



(BE)HANDEL MET VOORKENNIS!

PROF. DR. RON H.N. VAN SCHAIK

(BE)HANDEL MET VOORKENNIS!

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

ISBN 978-94-914-6219-1

© Prof. Dr. Ron H.N. van Schaik, oratiereeks Erasmus MC
28 maart 2014

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).

(BE)HANDEL MET VOORKENNIS!

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van hoogleraar Farmacogenetica
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 28 maart 2014

door

PROF. DR. RON H.N. VAN SCHAIK

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de voorzitter,
Mijne Heren leden van het College van Bestuur,
Mijnheer de Decaan,
Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur,
Dames en Heren, Medewerkers van de Afdeling Klinische Chemie,
Zeer gewaardeerde familie, vrienden, collega's, studenten en overige toehoorders,*

Inleiding

Allereerst dank aan de Decaan voor het mooie overzicht van mijn wetenschappelijke carrière. Onlangs werd mij, ter gelegenheid van mijn verjaardag, een verkorte en visuele versie aangeboden door mijn collega's van de Afdeling Klinische Chemie. Deze fotocollage geeft een beeld van mijn periode bij de Afdeling Klinische Chemie en heeft, in tegenstelling tot de versie van de Decaan, wat minder oog voor de wetenschappelijke mijlpalen en behaalde diploma's. In de visuele versie is echter WEL de brandblustraining opgenomen. Op de middelste foto ziet u mij starten met het bouwen aan mijn carrière.

Toen ik ging studeren aan de Universiteit Utrecht lagen mijn interesses wat ver uit elkaar leek het, en kon ik moeilijk kiezen. Ik vond Scheikunde, Farmacie en Geneeskunde leuk, en koos uiteindelijk voor Scheikunde, met keuzevakken Biochemie, Klinische Chemie en Moleculaire Biologie. Destijds heb ik wel eens gedacht of ik niet beter met wat meer focus te werk kon gaan. Wonder boven wonder blijken alle juist genoemde aspecten vertegenwoordigd te zijn in de huidige leerstoel. Was dat voorkennis?

Het is mij een eer en een genoegen om u in deze eerste openbare les te mogen vertellen over Farmacogenetica. Het is een discipline die twee onderwerpen omvat: de farmaca, oftewel medicijnen, en de genetica: het vakgebied dat zich bezig houdt met overerfbare eigenschappen, zoals die zijn vastgelegd in het DNA.

Farmacogenetica richt zich op DNA analyse ter verklaring, of beter nog, ter voorspelling van een afwijkende reactie op medicatie. In de komende 40 minuten zal ik u uitleg geven over de achtergronden, hoe deze vorm van diagnostiek wordt uitgevoerd, wat de toepassingen zijn en wat het kan betekenen voor de gezondheidszorg van vandaag en morgen. Ik hoop u te kunnen laten zien dat Farmacogenetica relevante kennis oplevert, van belang voor het voorschrijven van geneesmiddelen. Dat het (Be-)Handelen met Voorkennis mogelijk maakt.

Nu heeft de uitdrukking “Handelen met Voorkennis” een negatieve klank. In de encyclopedie lezen we als definitie: “Gebruik maken van vertrouwelijke informatie waar men uit hoofde van beroep of functie beschikt, om zich ten koste van anderen te verrijken op de beurs. Strafbaar”. Een dergelijke handelswijze kan, gezien de diverse berichtgevingen, leiden tot ontslag of hoge boetes. Nu heeft het Erasmus Universiteit Rotterdam een economisch en een medisch Profiel. Daar waar handel met voorkennis bij de Economie ongewenst is, is het bij de Medische Faculteit juist van grote waarde voor een goede gezondheidszorg.

Een persoon die binnen de gezondheidszorg handelt zonder kennis wordt aangeduid als een kwakzalver. Op dit schilderij van Gerard Dou uit 1652 staat een kwakzalver afgebeeld. U ziet het zogenaamd diploma, dat ter overtuiging voor de kwakzalver op tafel ligt. De schilder heeft een aantal symbolieken verwerkt in dit schilderij. Het aapje op het diploma staat bijvoorbeeld symbool voor de dwaasheid van de mens. De vrouw helemaal rechts wordt bestolen van haar portemonnee, als analogie van de kwakzalver zijn toehoorders besteelt. Ook deze vorm van gezondheidszorg kostte dus geld. Op tafel staat een fles bedoeld om de urine van vrouwen te schouwen. Hieraan kon de kwakzalver zien of de vrouwen zwanger waren. Binnen de Klinische Chemie hebben we daar inmiddels een wat betrouwbaardere test voor. (<http://oud.digischool.nl/ckv2/bevo/figuurstukken/dou.htm>).

Behandelen met geneesmiddelen

Genezen van patiënten gaat natuurlijk beter met kennis. Kennis over de ziekte. Kennis over behandelmethoden. En kennis over de werking van medicijnen. Op deze dia ziet u een reclame voor een in 1860 gepatenteerd Amerikaanse geneesmiddel: Hamlin's Wizard Oil. Volgens het document op tafel geschikt voor de behandeling van diverse kwalen, zoals reuma, zenuwpijn, kiespijn, difterie, keelpijn, rugpijn, verstuikingen, kneuzingen, likdoorns, kramp, kolieken, diarree en pijn. Niet alleen de brede toepasbaarheid, maar ook de samenstelling, zijnde kamfer, ammoniak, chloroform, laurier, kruidnagel en terpentijn, geven reden tot enige bedenkingen ten aanzien van de werking. In onze A15 apotheek bleek dit middel in ieder geval niet op voorraad.

De geneesmiddelen van vandaag zijn duidelijk met een meer wetenschappelijke insteek ontwikkeld en werken waarschijnlijk een stuk beter dan de Wizard Oil. Aan de hand van onderzoek is bovendien door de fabrikant vastgesteld welke doseringen werkzaam zijn, en welke tot bijwerkingen leiden. Dit is gedaan in studies met een honderdtal personen. Op basis hiervan komt in de bijsluiter de juiste doseringen te staan, in feite dus voor een gemiddelde patiënt.

Interindividuele variatie in geneesmiddel respons

Hoe gaat de behandeling met geneesmiddelen nu in de praktijk? Deze collega belde mij onlangs op met een probleem. Hij had twee patiënten, met exact dezelfde symptomen en dezelfde resultaten bij lichamelijk onderzoek. De patiënten werden gediagnosticeerd met dezelfde ziekte. Ze kregen beiden dan ook hetzelfde geneesmiddel voorgeschreven. Maar de ene patiënt knapte na de start van de medicatie zienderogen op, terwijl de andere patiënt ernstige bijwerkingen kreeg.



Deze observatie is herkenbaar voor velen die patiënten met geneesmiddelen behandelen: er bestaat variatie in geneesmiddelrespons. Eind 19de eeuw werd dit fenomeen reeds beschreven door Sir Archibald Garrod: “Ieder geneesmiddel is een gif, wanneer het in te hoge doseringen wordt ingenomen. In sommige personen blijkt een dosis welke GEEN schade toebrengt aan de meerderheid van de mensen, juist toxisch te zijn. Terwijl anderen een uitzonderlijke tolerantie aan de dag leggen voor hetzelfde geneesmiddel”.

Nu kunnen er diverse redenen zijn waarom patiënten verschillend reageren op medicatie. Ineffectiviteit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door het niet innemen van de pillen. Of, zoals Prof. Teun van Gelder het is zijn oratie Cruyfiaans beschreef:

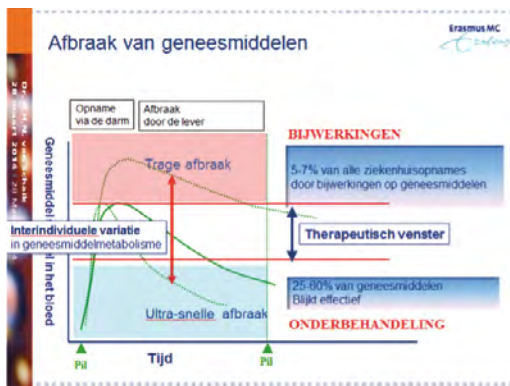
“Geneesmiddelen kenne niet werke in zij die ze niet slikken”. Verder weten we dat de werking van de nieren, leeftijd, het gebruik van andere geneesmiddelen en gebruik van bepaalde voeding invloed kunnen hebben. Maar een belangrijke factor die tot nu toe vaak onderbelicht is gebleven, is de erfelijke aanleg om medicijnen af te breken. Die erfelijke aanleg is namelijk niet bij iedereen gelijk.

Wat gebeurt er tussen slikken en plassen?

Wat gebeurt er nu tussen slikken en plassen? Bij het innemen van een pil komt het geneesmiddel via mond, slokdarm en maag in de darm terecht. Daar wordt het opgenomen in het bloed en kan het zijn werking gaan uitvoeren. Het geneesmiddel passeert ook de lever, waar het (deels) wordt afgebroken. Dit gebeurt door enzymen, waar er hier een aantal van zijn weergegeven. Na de lever komen het geneesmiddel en de afbraakproducten in het bloed, en uiteindelijk bij de nieren, waar ze via de urine uit het lichaam worden verwijderd.

Metabolisme

Ditzelfde proces is hier nog eens in grafiekvorm weergegeven. U ziet dat na inname van een pil de bloedspiegel stijgt wanneer het geneesmiddel wordt opgenomen via de darm. Waarna de afbraak door de lever zorgt voor een daling van de bloedspiegel. Wanneer er opnieuw een pil geslikt wordt zal de bloedspiegel weer stijgen.

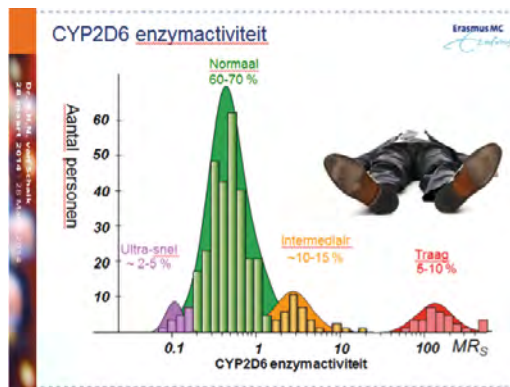


Die bloedspiegel van een geneesmiddel dient zo goed mogelijk tussen de rode lijnen te blijven, het therapeutisch venster. Boven het therapeutisch venster treden er bijwerkingen op, terwijl er onder het therapeutisch venster sprake is van te weinig effectiviteit. In deze grafiek is te goed zien dat wanneer een patiënt een trager dan gemiddelde afbraak heeft, er een verhoogde kans op bijwerkingen is. En dat er bij een ultrasnelle afbraak er sprake is van onderhandeling.

Nu is de vraag of dit een groot probleem is. En het antwoord is: ja. Ernstige bijwerkingen op geneesmiddelen blijken verantwoordelijk te zijn voor 5-7% van alle ziekenhuisopnames. Dit zijn getallen op basis van studies in de Verenigde Staten, Engeland en het in 2006 in Nederland gepubliceerde HARM-rapport. Ernstige bijwerkingen op geneesmiddelen staat dan ook op een vijfde plaats als doodsoorzaak. Toedienen van geneesmiddelen is dus niet zonder risico. De vraag is of we dit risico zo willen accepteren, of dat we kennis gaan gebruiken om dat risico te beperken. Opmerkelijk is verder dat slechts 25-60% van de voorgeschreven medicatie effectief is. Wanneer we nu die variatie in geneesmiddelaafbraak zouden kunnen voorspellen, kunnen we geneesmiddeltherapie effectiever en minder risicovol maken.

Ongeveer 80% van alle geneesmiddelen worden in de lever afgebroken door Cytochroom P450 enzymen. Deze enzymen hebben hun eigen karakteristieken en geneesmiddelvoorkeuren. U ziet bijvoorbeeld dat het cytochroom 2D6, afgekort CYP2D6, betrokken is bij de afbraak van 19% van alle geneesmiddelen. Dat zijn onder andere de veelgebruikte antidepressiva en bèta-blokkers. Het cytochroom 2C9 is betrokken bij de afbraak van 16% van alle geneesmiddelen, waaronder de risicovolle antistollingsmiddelen Sintrom en Marcomar. Het cytochroom 2C19 (8% van de geneesmiddelen) breekt antidepressiva af en is nodig voor de activering van clopidogrel. Het cytochroom 3A4 neemt het grootste deel voor zijn rekening: het is betrokken bij de afbraak van 36% van alle geneesmiddelen.

Eén van de enzymen waar ik u meer over wil vertellen, is het cytochroom P450 2D6. De ontdekking dat niet iedereen dezelfde activiteit van dit enzym heeft werd gedaan in 1976, toen Bob Smith, werkzaam in een ziekenhuis in Londen in het kader van onderwijs zijn studenten de bloeddrukverlager debrisoquine liet slikken. En dat zelf ook innam. Met de studenten ging het wel goed, maar Bob Smith ging zelf volledig onderuit. Orthostatische hypotensie: een te sterke werking van de bloeddrukverlager.

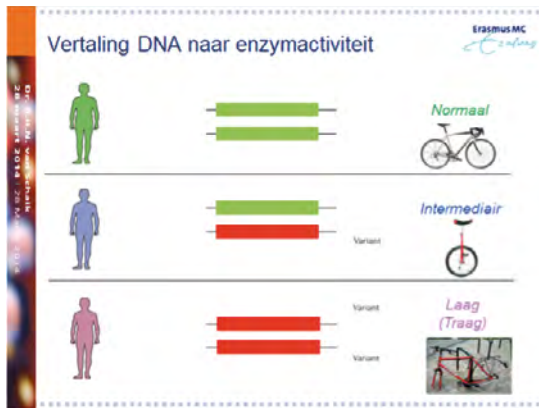


Debrisoquine wordt in de lever afgebroken door cytochroom 2D6. Naar aanleiding van dit voorval werd deze enzymactiviteit in de bevolking onderzocht. Er bleken 4 groepen te onderscheiden: 60-70% van de onderzochte personen vertoonden een normale afbraaksnelheid, terwijl 5-10% een traag metabolisme bleek te hebben. Verder had 10-15% een intermediair metabolisme, tussen normaal en traag in. Twee tot vijf procent van de bevolking bleek juist heel veel enzymactiviteit te bezitten, en wordt aangeduid als ultrasnelle metaboliseerder. Op de horizontale as ziet u dat dit verschil een factor 1000 kan bedragen. U realiseert zich dat deze verdeling dus invloed heeft op de afbraak van 1 op de 5 geneesmiddelen die u slikt. Maar in de huidige praktijk wordt hier nog nauwelijks rekening mee gehouden.

In 1985 wordt de oorzaak voor deze opmerkelijke verdeling in enzymactiviteit gevonden. De erfelijke informatie voor het cytochroom 2D6, opgebouwd uit de DNA bouwstenen A, C, G en T, bleek bij een aantal mensen een variatie te bevatten op de meest gangbare codering. Een dergelijke variatie ziet u hier weergegeven, en wordt een single nucleotide polymorfism, oftewel SNP genoemd. Een SNP is bijvoorbeeld verantwoordelijk voor het voorkomen van de bloedgroepen A en B. En is de oorzaak voor het feit dat bepaalde personen bij het eten van broccoli een zeer bittere smaak ervaren. Weer een andere SNP vormt de oorzaak voor het feit dat sommige mensen op één kopje koffie staan te stuiteren, terwijl anderen rustig voor het slapengaan een paar koppen kunnen drinken zonder daar last van te hebben. En SNPs zijn dus verantwoordelijk voor de variatie in afbraak van geneesmiddelen.

Even een praktijktest. Hier ziet u een deel van de DNA informatie van twee personen. De bovenste past bij normaal metabolisme. In ons laboratorium moeten wij dus vaststellen of in de DNA code van de onderste patiënt een SNP aanwezig is. Vergelijk de plaatjes dus. Op zich een lastig karwei, maar SNPs zitten op specifieke plaatsen, zodat we weten waar we moeten kijken. Inderdaad bevat de onderste DNA volgorde een SNP: Een G bij de ene persoon en een A bij de andere.

Nu is genetische informatie in principe altijd aanwezig in tweevoud. Een kopie geërfd van vader en een kopie geërfd van moeder. Door de mogelijke combinaties van normale (in groen) en van variante kopieën (in rood weergegeven) konden de drie enzymactiviteiten worden verklaard. Daar waar u met twee werkzame kopieën een normale enzymactiviteit heeft, wordt afbraak van geneesmiddelen al lastiger met maar één kopie. Zonder actieve kopieën, aanwezigheid van twee varianten van een enzym, komt u niet veel verder. Tenzij u de fiets van de buurman kunt lenen natuurlijk. Of, in termen van Farmacogenetica, wanneer andere enzymen de taak van het afwezige enzym kunnen overnemen.

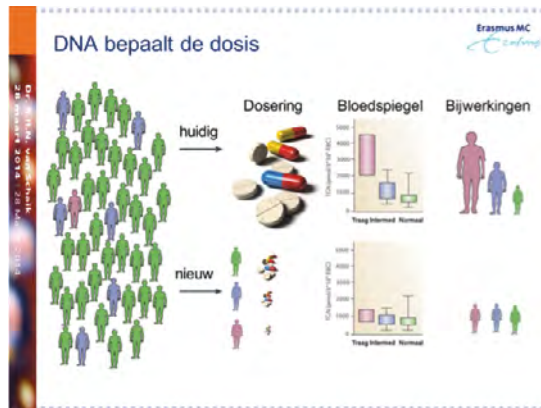


De ultrasnelle metaboliseerders is een groep die niet direct verklaard kon worden uit de één of twee kopieën. In 1993 bleek echter dat ultrasnelle metaboliseerders een extra kopie van de cytochroom 2D6 informatie geërfd hadden, en daardoor dus een hoge enzymactiviteit vertoonden.

Een SNP in het DNA bleek uiteindelijk ook verantwoordelijk voor de afwezigheid van enzymactiviteit bij Bob Smith. Hij had twee variante kopieën van het DNA dat codeerde voor het cytochroom 2D6, en was daardoor een trage metaboliseerder. Zijn dosis debrisoquine leidde daardoor tot te hoge bloedspiegels en een overmatig sterk effect.

DNA bepaalt de dosis

In de huidige situatie wordt iedereen nu met dezelfde ziekte of aandoening behandeld met dezelfde dosering. Dit geeft hoge bloedspiegels bij patiënten met een lage enzymactiviteit, oftewel een traag metabolisme, en dit resulteert in meer bijwerkingen in die groep. Door DNA analyse uit bloed of speeksel uit te voeren voorafgaand aan therapie kunnen afwijkende metaboliseerders op voorhand worden geïdentificeerd. En kan hun dosis worden aangepast op basis van die gegevens. Een lagere dosis voor patiënten met een trager metabolisme. Niet reactief behandelen (door op basis van bijwerkingen de dosis aan te passen), maar proactief, gebruik makend van voorkennis. Uw DNA bepaalt de Dosis. Hierbij staat de patiënt centraal, en past deze benadering in het concept van Personalized Medicine. Het overgrote deel van de patiënten wordt prima beter op een standaard dosering, maar voor sommigen geldt: Beter met Minder.



De uitkomst van een DNA test voor het cytochroom 2D6 is niet alleen van belang voor één geneesmiddel, maar is, zoals eerder aangegeven, ook relevant voor andere medicijnen. Hier ziet u een lijst, die zeker niet volledig is, maar wel een beeld geeft van de brede toepassing van deze eenmalige test. Deze geneesmiddelen worden onder andere toegepast bij pijnbestrijding, depressie, hoge bloeddruk en hartritmestoornissen. In een aantal gevallen is bekend hoe de dosis moet worden aangepast, soms moet daar nog wetenschappelijk onderzoek voor worden uitgevoerd.

Erasmus MC
Erasmus

Medicijnen die worden afgebroken door CYP2D6

<p>Pijnbestrijding</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>codéïne</u> dextrometofan dihydrocodéïne ethylofoprine hydrocodéïne norcodéïne oxycodéïne tramadol 	<p>Anti-depressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> amitriptyline clomipramine desipramine <u>imipramine</u> noritryptiline citapram desmethylcitapram fluoxetine fluvoxamine maprotiline mianserin minaprine mirtazapine paroxetine venlafaxine 	<p>Anti-hypertensiva</p> <ul style="list-style-type: none"> debrisoquine guanoxan indoramin <p>Anti-emetica</p> <ul style="list-style-type: none"> dolasetron ondansetron tropisetron 	<p>β-blokkers</p> <ul style="list-style-type: none"> alprenolol bufuralol bunitrolol bupranolol carvedilol metoprolol propranolol timolol 	
<p>ADHD-middelen</p> <p>Atomoxetine (Strattera)</p>	<p>Anti-arrhythmica</p> <ul style="list-style-type: none"> apindine encainide flecainide mexiletine N-propylajmaline procainamide propafenone sparteïne 	<p>Antidiabetica</p> <ul style="list-style-type: none"> fenformine <p>Anti-estrogenen</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>tamoxifen</u> 	<p>Anti-histaminica</p> <ul style="list-style-type: none"> mequitazine promethazine <p>Eetlustremmers</p> <ul style="list-style-type: none"> dexfenfluramine <p>Antipsychotica</p> <ul style="list-style-type: none"> haloperidol perphenazine risperidon thiondazine zuclopentixol 	<p>Ca-antagonist</p> <ul style="list-style-type: none"> perhexiline <p>MAO-inhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> amiflamine brofaromine <p>Drogen</p> <ul style="list-style-type: none"> methoxyamfetamine MDMA, MDMPE <p>Vaatverwijdere</p> <ul style="list-style-type: none"> cinnarizine flunarizine

De afk.: www.drogennomenclator.com (Zanger et al 2003)

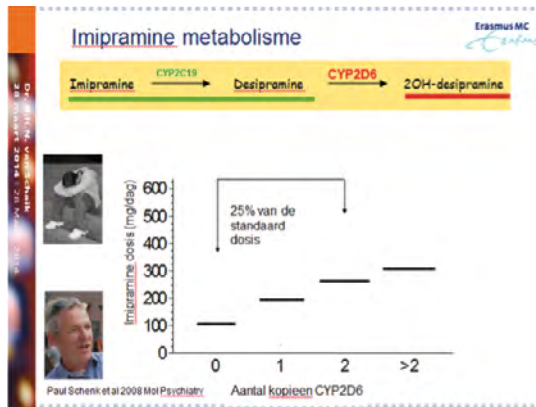
Drie voorbeelden

Hoe dit werkt in de klinische praktijk wil ik u laten zien aan de hand van 3 voorbeelden.

Psychiatrie

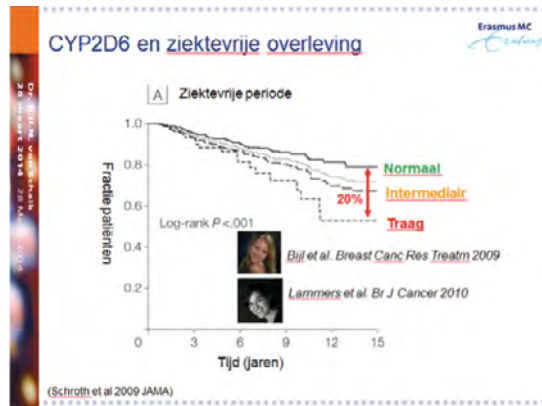
We beginnen daarmee in de Psychiatrie. Binnen de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC worden depressieve klachten onder andere behandeld met imipramine, een medicijn dat wordt afgebroken door cytochroom 2D6. Pas 1 week na start van therapie kan er een bloedspiegel worden bepaald; zo lang duurt het voordat de patiënt stabiel is ingesteld. Op basis van de bloedspiegel wordt bekeken of de patiënt in het therapeutisch gebied zit. Bij de helft van de patiënten is dit niet het geval en wordt de dosis aangepast. Na een week wordt opnieuw de bloedspiegel bepaald en eventueel de dosis aangepast. In totaal kan het 4-6 weken duren voordat een patiënt goed is ingesteld.

In een onderzoek met klinisch farmacoloog Teun van Gelder, psychiater Jan de Bruijn en klinisch chemicus Paul Schenk hebben wij gekeken naar de uiteindelijke dosis waar de patiënt goed op bleek te zijn ingesteld, en dat vergeleken met de cytochroom 2D6 enzymactiviteit zoals afgeleid uit het DNA. Hieruit bleek dat patiënten met 0 kopieën van cytochroom 2D6, de trage metabolisatoren, uiteindelijk uitkwamen op een kwart van de dosering van patiënten met de gebruikelijk 2 kopieën, de normale metabolisatoren. Met deze voorkennis over cytochroom 2D6 enzymactiviteit kunnen patiënten dus sneller met de juiste dosering worden behandeld. De ligduur in het ziekenhuis wordt daardoor korter, en is er een besparing in de kosten voor de gezondheidszorg. Voor de goede orde: de bovenste foto is stelt de depressieve patiënt voor, de onderste is van de onderzoeker.



Oncologie

Een tweede voorbeeld betreft de Oncologie. Bij borstkanker worden vrouwen na de operatie behandeld met tamoxifen, om terugkeer van de ziekte te voorkomen. In het metabolisme van tamoxifen vormt endoxifen, rechts onderaan, de meest actieve stof van deze behandeling. U ziet dat de vorming daarvan afhankelijk is van het cytochrom 2D6. Inderdaad bleken trage metaboliseerders lagere bloedspiegels endoxifen te hebben. En, als gevolg hiervan, tevens een lagere ziektevrije overleving, oplopend tot een verschil van 20% over 15 jaar behandeling. Binnen de Rotterdam-studie en binnen de Medische Oncologie vonden wij vergelijkbare resultaten, gepubliceerd door Monique Bijl en Laureen Lammers.



Wat kunnen we doen met deze voorkennis? Opties zijn bijvoorbeeld om trage en intermediaire metaboliseerders een dubbele hoeveelheid tamoxifen voor te schrijven. Onderzoek heeft uitgewezen dat daarmee de endoxifen concentraties in het bloed hoger worden. Of er kan, voor deze groep patiënten, gekozen worden voor behandeling met de duurder aromataseremmers.

Pijnbestrijding

Het derde voorbeeld dat ik u wil laten zien gaat over pijn-behandeling. Codeïne, dat gebruikt wordt voor pijnbestrijding, moet om z'n activiteit te verkrijgen in de lever worden omgezet in morfine: dit is de actieve stof. Deze activatie gaat weer via het enzym cytochrom 2D6. Trage metaboliseerders, zullen geen pijnstillende werking van codeïne ondervinden omdat ze deze activatie niet kunnen uitvoeren. Ook het in Nederland veelvuldig toegepaste Tramadol als pijnmedicatie moet door cytochrom 2D6 worden geactiveerd, en heeft dus voor zijn effect dezelfde afhankelijkheid van de erfelijk vastgelegde enzymactiviteit. En zal dus ook niet bij iedereen effectief zijn.

Ultrasnelle metaboliseerders daarentegen zullen codeïne zo snel omzetten naar morfine dat dit ernstige bijwerkingen oplevert. Een dramatisch voorbeeld hiervan werd in 2006 gepubliceerd in The Lancet. Het artikel beschreef de dood van een 13 dagen oude baby als gevolg van ademdepressie. De moeder werd na de bevalling codeïne voorgeschreven voor het verlichten van pijn. In haar bloed, de moedermelk en in de baby bleken echter zeer hoge spiegels morfine aanwezig. DNA analyse achteraf wees uit dat de moeder een ultrasnelle metaboliseerder was: zij had meerdere kopieën van het cytochroom 2D6 en zette in haar lever de codeïne versneld om naar morfine. Waardoor de baby via de moedermelk werd blootgesteld aan te hoge morfine concentraties, met de dood tot gevolg. Een DNA analyse vooraf zou dit hebben kunnen voorkomen.

De zojuist genoemde voorbeelden maken duidelijk dat erfelijk bepaald vermogen om geneesmiddelen af te breken een rol speelt in het dagelijks gebruik van medicijnen. Het enzym cytochroom 2D6 heb ik vandaag als voorbeeld gebruikt om aan te geven hoe Farmacogenetica kan werken. Zoals in het eerste deel van mijn verhaal aangegeven, zijn er nog meer enzymen die een rol spelen bij de afbraak van geneesmiddelen. En ook hier spelen SNPs een rol. De vermelde percentages in de laatste kolom geven aan welk deel van de bevolking op basis van DNA varianten een verminderde enzymactiviteit heeft, en dus mogelijk baat zou hebben bij aangepaste doseringen. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft momenteel bij meer dan 100 geneesmiddelen informatie over relevante Farmacogenetica opgenomen. (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

Farmacogenetische markers...		
CYP2B6	efavirenz, bupropion	25%
CYP2C9	coumarines, anti-diabetica, ibuprofen	15%
CYP2C19	antidepressiva, clopidogrel, PPI's	15%
CYP2D6	antidepressiva, beta-blokkers, pijn, tamoxifen	30%
CYP3A4	midazolam, quetiapine, paclitaxel,.....	5%
CYP3A5	tacrolimus, vincristine	20%
TPMT	azathioprine, 5-mercaptopurine	10%
DPYD	5-FU, capecitabine	4%
HLA-B*57:01	abacavir	4%
SLCO1B1	statines	1%
VKORC1	acenocoumarol, fenprocoumon	20%
UGT1A1	irinotecan	15%

Patiëntenzorg

Toepassingen in de Kliniek

Farmacogenetische diagnostiek wordt reeds sinds 2005 aangeboden door de Afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC. Inmiddels hebben wij een twintigtal DNA testen ter beschikking om de arts te ondersteunen bij het voorschrijven van geneesmiddelen. Dit gebeurt in een goede samenwerking met de Apotheek en de Klinische Farmacologie. Alle analyses worden iedere week uitgevoerd, en de resultaten wekelijks besproken en adviezen over het aanpassen van medicatie opgesteld. Het is deze samenwerking die in mijn ogen van wezenlijk belang is om de Farmacogenetica op de juiste wijze een plek te geven in de diagnostiek.

De 50% toename per jaar in het aantal aanvragen bij ons laboratorium wijst erop dat deze vorm van diagnostiek steeds meer ontdekt en gewaardeerd wordt in de hedendaagse gezondheidszorg. Momenteel analyseren wij in het Erasmus MC voor 1200 patiënten per jaar het Farmacogenetisch Profiel. Veel aanvragen zijn nu nog naar aanleiding van geconstateerde bijwerkingen of ineffectiviteit. Maar met het opdoen van positieve ervaringen van voorschrijvers met wat er kan met Farmacogenetica zien wij een verschuiving naar aanvragen voor analyses voorafgaand aan therapie.

Implementatie van een nieuwe test is niet eenvoudig, zelfs met wetenschappelijk bewijs voorhanden. Kritische vragen over de voorspellende waarde (waarom is die geen 100%), de hoeveelheid bewijs (niet alle studies vinden een bepaald effect? Wat moet ik nu geloven?), het aanpassen van gevestigde protocollen en richtlijnen (ik heb altijd voorgeschreven zonder Farmacogenetica, dus waarom nu anders?), de vermeende hoge kosten (die vallen dus mee) en de competitie met alternatieven (nieuwe geneesmiddelen die de Farmaceutische industrie op de markt brengt om problemen met vaak reeds uit patent zijnde geneesmiddelen op te lossen) spelen hierbij een rol.

Eén hindernis voor een goede implementatie, welke wij op het laboratorium ervaren, wil ik wel met u delen. Het is het onvolledig invullen van het aanvraagformulier. Dit is blijkbaar lastig! Naam en gegevens van de patiënt lukt nog wel. Welke test er wordt verlangd ook. Maar in een groot aantal gevallen ontbreekt informatie over het geneesmiddel, en de reden van de aanvraag: bijwerkingen of ineffectiviteit. Voor een goede diagnostiek en juiste advisering is deze informatie wel degelijk van belang.

Ten aanzien van de DNA test zelf vormt het waarborgen van kwaliteit van bepalingen en uniformiteit van interpretaties en uitslagen een belangrijk aspect dat zich grotendeels buiten het blikveld van de aanvrager afspeelt. De uitslag wordt snel gewenst, maar moet ook betrouwbaar zijn. En bovendien moeten resultaten verkregen in het ene ziekenhuis kunnen worden gebruikt in een ander ziekenhuis. De Afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC fungeert zowel Nationaal als Internationaal als Referentiecentrum voor Farmacogenetica, en is door de International Federation for

Clinical Chemistry (IFCC) als zodanig erkend. En daar zijn wij trots op. Als onderdeel van deze Expertisefunctie is onlangs het Netwerk Klinische Farmacogenetica Nederland opgericht, waarin ervaringen tussen laboratoria kunnen worden uitgewisseld, en landelijke afspraken over benodigde kwaliteit en interpretaties kunnen worden gemaakt.

De nieuwe website www.farmacogenetica.nl, welke naar verwachting volgende week beschikbaar zal zijn, zal informatie over de aangesloten geaccrediteerde laboratoria die Farmacogenetische analyses aanbieden, gaan bevatten. Tevens zal de site achtergrondinformatie verstrekken over Farmacogenetica voor zowel aanvragers als patiënten.

Wat kunt u met uw Farmacogeneticaprofiel?

Wat kunt u met uw Farmacogeneticaprofiel? Kunt u naar uw apotheek met uw DNA informatie, en daar uw Medicijnen op Maat halen? Weet die apotheker wat hij of zij met die informatie kan? Het antwoord is: ja, in Nederland kan dat! De werkgroep Farmacogenetica van de KNMP, waar ik zelf deel van uit mag maken, heeft landelijke adviezen opgesteld voor doseren op basis van DNA Profielen. Deze informatie, inmiddels beschikbaar voor meer dan 60 geneesmiddelen, is overal in Nederland toegankelijk voor apothekers en, zeer belangrijk, vanwege het landelijke initiatief: het advies is overal identiek! Zelf heb ik de proef op de som genomen, en ben in mijn woonplaats naar de apotheek gegaan. Heb de vriendelijke baliemedewerker gevraagd hoe het zat als ik imipramine wilde hebben en ik een cytochroom 2D6 trage metaboliseerder zou zijn. U ziet hier: de informatie was voorhanden. En met het overhandigen van mijn DNA informatie aan de apotheker kan er in de toekomst ook bij uitgifte van nieuwe geneesmiddelen automatisch op bewaakt worden dat ik voor mijn Profiel de juiste dosis krijg.



Door het op dit moment ontbreken van een landelijk elektronisch patiëntendossier komen Farmacogenetica uitslagen helaas nog niet automatisch bij de algemene apotheker terecht. Hoewel er wel vorderingen worden gemaakt in afstemming tussen apotheken en klinisch chemische laboratoria als het gaat om uitwisseling van gegevens, is die koppeling nog lang niet optimaal. Binnen het Erasmus MC starten wij binnenkort met het uitgeven van Farmacogenetica uitslagen voor de patiënt op creditcard formaat. Zodat ieder persoon zijn/haar gegevens bij de hand heeft, en bij een bezoek aan de apotheek kan overhandigen. Gister is hiervan het eerste exemplaar uit de printer gerold.

Erasmus MC
 Alk. Klinische Chemie & MG, Ziektebeheersing
 Erasmus MC, Rotterdam

Farmacogenetica profiel

Naam: t.samshek@erasmusmc.nl
 E-mail: t.samshek@erasmusmc.nl
 Telefoon: 020-7040700

www.erasmusmc.nl/farmacogenetica

De genen worden ingedeeld naar hun functie in de farmacogenetica. De genen worden ingedeeld naar hun functie in de farmacogenetica. De genen worden ingedeeld naar hun functie in de farmacogenetica.

Gen	Uitslag	Metabolisme	Prevalentie	Geneesmiddelen
CYP2A2	*1/*1	normaal	15%	14
CYP2B6	*1/*1	normaal	80%	GS167, A789G, C1459T
CYP2C9	*1/*1	normaal	80%	*2, 3
CYP2C19	*1/*2	intermediair	30%	*2, 3, 17
CYP2D6	*4/*5	traag	8%	*2-10, 12, 14, 17, 29, 41, 48
CYP3A4	*1/*22	intermediair	5%	*1B, 3G, 9, 6, 30, 32, 37, 38, 20, 22
CYP3A5	-	-	-	*3, 6
BCHE	U/U	normaal	99%	A, K, F1, F2, H, I, S, S100
DPD	*1/*2A	intermediair	23%	*2A
HLA-B*57:01	R/R	normaal	96%	-
TPMT	*3/*1	normaal	50%	*2, 3A, 3B, 3C
VKORC1	AA	gevoelig	20%	-1639G>A

Erasmus MC Naam: Mevr. P. Pijnen Geb. datum: 28-03-2014
 BSN: 12345678 Uitgifte kaartje

© 2014 Erasmus MC. Alle rechten voorbehouden.

Wetenschappelijk onderzoek

Binnen de Afdeling Klinische Chemie zijn wij qua Farmacogenetisch onderzoek momenteel actief op drie gebieden.

In samenwerking met Prof. Teun van Gelder, Dr. Dennis Hesselink en Prof. Laure Elens onderzoeken we welke DNA merkers voorspellend zijn voor effectiviteit en bijwerkingen op het gebied van Immunosuppressiva. Middelen die gebruikt worden bij niertransplantaties. Dit onderzoek heeft reeds vele succesvolle publicaties opgeleverd, mede door het opzetten van een goede BioBank. Dit heeft ervoor gezorgd dat wij als één van de eerste groepen ter wereld de waarde van het enzym cytochroom 3A5 voor de afbraak van tacrolimus konden vaststellen. De bloedspiegels van dit middel, hier weergegeven voor patiënten met een actief cytochroom 3A5, bleek in patiënten met inactief cytochroom 3A5 een factor 2 hoger te liggen. En waren we wederom de eerste groep die het belang van een recent ontdekte DNA variant in het cytochroom 3A4 konden aantonen: de afbraak van hetzelfde tacrolimus bleek nog trager te gaan wanneer deze DNA variant ook aanwezig was. Momenteel wordt onderzocht wat de klinische impact is van deze variant op de vele andere geneesmiddelen die via cytochroom 3A4 worden afgebroken.

Op het gebied van Pijn onderzoeken we de relatie tussen erfelijke informatie en de behoefte aan morfine in patiënten. Zowel in een Europees project alsook binnen het Erasmus MC werkt promovenda Drs. Maja Matic aan deze uitdaging, samen met de afdelingen Kinderchirurgie (Prof. Dick Tibboel en Dr. Saskia de Wildt), Medische Oncologie (Prof. Karin van der Rijt en Prof. Ron Mathijssen) en de Anesthesie (Dr. Joost Jongen en Dr. Joachim Weigel). De eerste resultaten bij neonaten, een zeer kwetsbare en moeilijk te onderzoeken patiëntengroep, zijn positief, en worden binnenkort gepubliceerd.

Een derde onderzoeksgebied betreft de behandeling van oncologische patiënten met taxanen. Samen met Oncoloog en Klinisch Farmacoloog Prof. Ron Mathijssen hebben de promovendi Ann-Joy de Graan en Annemiek Nieuweboer laten zien dat de onverwacht hoge spiegels op Paclitaxel met 95% sensitiviteit voorspeld kunnen worden door een panel van 14 SNPs. In dit door het KWF gefinancierde onderzoek werd gebruik gemaakt van een nieuwe benadering: in 1 analyse werden bijna 2000 SNPs in 225 genen in 1 keer geanalyseerd met behulp van de DMET DNA-chip. Deze chip is ontwikkeld door de Farmaceutische Industrie.

Waar gaan we heen

Zoals aangegeven, zijn er een aantal Farmacogenetische markers die nu al kunnen worden toegepast in de gezondheidszorg. Verwachting is dat het aantal aanvragen zal toenemen, maar ook het aantal nieuwe markers. Qua kosten wordt vaak gekeken naar het rendement van de Farmacogenetische test voor één specifiek geneesmiddel. Maar

de resultaten zijn veel breder inzetbaar! Naar schatting komt een zeer groot deel van u tijdens uw leven in aanraking met geneesmiddelen die door cytochroom P450 enzymen worden afgebroken. Naar mijn mening zou van iedereen informatie bekend moeten zijn van de vijf belangrijke enzymen: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 en VKORC1, hier in rood weergegeven. Dit zijn in mijn visie de Big Five van de Farmacogenetica. Bepaald bij de eerste opname in het ziekenhuis. Of wellicht toe te voegen aan de hielprikscreening. Zo weet ik van mijzelf inmiddels dat ik met antistollingsmiddelen voorzichtig moet zijn.

In het kader van een dergelijke proactieve benadering wordt er in het Erasmus MC binnenkort een project gestart, waarvan bij de eerste 1000 patiënten die zich aanmelden een DNA analyse van deze Big Five enzymen wordt uitgevoerd. Deze patiënten zullen gevolgd worden in hun traject binnen, maar ook buiten het Erasmus MC om in kaart te brengen OF en HOE hun Farmacogenetische informatie wordt gebruikt.

Stip op de Horizon

Analyse van bijna 2000 markers met de DMET DNA chip in één keer geeft veel informatie, zeker omdat we van al deze markers al weten dat ze de afbraak van geneesmiddelen beïnvloeden. Dit kan de volgende stap zijn in de diagnostiek. Op dit moment zou deze chip mijns inziens standaard moeten worden ingezet voor elk wetenschappelijk onderzoek waar geneesmiddelen bij betrokken zijn. Om uitkomsten te kunnen corrigeren voor afwijkend metabolisme. Maar ook omdat de verzamelde gegevens een waardevolle bron van informatie worden ten aanzien de invloed van DNA varianten op het metabolisme van bestaande en nieuwe geneesmiddelen.

Een limitatie van deze aanpak is dat er maar naar een beperkt aantal markers wordt gekeken. Met de opkomst van Next Generation Sequencing: een DNA analyse techniek die het mogelijk maakt om ALLE erfelijke informatie van een persoon in één keer kaart te brengen. Bijvoorbeeld direct na de geboorte. Alle informatie over eventuele erfelijke ziekten, risicofactoren, en dus ook Farmacogenetica in één keer bepaald. De vraag wordt dan niet langer of we een test moeten aanvragen, maar eerder: "Welke reeds beschikbare informatie willen we opvragen". De afdeling Klinische Chemie zal participeren in een project van de Afdeling BioInformatica (Prof. Peter van der Spek) in een pilot studie naar deze brede benadering bij kinderen opgenomen in het Sophia Kinderziekenhuis. De uitdaging voor de Farmacogenetica is vervolgens om de klinisch relevante informatie op een juiste wijze te destilleren uit al deze gegevens, en te vertalen naar specifieke doseringen en adviezen.

Opleiding & onderwijs

Een bekend gezegde luidt: Jong geleerd, oud gedaan. Het potentieel van Farmacogenetica, zowel qua onderzoek als op het gebied van patiëntenzorg, komt alleen uit de verf wanneer de kennis over mogelijkheden en beperkingen zo breed mogelijk worden gedeeld. Van jong tot oud, en in alle lagen van de bevolking. Lezingen, workshops en interactieve sessies met aanvragers, artsen, verzekeraars, apothekers, laboratoria, patiënten en studenten zijn nodig om Farmacogenetica de plek te geven binnen de gezondheidszorg die het in mijn optiek verdient. Farmacogenetica is momenteel onderdeel van het lesprogramma van de Erasmus MC onderzoeksscholen Molecular Medicine, COEUR en NIHES. En dit jaar is de Minor Personalized Medicine ontwikkeld, een brede samenwerking tussen de ondersteunende afdelingen Klinische Chemie, Apotheek, Pathologie, BioInformatica, Epidemiologie, en de klinische afdelingen Hematologie, Interne Geneeskunde, Cardiologie, Neurologie, Psychiatrie en Medische Oncologie.

Wanneer te testen?

Mocht u zich nog afvragen of het zinnig is om uzelf of uw patiënten te laten testen, heb ik voor u het volgende voorbeeld. Op het circuit van Zandvoort heb ik deze twee Ferrari's voor u klaarstaan. U gaat in één van deze bolides dit circuit rondrijden, in een beschaafd tempo van 50 km/uur. Graag wil ik dat u nu een keuze maakt voor auto A of B. Ze zien er identiek uit, maar ik vraag u wel een keuze te maken. Nu vertel ik u dat een van deze twee auto's geen remmen heeft. Mijn vraag aan u: zoudt u dat van tevoren willen weten? Of wacht u gewoon tot u de bocht uitvliegt? Het zal duidelijk zijn dat dit mijn visie is op Farmacogenetica; voorkennis is belangrijk om juist te kunnen handelen. Zelfs wanneer we een dosering niet op voorhand hoeven aan te



passen kan kennis over een verminderd metabolisme de reden zijn om een patiënt wat aandachtiger te volgen. In Formule 1 termen: zonder remmen kunt u wellicht toch nog het circuit rondrijden maar zult u uw rijgedrag hoogst waarschijnlijk aanpassen. Voor degenen die auto B hebben gekozen loopt het vandaag helaas niet goed af...

Wat moet u onthouden

Ik hoop u tijdens mijn oratie duidelijk te hebben gemaakt wat de potentie is van Farmacogenetica. DNA analyse van metaboliserende enzymen geeft belangrijke informatie over hoe geneesmiddelen te doseren. Voor persoonlijke therapie. *i*-Therapy dus. U weet nu dat uw apotheker op uw komst is voorbereid. En voor de voorschrijvers onder ons: wanneer wij een patiënt blootstellen aan geneesmiddelen, dienen we ons er in mijn optiek ervan te vergewissen dat die patiënt de bewuste medicatie ook verdragen. Vandaar mijn oproep: Gebruik de Farmacogenetica! En Behandel met Voorkennis!



Dankwoord

Tot slot wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Het bereiken van deze leerstoel is het resultaat van de steun, vertrouwen en inspanningen van velen. Dank aan eenieder die hieraan heeft bijgedragen. In het bijzonder wil ik het College van Bestuur, de Raad van Bestuur, het Bestuur Vereniging Trustfonds, de Decaan en de Rector danken voor hun steun en het in mij gestelde vertrouwen.

Allereerst wil ik mijn ouders bedanken. Ik mag mij gelukkig prijzen: beiden zijn hier aanwezig. Ik wil jullie bedanken voor alle liefde, zorg en toewijding in mijn opvoeding en de mogelijkheden die jullie mij hebben aangereikt om te kunnen studeren en uiteindelijk hier te staan. De trip naar de open dag van de Universiteit Utrecht toen ik een jaar of 14 was heeft diepe indruk op me gemaakt, en hoewel ik destijds dacht nooit zoiets moeilijks als een proefschrift te schrijven zou kunnen volbrengen, heeft het me wel op dit pad gezet. Dank ook aan mijn schoonouders voor alle steun en het meeleven, maar voor wie de reis naar Rotterdam vanwege gezondheid een brug te ver was. Ik weet dat jullie supertrots zijn!

Een groot aantal mensen is van groot wezenlijk belang geweest voor het bereiken van deze positie. Ik kan ze niet allemaal noemen. Maar een aantal wil ik hier toch nog even naar voren halen.

Degene die de meest belangrijke rol heeft gespeeld in het feit dat ik hier nu sta, is Prof. Jan Lindemans. Beste Jan, als leidinggevende en mentor had ik mij geen beter iemand kunnen wensen. Je visie, mentorschap, nooit aflatende ondersteuning en interesse zijn altijd een grote stimulans voor mij geweest. Je had altijd tijd voor een overleg en ik heb grote bewondering voor de manier waarop jij leiding geeft en mensen mogelijkheden biedt om zich te ontplooiën en te ontwikkelen. Het was jij die me de kans gaf om onderzoek te doen binnen de Klinische Chemie, en tevens een opleidingsplek aanbood. En het was jouw visie over de potentie van Farmacogenetica, reeds 17 jaar geleden, die de basis hebben gevormd voor deze leerstoel. Naast die visie faciliteerde je het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied en het opzetten van diagnostiek. Heel, heel veel dank daarvoor.

Ook wil ik graag mijn collegae klinisch chemici bedanken. Onze groep wordt in mijn optiek gekenmerkt door een uitermate goede en plezierige samenwerking. Ik realiseer mij als geen ander dat ik mijn activiteiten op het gebied van Farmacogenetica alleen kon uitvoeren doordat binnen onze groep taken en verantwoordelijkheden worden verdeeld. Een team effort. Deze leerstoel straalt daardoor mede op jullie af. Veel dank ook aan alle anderen binnen de Afdeling Klinische Chemie: het is een prachtige afdeling om samen met jullie te mogen werken.

Ik ben veel dank verschuldigd aan Prof. John van den Anker en Prof. Dick Tibboel. Zowel op wetenschappelijk als persoonlijk vlak waren en zijn jullie altijd een enorme ondersteuning en stimulans. Ik ben uitermate dankbaar voor de samenwerking met jullie beiden en hoop die nog lang voort te kunnen zetten.

Bij de apotheek wil ik Prof. Teun van Gelder, Prof. Ron Mathot (nu Amsterdam) en Dr. Birgit Koch danken voor de uitstekende samenwerking op het gebied van de diagnostiek. Farmacogenetica heeft zich alleen zo kunnen ontwikkelen mede dankzij jullie inzet. De apotheek voelt voor mij als een tweede thuis. Tevens dank aan alle Klinisch Farmacologen in opleiding, die als Farmacogeneticus-van-de-Maand een iedere dag weer een waardevolle bijdrage leveren aan de diagnostiek.

Op wetenschappelijk gebied tevens veel dank aan Prof. Ron Mathijssen, Dr. Dennis Hesselink, Dr. Saskia de Wildt, Prof. Bruno Stricker, Prof. Andre Uitterlinden, en Prof. Els Berns voor de jarenlange samenwerking.

Een speciaal woord van dank aan de analisten Farmacogenetica: Martin, Marianne, Samira, Pamela, Evert, Ingrid, stagiaire Mandy, en in het verleden Adri, Marloes en Ilse. Jullie maken het Farmacogenetisch onderzoek alsook de patiëntendiagnostiek mogelijk. In deze tijden van bezuinigingen betekent het succes van Farmacogenetica met 50% meer aanvragen per jaar een extra uitdaging om iedere week weer alle resultaten op tijd klaar te hebben. Dank ook aan de unithoofden Rens Zwang en Jannette Langstraat voor het faciliteren van personeel en financiën, en een bijzonder woord van dank aan Dr. Sandra Heil en Drs. Maja Matic, onderaan deze dia, voor de belangrijke support in het runnen van het Farmacogenetisch laboratorium.

Alle promovendi, stagiaires en studenten wil ik bedanken. Jullie bijdragen zijn van groot belang geweest voor de ontwikkeling van het veld, en ik ben trots op alle gezamenlijke publicaties die wij hebben weten te realiseren.

Prof. Felix Zijlstra wil danken, voor de gastvrijheid van de Afdeling Cardiologie. En dank aan Prof. Chris Bangma voor de jarenlange plezierige samenwerking op het gebied van prostaatcancer, en de ondersteuning en adviezen op het gebied van onderzoek in het algemeen. Ik heb daar veel van geleerd, en waardeer onze samenwerking ten zeerste, zowel op professioneel maar ook zeker op persoonlijk vlak. Naast Chris ook een woord van dank aan Gert Dohle en Esther van Meerten: zonder jullie inspanningen zou ik hier nu niet staan.

En last maar not least: het thuisfront. Erg trots ben ik op mijn dochter Nathalie, nu Pedagogische Wetenschappen studierend aan de Universiteit Utrecht, en mijn zoon Martijn, nu 5de jaar farmacistudent, ook Universiteit Utrecht. We hebben een prachtig

en fijn gezin. Dat is heel veel waard. De overlap tussen de studie van Martijn met mijn leerstoel is natuurlijk evident: ik leer zo ondertussen ook aan de eettafel nog veel bij over geneesmiddelen. Hierbij zo nu en dan tot de orde geroepen door de overige gezinsleden.

En natuurlijk Antoinette. Zonder jou had ik dit niet kunnen bereiken. Een goed en stabiel thuisfront is essentieel om in het werk te kunnen excelleren. Je nimmer aflatende steun, interesse, liefde en enthousiasme zijn zeer belangrijk geweest voor het uiteindelijk bereiken van deze leerstoel. Deze mijlpaal hebben wij samen bereikt.

Ik heb gezegd.



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

ISBN 978-94-914-6219-1

