiënt, diens sociale situatie en diens wensen en verlangens op korte en lange termijn. Dit is in alle onderdelen van de geneeskunde natuurlijk van belang, maar kwaadaardige bloedziekten veroorzaken vaak een grote existentiële onzekerheid, terwijl de behandelingen een aanzienlijke invloed hebben op de kwaliteit van leven. Gelukkig is dat vaak tijdelijk, maar soms ook permanent. Het gebeurt dan ook niet zelden dat de patiënt de voorkeur geeft aan een behandeling die qua genezingskans als suboptimaal moet worden beschouwd, maar die gepaard gaat met geringe bijwerkingen, zodat het aanwezig kunnen zijn bij belangrijke gebeurtenissen (zoals huwelijk en geboorte) in de nabije toekomst gegarandeerd lijkt. Dit soort overwegingen geeft de grenzen aan van de *evidence based* en protocollaire geneeskunde. Ook hier zijn het dus weer de verschillen die tellen…

Het zal duidelijk zijn dat vooral dit besluitvormingsproces zeer veel tijd vergt. Hier geldt: kwaliteit kost tijd. Juist dit aspect staat tegenwoordig erg onder druk, gezien de toenemende, maar vaak wat gratuite overkomende roep om meer efficiency in de gezondheidszorg. Daarbij lijkt bovendien de *wachttijd* een belangrijker kwaliteitscriterium te zijn dan de *contacttijd*. Veel patiënten klagen over gebrek aan tijd, informatie en uitleg tijdens het contact met hun behandelend arts. Informatie verkregen via het internet kan dat nooit compenseren, vooral door de voor de patiënt vaak onduidelijke signaal-ruisverhouding.

In dit verband is het ook relevant dat het grootste deel van de *second opinions* wordt aangevraagd omdat er sprake is van een suboptimale communicatie tussen arts en patiënt. Ook de grote bloei van het zogenaamde alternatieve circuit zou ons aan het denken moeten zetten. Los van welke al of niet magische behandelingsmodaliteit er ook wordt toegepast, veelal ingebed in hemelbestormende dan wel hemeltergende theorieën: de patiënten krijgen bij de alternatieve genezers over het algemeen meer tijd en aandacht dan bij de reguliere artsen.

Het is dan ook spijtig dat we in de gezondheidszorg nog steeds een financieringssysteem hebben waarin het uitvoeren van – technisch inderdaad vaak hoogstaande – diagnostische of therapeutische ingrepen méér oplevert dan goed kijken en luisteren naar de patiënt. Dit zou echt moeten veranderen, temeer daar introductie van een reëel 'kijk- en luistergeld' waarschijnlijk zeer kosteneffectief is. Het zal in de gehele gezondheidszorg veel onnodig shoppen langs verschillende specialisten voorkomen en het aantal *second opinions* sterk doen verminderen.

Goede hematologische zorg vergt zeker veel tijd, niet alleen voor de behandeling zelf maar juist ook voor het verlenen van steun, bemoediging en troost. Het is van groot belang dat hiermee terdege rekening wordt gehouden bij de introductie van nieuwe systemen voor financiering van de gezondheidszorg, waarbij de door velen als panacee beschouwde marktwerking naar ik vrees een steeds grotere rol gaat spelen.

De toekomst

Het moge duidelijk zijn dat de hematologie een vakgebied is dat zowel wat betreft patiëntendiagnostiek als research sterk geworteld is in het laboratorium. Ontwikkeling van de nieuwe diagnostische methoden vereist geavanceerde technologie. Het is dan ook verheugend dat de Raad van Bestuur de afgelopen jaren de ontwikkeling van de genomics- en proteomicstechnologie in het AMC krachtig heeft gestimuleerd. Implementatie van deze technologie in het wetenschappelijk onderzoek en op termijn in de patiëntenzorg van de afdeling hematologie is dan ook mogelijk, en inmiddels ten dele gerealiseerd.

Laboratoriumervaring is voor een aankomend hematoloog mijns inziens onontbeerlijk. De beste manier om daarmee affiniteit te krijgen, is het verrichten van basaal of translationeel wetenschappelijk onderzoek in de periode tijdens of vooraf-

gaand aan de opleiding tot hematoloog. Het is voor de verdere bloei van de hematologie in Nederland van groot belang dat er jonge clinici blijven bestaan die de moeizame spagaat tussen de basale vakken en de kliniek aandurven. Zij moeten krachtig worden ondersteund en gestimuleerd, en niét, zoals nu het geval is, min of meer gestraft worden met een moeizaam carrièreperspectief en een gegarandeerd lagere beloning dan hun niet-academische collega's. Het vroegtijdig opsporen en begeleiden van getalenteerde studenten, waarmee enkele jaren geleden in het AMC is begonnen met het SUPER project (Studenten Uitmuntend in Patiëntenzorg, Educatie en Research) is een goede lokale aanzet.

Maar ook de overheid heeft hierin een belangrijke taak. Het is op deze plek al vaker vermeld: helaas zijn we al meer dan een decennium gezegend met een overheid die haar beleid ten aanzien van onderwijs/onderzoek niet baseert op visie, maar op financiële randvoorwaarden. In Nederland behoren de uitgaven voor onderwijs en onderzoek tot de laagste van Europa – een beschamende situatie voor zo'n rijk land. De gevolgen worden merkbaar: Nederland telt per 100.000 werknemers 34 gepromoveerden, tegen 56 in de ons omringende landen, terwijl het aantal promovendi jaarlijks met 5% daalt. Vorige week, tijdens de opening van het academisch jaar, beleden verschillende bewindslieden hun liefde voor de kenniseconomie. Deze liefde lijkt zich echter vooral te beperken tot het tweede deel van dit woord. Kritische beschouwing van de gelanceerde voorstellen leert dat het in feite niet meer betekent dan een herverdeling van de schaarste.

En daar waar visie en fantasie ontbreken, ontstaat als vanzelf een woud aan regels. In Nederland zijn we daardoor niet ver verwijderd van de wat karikaturale situatie dat 50% van de werkenden bezig is met het controleren of de andere 50% zich wel houdt aan alle regels, voorschriften, richtlijnen en *standard operating procedures* (SOP's). Natuurlijk zijn richtlijnen en protocollen de basis voor een kwalitatief hoogstaande gezondheidszorg. Zij behoren echter nimmer een doel op zich te worden, en activiteiten ten behoeve van het vervaardigen van richtlijnen mogen nooit ten koste gaan van wat managers zo mooi 'het primaire proces' noemen.

Naast basaal en translationeel onderzoek kan het belang van goede klinische studies voor de vooruitgang van de hematologie nauwelijks overschat worden. Goed klinisch onderzoek, waarbij de standaardbehandeling wordt vergeleken met een nieu-

we therapie, levert nu eenmaal de *evidence* waarop de toekomstige richtlijnen moeten worden gebaseerd.

Omdat kwaadaardige bloedziekten relatief zeldzaam zijn, is samenwerking, nationaal en internationaal, essentieel. In Amsterdam krijgt dat gestalte in het Amsterdams Transplantatie Centrum, waarin AMC en VUMC gaan samenwerken op het gebied van patiëntenzorg en onderzoek op het gebied van de stamceltransplantatie. In Nederland is deze samenwerking uitstekend gerealiseerd in de in 1985 opgerichte HOVON, waarin hematologen uit alle academische centra en een groot aantal niet-academische centra participeren. Dit brede draagvlak is de sleutel tot het succes van de HOVON en dient dan ook gekoesterd en instandgehouden te worden.

Een punt van zorg is ook hier de regelgeving. Deze is ten aanzien van het verrichten van klinische studies inmiddels dermate uitgebreid en tijdrovend geworden dat het vrijwel zeker een negatieve impact heeft op de deelname van vooral kleinere ziekenhuizen aan klinische trials, en dat terwijl er nu al minder dan 10% van alle patiënten wordt behandeld in het kader van klinisch onderzoek! De recente Europese Richtlijnen, die een sterk juridisch karakter hebben, zullen het ook voor academische centra steeds moeilijker maken klinische studies te doen. Dit zal uiteindelijk desastreuze gevolgen hebben voor de kwaliteit van het klinisch onderzoek in de geneeskunde in het algemeen en in de hematologie in het bijzonder.

Regelingen waarbij goedkeuring door medisch-ethische toetsingscommissies van academische centra tevens geldigheid zou hebben voor de samenwerkende regionale ziekenhuizen zouden hier een oplossing kunnen bieden. Met andere woorden: het juridische moet dienstbaar zijn aan het medische, en niet andersom.

Dames en heren, ik heb de toekomst van diagnostiek en behandeling van kwaadaardige bloedziekten geschetst aan de hand van de bespreking van een aantal aspecten van de CLL.

Met behulp van snelle geautomatiseerde technieken zal een analyse worden verricht van specifieke genexpressiepatronen en/of eiwitprofielen van de tumorcel. Met deze informatie zal voor elke patiënt een vrij nauwkeurige inschatting kunnen worden gegeven van de prognose, en tevens zal ermee kunnen worden voorspeld van welke therapeutische benadering al of niet succes te verwachten is. De therapieën zullen subtieler worden en zoveel mogelijk gebaseerd op inzicht in de moleculaire basis van de ontregelde celgroei of celdood van de kwaadaardige bloedcellen.

Het tijdperk van de vrij grofstoffelijke, zeer intensieve chemotherapie die bij iedereen op identieke wijze wordt toegepast, ligt daarmee definitief achter ons. Uitvoerig en helder overleg tussen arts en patiënt blijft essentieel voor de noodzakelijke individualisering van de therapie. Het opsporen van de verschillen wordt de opdracht…

Dankwoord

Aan het eind gekomen van deze rede wil ik graag het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ernest Briët, Henk Lie en Marcel Levi hebben als opeenvolgende voorzitters van de divisie Inwendige Specialismen met visie en inzicht het standpunt 'small is beautiful' verlaten, en een situatie gecreëerd waarin de klinische hematologie binnen het AMC tot verdere bloei kan worden gebracht. Ik voel mij aan jullie verplicht om hier mede zorg voor te dragen.

Ik prijs mij gelukkig dat te mogen doen met een groep uitstekende collega's. Hans van der Lelie, Ber Thomas, Carla Hollak, Jaap Jan Zwaginga, Marie-José Kersten en Bart Biemond: niet alleen jullie kennis, kunde en toewijding maar ook jullie vriendschap maakt het werken binnen onze afdeling voor mij tot een groot plezier.

Goede hematologische zorg is ondenkbaar zonder goede verpleegkundigen. Gelukkig hebben we die in ruime mate, zowel in de kliniek als in de polikliniek. Samen met de transplantatiecoördinator, datamanagers en kwaliteitsmedewerker, vormen jullie een enthousiast, inspirerend en professioneel team, waarmee het buitengewoon plezierig samenwerken is.

Analisten van het specieel laboratorium hematologie: jullie kennis, kunde en snelheid van werken heeft jullie binnen het AMC terecht een grote reputatie bezorgd. Deze kwaliteiten worden alleen geëvenaard door jullie prikkelende eigenzinnigheid, die ons, hematologen, scherp houdt. Met het ontwikkelen van de moleculair biologische diagnostiek ziet de nabije toekomst er spannend uit.

Internisten en hematologen in de samenwerkende ziekenhuizen binnen onze IKA-regio: ik hoop dat we de komende jaren onze interacties kunnen intensiveren, niet alleen ten behoeve van optimale diagnostiek en behandeling van de hematologische patiënten, maar ook voor de opleiding van assistenten en co-assistenten. Ik heb er alle vertrouwen in.

Onderzoek doen is per definitie samenwerken, verbanden smeden. Daarbij werken de wat ongrijpbare begrippen als wederzijdse chemie, vertrouwen en waardering eindeloos veel beter dan op papier ontworpen en in beleidsplannen vastgelegde samenwerkingsovereenkomsten. Een groot deel van mijn onderzoek heeft zich afgespeeld op of in nauwe interactie met het CLB, tegenwoordig CLB/Sanquin.

Van alle mensen met wie ik daar met veel plezier heb samengewerkt, wil ik er een paar noemen. Lucien Aarden: jij hebt mij bijgebracht dat aan het resultaat van een experiment pas geloof mag worden gehecht als alle mogelijke artefacten zijn uitgesloten. In deze kritische attitude was jij schier onnavolgbaar. Ook jouw blijvende passie voor het zelfdoen van proeven was zeer inspirerend, en staat in schril contrast tot de attitude van veel onderzoekers die, naarmate zij verder stijgen in de hiërarchie, het laboratorium zoveel mogelijk mijden.

Ellen van der Schoot, onmisbare schakel tussen CLB/Sanquin en onze afdeling: het is een genot geweest om in diverse projecten met jou samen te werken. De snelheid waarmee jij je steeds weet te verdiepen in nieuwe onderwerpen en vervolgens met originele ideeën komt, is indrukwekkend. Hoewel onze primaire onderzoeksinteresses de laatste jaren iets uiteen zijn gaan lopen, hoop en verwacht ik in de nabije toekomst weer nauw met je te kunnen gaan samenwerken. Ik stel me er veel van voor.

René van Lier: ik herinner me nog goed hoe wij ongeveer vier jaar geleden op een terrasje in de avondzon onze gedachten lieten gaan over de beste manier waarop wij onze samenwerking zouden kunnen versterken. Ik weet niet of het uitsluitend te danken was aan de aldaar genuttigde geestrijke sappen, maar onze conclusie kende geen spoor van twijfel: jij zou naar het AMC moeten komen, liefst als hoofd van een nog op te richten afdeling Experimentele Immunologie. Dankzij de slagvaardigheid van de Raad van Bestuur en tot mijn grote vreugde is dit plan inmiddels gerealiseerd. Ik heb zeer grote waardering voor jouw analytisch en conceptueel denkvermogen. Ik hoop onze vruchtbare samenwerking nog jaren te kunnen

voortzetten en samen de onderzoekslijn 'pathogenese en immuuntherapie van B-cel maligniteiten' verder uit te bouwen.

Een groot voordeel van het werken in een academische instelling is het contact met jonge onderzoekers. Ze zijn allemaal anders, hebben veelal een uitgesproken karakter en mening, en houden je bij de les. Om niet het risico te lopen mensen te vergeten – men kwetst zo gauw – zal ik hier geen namen noemen. Ik bedank al mijn AIO's en post-docs uit heden en verleden voor hun onmisbare steun. Het succes van ons wetenschappelijk onderzoek is ook voor een zeer groot deel te danken aan jullie inzet, talent en volharding.

Mijn belangrijkste leermeester in de hematologie was de helaas veel te vroeg overleden Albert van den Borne. Zijn onverminderd enthousiasme en creativiteit hebben grote invloed op me gehad. Voor hem was de hematologie de mooiste hobby die hij zich kon voorstellen. Die houding was gelukkig besmettelijk.

En ten slotte Estelle: in de Richtlijn Oraties staat dat er maximaal tienduizend woorden mogen worden gebruikt. Voor jou zijn zelfs dát er veel te weinig…

Ik heb gezegd.

Noten

1. Avicenna, *Leerdicht der Geneeskunst*. 1991 Boom,
2. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Krober A., Bullinger L., et al. *2000.* Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med;* 343: 1910-1916.
3. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., Oscier D.G., Stevenson F.K. 1999. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 94: 1848-1854.
4. Damle R.N., Wasil T., Fais F., Ghiotto F., Valetto A., Allen S.L., et al. 1999. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 94: 1840-1847.
5. Rosenwald A., Alizadeh A.A., Widhopf G., Simon R., Davis R.E., Yu X., et al. 2001. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*; 194: 1639-1647.
6. Klein U., Tu Y., Stolovitzky G.A., Mattioli M., Cattoretti G., Husson H., Freedman A., Inghirami G., Cro L., Baldini L., Neri A., Califano A., Dalla-Favera R. 2001. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med*; 194: 1625-1638.
7. Wierda W.G., Cantwell Mark J., Woods Sandra J., Rassenti Laura Z., Prussak Charles E., Kipps, Thomas J., 2000. CD40-ligand (CD154) gene therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Blood*; 96: 2917-2924.
8. Arens R., Tesselaar K., Baars P.A., Schijndel G.M. van, Hendriks J., Pals S.T., Krimpenfort P., Borst J., Oers M.H.J. van, Lier R.A. van, 2001. Constitutive CD27/CD70 interaction induces expansion of effector-type T cells and results in IFNgamma-mediated B cell depletion. *Immunity*; 15: 801-812.
9. Golub T.R. 2003. Mining the genome for combination therapies. *Nat. Medicine*; 9: 510-511.
10. Editorial 2003. Who's afraid of the European Clinical Trials Directive? *Lancet*; 361: 2167.