

Jaargang 9  
Nummer 2  
Juni 2003

Tijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

# MAGMA

B I N N E N S T E B U I T E N

# DIK

MDL-arts krijgt handen vol aan obesitas





MAGMA is een uitgave van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en andere MDL-geïnteresseerde specialisten; medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. De uitgave van MAGMA wordt mogelijk gemaakt door ALTANA Pharma bv. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

#### REDACTIE

Chris Mulder  
Wim Hameeteman  
Marleen Groeneveld  
Joep Bartelsman  
Harry Janssen  
Ad Masclee  
Marten Otten

#### EINDREDACTIE

Frans van den Mosselaar

#### REDACTIEADRES

Prof. dr. Chris J.J. Mulder  
VU Medisch Centrum  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM  
Fax: (020) 444 05 54  
E-mail: [cjmulder@vumc.nl](mailto:cjmulder@vumc.nl)

#### ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en vragen:  
ALTANA Pharma bv  
Postbus 31  
2130 AA HOOFFDORP  
E-mail: [info@altanapharma.nl](mailto:info@altanapharma.nl)

#### VORMGEVING

M.Art, Haarlem  
grafische vormgeving

#### DRUK

Drukkerij Koopmans  
Zwanenburg

ISSN: 1384-5012

#### MAGMA

Magma is, volgens Van Dale, 'de gesmolten massa van silicaten en oxiden in het binnenste der aarde'. Het staat als naam van dit tijdschrift voor het binnenste van de mens én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

Cover: Chris Hoefsmit  
fotografie, Haarlem

## Dikkedarmkanker: op de goede weg, maar nu verder.

Ter gelegenheid van het 90 jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie (NVGE) wordt op 25 september een lustrumsymposium gehouden. De titel van het symposium is: "Dikkedarmkanker: op de goede weg, maar nu verder". Het congres zal gehouden worden in De Reehorst in Ede, Gelderland. In de ochtend zullen er sessies zijn over etiologie en pathogenese en over behandeling en prognose. De middag zal gewijd zijn aan preventie, met voordrachten over leefwijzeverbetering en chemo-preventie, maar vooral met veel aandacht voor screening en bevolkingsonderzoek. Aan het eind van de middagsessie zal een forumdiscussie over dit onderwerp worden gehouden, waaraan ook vertegenwoordigers vanuit de politiek en de ziektekostenverzekeraars zullen deelnemen.

Gezien het belang van het te bespreken onderwerp en het ons inziens zeer interessante programma hopen wij dat velen van u aan dit congres zullen deelnemen!

Lustrumcommissie NVGE

*Joep Bartelsman, Wim Hameeteman, Jan Kleibeuker, Peter Siersema*

## Cursus klinische hepatologie 2003

De jaarlijkse cursus klinische hepatologie van de NVH zal plaatsvinden in Leiden van 18 tot 20 juni, in nauwe samenwerking met de afdeling MDL van het LUMC.

De cursus is bedoeld voor MDL-artsen, kinderartsen, pathologen en arts-assistenten in opleiding voor deze specialismen. Zowel binnenlandse als buitenlandse sprekers zullen een programma verzorgen.

Omdat actieve participatie en interactie op prijs worden gesteld en ook de microscopie aan een maximum is gebonden, is het aantal cursisten beperkt tot 40. De cursuscommissie bestaat uit Bart van Hoek, Ger Koek en Carin van Nieuwkerk.

Voor nadere inlichtingen: Secretariaat NVH: mevrouw M.J. van Gijtenbeek,  
Postbus 657, 2003 RR Haarlem.  
Telefoon (023) 5513016.

## Bijdragen welkom

De redactie van MAGMA stelt bijzonder veel prijs op bijdragen van een ieder die geïnteresseerd is in maag-darm-leverziekten. Zowel wetenschappelijke artikelen als casuïstische beschouwingen zijn welkom. Ook voor tips en suggesties voor te behandelen onderwerpen houdt de redactie zich aanbevolen. Wij nodigen u graag uit uw bijdrage te sturen naar het redactieadres (zie colofon).

Correspondenten Academische centra: Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Joep Bartelsman; VU medisch centrum, Elly Klinkenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Academisch Ziekenhuis Groningen, Bram Limburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Bas Oldenburg; Leids Universitair Medisch Centrum, Cock Lamers.

## Gastrostart in een nieuw jasje

Het bestuur van de NVGE heeft in overleg met de organisatoren van de UEGW 2001 Amsterdam aan de ledenvergadering het voorstel gedaan het grootste deel van de opbrengst van de UEGW 2001 te besteden aan het opzetten van een nieuwe Stichting Gastrostart met nieuwe statuten. Het bestuur heeft gemeend dit te moeten doen om de prachtige resultaten van de oude stichting te kunnen continueren. Ondertussen heeft de ledenvergadering met dit plan ingestemd. Bovendien lijkt de opbrengst nog iets hoger dan indertijd was voorzien, zodat een bedrag van ongeveer Euro 250.000 aan de kas van deze nieuwe stichting kan worden toegevoegd. Dit garandeert in ieder geval voorlopig weer enige jaren van goed werk met het toekennen van fondsen aan veelbelovende projecten door deze stichting.

De 'oude' Gastrostart is zo ongeveer door het geld heen. Binnenkort zullen de laatste financieringen voor projecten uit dit fonds worden goedgekeurd.

Er zal nu een nieuw bestuur voor de Stichting Gastrostart geformeerd worden. Dit moet voor het einde van 2003 zijn beslag krijgen. Vanaf 1 januari 2004 kunnen dan weer nieuwe projecten voor goedkeuring bij de stichting worden ingediend. Het heeft dus geen zin projecten eerder dan deze datum in te dienen.

*Prof. Gerard van Berge Henegouwen, voorzitter NVGE*

## Introductie 100% glutenvrij brood

Goed nieuws voor de ongeveer 75.000 coeliakiepatiënten die ons land telt. Voor het eerst is 100% glutenvrij brood van Nederlands fabrikaat via de supermarkt verkrijgbaar. De nieuwe glutenvrije bakkerij Special Food Improvement brengt onder de naam SPECIAL via Albert Heijn drie varianten op de markt: wit-, bruinbrood en cake. Het brood wordt uitsluitend gefabriceerd met door TNO getest 100% glutenvrij meel.

Voor meer informatie: [www.coeliakievereniging.nl](http://www.coeliakievereniging.nl).

# Zomer !

Het wordt zomer in Nederland. Deze laatste periscope voor de zomervakantie wordt dan ook een zonnige. Het is al enige tijd zomer in maag-darm-leverland en ik hoop dat dat nog een lange tijd mag doorgaan. De naamsverandering van gastro-enteroloog naar maag-darm-leverarts zal binnenkort in de Staatscourant worden gepubliceerd en is dan een feit. Verder is het nog nooit zo goed gegaan met de maag-darm-leverartsen in Nederland als nu. Vacatures te over maar ook nog steeds een spectaculaire groei. Steeds meer jonge collega's kiezen het vak dat ons allen zo dierbaar is. Kennelijk lukt het de huidige maag-darm-leverartsen uitstekend studenten enthousiast te maken voor hun vak. En dat is ook niet zo verwonderlijk. De interessante combinatie van denken en doen is een van de aspecten die ons vak mooi maakt. We beschikken over steeds geavanceerder medicamenteuze therapie voor patiënten met inflammatoire darmziekten. Onze diagnostiek verfijnt door endosonografisch geleide puncties. De therapeutische mogelijkheden binnen de leverziekten nemen toe.

Het vak maag-darm-leverziekten is één geheel. Alle scheidslijnen die door het vak worden getrokken zijn virtueel. Natuurlijk zijn niet alle MDL-artsen gespecialiseerde endoscopisten. Het vakgebied is breed; de flexibele endoscopie is vaak een hulpmiddel maar niet een zelfstandige specialisatie. Evenmin zijn alle MDL-artsen deskundig op het gebied van levertransplantatie, maar ook de hepatologie is een onlosmakelijk onderdeel van het vak. Veel collega's weten iets van het "Irritable Bowel Syndrome" maar slechts een klein aantal doet diepgravend onderzoek naar deze meest voorkomende aandoening. Nee, we zijn niet allemaal gelijk, maar we zijn wel allemaal maag-darm-

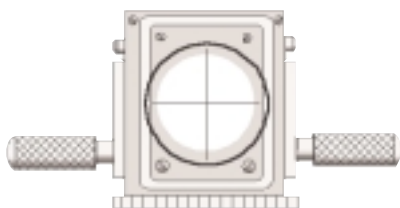
leverartsen in de brede zin des woords met vaak een specialisatie, of zo men wil, een hobby binnen het vakgebied.

In Nederland is een wat vreemde verenigingsstructuur gegroeid binnen het vakgebied. We kennen twee wetenschappelijke verenigingen: de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie (NVGE) en we hebben een florierende beroepsorganisatie: het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen (NG-MDL) die zich

met name met de beroepsmatige kant van het vak bezighoudt. De overlap tussen de drie verenigingen is groot, maar de samenhang wordt door een gedeeld, voortreffelijk functionerend secretariaat bewaakt. Toch roept deze structuur vele vragen op zowel binnen als buiten ons vak. Ik denk dat het tijd wordt dat de drie organisaties bij elkaar gaan zitten en zich beraden op hun toekomst. Het zou een goede zaak zijn wanneer de drie zouden samengaan in een nieuwe vereniging: de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverziekten (NV-MDL). Zo kunnen alle krachten worden gebundeld in één vereniging die door de MDL-artsen wordt aangevoerd en waarbinnen de kennis van het vak en de kunde van de beroepsbeoefenaren tot nog grotere hoogte kan worden gebracht. Binnen de vereniging dient plaats te zijn voor wetenschap, beroepsbelangen, opleiding, bij- en nascholing, en zeker niet op de laatste plaats patiëntenvoorlichting. Ons bestuur zal het initiatief nemen tot zo'n gesprek.

Ik wens u een lange, mooie zomer.

Was getekend,  
Paul Fockens  
- voorzitter -



Pieter Scholten (Dijkzigt) gaat als derde MDL-arts in het Lucas / Andreas in Amsterdam werken. Yolande Keulemans (AZU) start in het Kennemer Gasthuis als opvolger van Willem Dekker. Met de buitengewone registratie van Jaap Ferweda, ex-opleider Interne komen ze op vier MDL-artsen en starten de gedetacheerde opleiding voor Leiden.

Sven van de Hazel (Radboud) gaat als derde MDL-arts naar Doetinchem. Lelystad zoekt en adverteert, maar heeft nog géén respons. Het Westeinde ziekenhuis in Den Haag praat met een vrouwelijke kandidaat.

Dordrecht zoekt een vierde MDL-arts en start de opleiding met Dijkzigt; de visitatie volgt snel. Breda en Tilburg zoeken vier MDL-artsen. Heerlen heeft een vacature in het voorjaar van 2004.

In Rijnstate ontvlechten MDL en interne maatschap. De vacature Mulder kan vervuld worden. Peter Jansen (AZG) heeft twee vacatures open staan en adverteert. Hij zoekt één ervaren hepatoloog, een trekker (M/V). Daarnaast een jongere MDL-arts, die een extra hepatologie-scholing en carrière ambieert. Maastricht zoekt dringend een "IBD"-MDL-arts als opvolger van Maurice Russel.

Het VUMC vult een vacature tijdelijk op met een extra MDL in opleiding en heeft begin 2004 daarnaast een 0,6 fte vacature voor een MDL-arts met bijzondere belangstelling voor oncologie.

CM

## N I E U W S

### Lange termijn follow-up oesofagusatresiepatiënten

De afdelingen kinder-MDL van het AMC en VUMC doen nader onderzoek bij patiënten met oesofagusatresie. Dit onderzoek is gestart met een beoordeling van de kwaliteit van leven en een gastroscopie voor de beoordeling van de slokdarm. Sinds kort is het onderzoek uitgebreid met een oesofagusmotiliteitsonderzoek en 24 uur pH meting.

Tot nu toe is het onderzoek beperkt tot patiënten uit het AMC en het VUMC, maar uitbreiding van het aantal patiënten zou zeer wenselijk zijn.

De onderzoekers, Daniël Aronson (projectleider), Jaqueline Deurloo (arts-onderzoeker) en Elly Klinkenberg (MDL-arts), doen een oproep aan andere MDL-artsen patiënten aan te melden die in aanmerking(willen)komen voor dit onderzoek.

Aanmeldingen en nadere informatie bij *Elly Klinkenberg* (e.c.klinkenberg@vumc.nl).

## Sterke toename obesitas

# Aantal vragen voor MDL-arts groeit met de dag

Zo'n 10 tot 13% van de Nederlanders lijdt aan obesitas. Over 25 jaar zal dat 20 tot 25% zijn. De MDL-arts krijgt er zijn handen vol aan. "Ook het braakliggend terrein waar we onderzoek moeten doen, neemt zienderogen toe", meent dr. Gerrit de Groot, MDL-arts in het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk.

**D**e cijfers liegen er niet om. In 2002 waren er wereldwijd driehonderd miljoen mensen met obesitas. De Groot: "Vooral in de westerse of markteconomisch geleide landen ligt het percentage schrikbarend hoog. Amerika bijvoorbeeld is vanaf 1990 tot 2003 opgestoomd van 18% naar 27%. Eén op de vier Amerikanen heeft nu dus al obesitas. Verwacht wordt dat dit over 25 jaar 50% zal zijn. Nederland volgt aardig. Over vijftig jaar lijdt elke vierde Nederlander aan obesitas."

De formule die voor obesitas wordt gehanteerd, luidt: gewicht gedeeld door lengte in het kwadraat, de zogenaamde Body Mass Index. Een score boven dertig duidt op obesitas. Tussen vijftig en dertig is sprake van overgewicht.

## POLYMETABOLE SYNDROOM

De sterke groei van obesitas zal niet ongemerkt aan de MDL-arts voorbijgaan. De Groot: "De MDL-arts zal zich in toenemende mate met problemen van obesitas moeten bezighouden. Veel van wat we weten, zal vaker voorkomen. Bekend is bijvoorbeeld dat centrale obesitas gepaard kan gaan met het polymetabole syndroom. Dit syndroom kenmerkt zich door insulineresistentie en hyperinsulinemie. Als gevolg daarvan ontstaat diabetes mellitus, hypertensie, dislipidemie en arteriosclerose in het algemeen. Steeds meer jonge mensen ontwikkelen diabetes mellitus. De complicaties hiervan hebben ook hun uitwerking in de gastro-enterologie, bijvoorbeeld autonome disfunctie van maag en darmen en ischemische darmziekten. Door een afwijkende vetstofwisseling is de kans op galstenen en/of pancreatitis vergroot."

Maar groter dan het bekende is het braakliggende terrein dat obesitas voor de MDL-arts blootlegt. "We krijgen te maken met zaken waarvan we het naadje van de kous nog niet precies weten. Hoe werkt het mechanisme van hongergevoelens, eetlust en verzadiging? Is dat voor iedereen gelijk? Welke rol spelen maag-darmhormonen daarbij? Hoe is precies de relatie tussen maag-darmhormonen en obesitas? Wat is de rol van het recent ontdekte maaghormoon ghreline bij de ontwikkeling van obesitas? Allemaal nieuwe vraagstukken waarmee de MDL-arts zich ook moet gaan bezighouden. Daar is nog veel onderzoek voor nodig. Dat geldt ook voor zaken als de brain-gut axis, de relatie tussen de hersenen en de darmen. Daar komt nog bij dat we veel nieuwe hormonen hebben ontdekt die door de vetcel worden gemaakt, maar waarvan we niet precies weten welke rol die spelen in de gastro-enterologie. Leptine en adiponectine bijvoorbeeld. Deze stoffen hebben invloed op de energiehuishouding en leptine onder andere ook op de functie van de maag. Maar welke invloed precies? Datzelfde geldt voor vetcelafkomstige ontstekingsmediatoren zoals TNF en IL6. Deze mediators spelen mogelijk een rol bij insulineresistentie en oncogenese. Er zijn inmiddels de nodige publicaties over obesitas verschenen waarbij een link wordt gelegd tussen coloncarcinoom, mammacarcinoom en prostaatcarcinoom. De vraag is natuurlijk of er een causaal verband is. De laatste jaren zien we een enorme stijging van het Barrettcarcinoom. Een mogelijke oorzaak is obesitas. Maar welke rol speelt obesitas daar dan precies bij?"

## HEPATOLOGIE

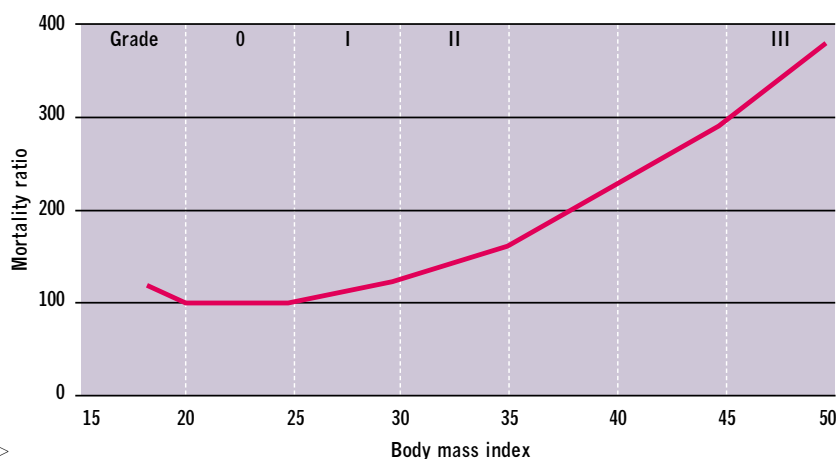
Een ander terrein is de hepatologie. "Naarmate obesitas vaker voorkomt, zien we ook NASH, non-alcoholic steato hepatitis, steeds meer opduiken. Deze ziekte gaat in toenemende mate over in leverfibrose en vervolgens levercirrose. Het boeiende van NASH is dat het nog een redelijk nieuwe aandoening is waar we nog veel onderzoek naar moeten doen. Waarom ontwikkelen bijvoorbeeld sommige patiënten wel een fibrose en andere patiënten niet? Insulineresistentie speelt bij NASH een rol. Maar hoe komt het dat iemand insulineresistent is? Mogelijk dat we daarbij stoffen als TNF, resistine en leptine moeten betrekken. Onderzoek kan interessante gegevens opleveren."



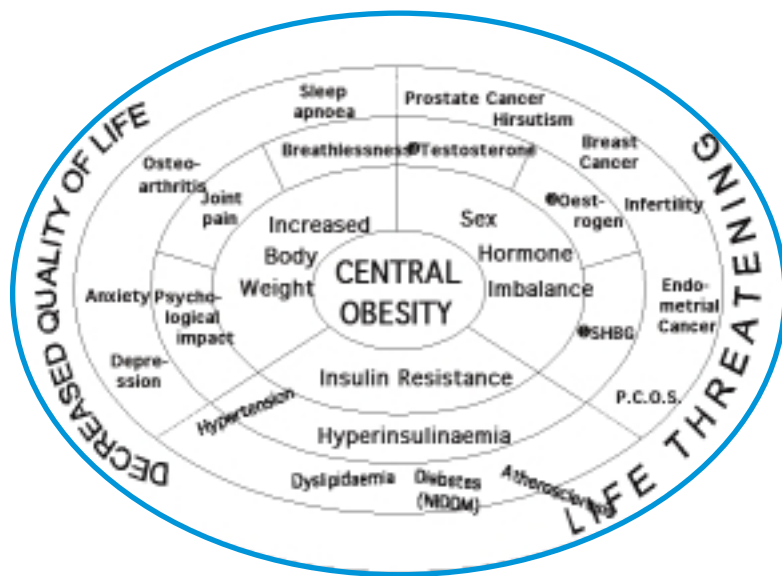
Dr. Gerrit de Groot:  
 “Iedereen weet dat je  
 gezond moet eten en  
 voldoende moet bewe-  
 gen. Maar het wordt  
 de mensen niet  
 bepaald makkelijk  
 gemaakt.”

Behalve meer van hetzelfde en vele nieuwe vraagstukken zal de MDL-arts zich steeds vaker buigen over de consequenties van obesitas, dat wil zeggen: de therapeutische strategie. “MDL-artsen krijgen in de toekomst steeds meer te maken met mensen die door hun obesitas een operatie behoeven. We zullen daarom moeten weten wat de operatietechnieken voor ons als MDL-arts precies inhouden. Procedures die bij obesitas veelvuldig worden toegepast, zijn de lapband-operatie en verschillende soorten gastric bypasses. Maar bij de behandeling kunnen complicaties optreden die we voorheen nog niet kenden of waarmee we nauwelijks in aanraking kwamen. Slokdarmontstekingen, eroderen van de lapband, pouch-dilatatie of een situatie waarbij een patiënt als gevolg van de gastric bypass een deel van het voedsel niet absorbeert en een vitaminedekort ontwikkelt. Aandoeningen als botontkalking, bloedingen of leververvetting kunnen optreden. ▷

Figuur 1. Verband tussen BMI en mortaliteit



## The Obesity Web



Zo krijgen we als gevolg van obesitas met nog meer problemen te maken”, aldus De Groot.

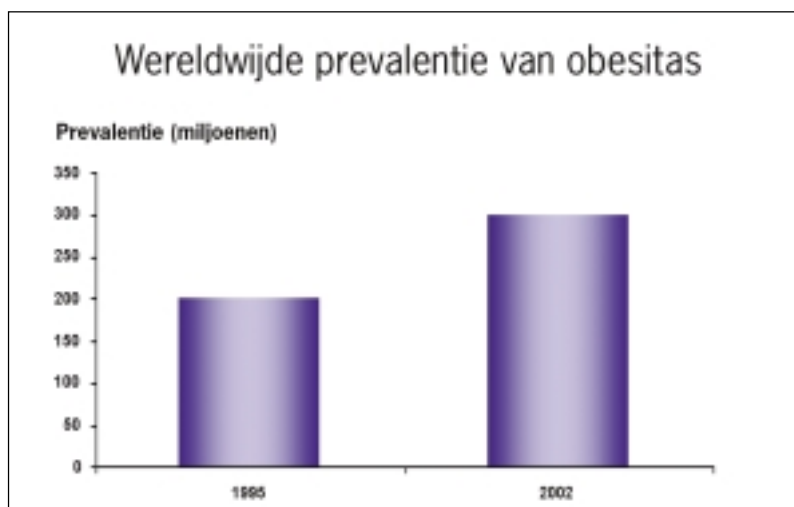
Een conservatieve behandelingsmethode voor obesitas wordt toegepast in onder meer de Nederlandse Obesitas Kliniek in Hilversum. Deze kliniek, waarvan De Groot mede-oprichter is, werkt met een speciaal ontwikkeld multidisciplinair programma. Diëtist, arts, bewegingstherapeut en psycholoog zijn een vast team bij het programma. Het streven is om bij een obesitaspatiënt gedurende zeventig weken een gemiddelde score van 15% gewichtsreductie te realiseren. Volgens De Groot staan conservatieve behandelingsmethoden van obesitas echter nog in de kinderschoenen. “We weten nog niet precies welke behandelingsmethode het meest optimaal is. Ook dat vergt meer onderzoek. De overheid zal daarvoor de financiële middelen ter beschikking moeten stellen.”

### AANPASSING TECHNISCHE MIDDELEN

Levert obesitas medisch gezien steeds meer vragen en problemen op, ook in technisch opzicht zal er het nodige moeten veranderen. De Groot: “Bij de diagnostische technieken is uitgegaan van bepaalde maten en gewichten. Maar als mensen dikker en zwaarder worden, zullen de technische middelen niet meer voldoen. Een tafel voor een CT- of MRI-scan kan een bepaalde hoeveelheid gewicht dragen en ook de tunnel heeft een bepaalde diameter. Voor obesitaspatiënten kunnen deze maten onvoldoende blijken en zullen aanpassingen nodig zijn. Om wondproblemen bij open operaties te verkleinen, zullen meer laparoscopische operaties plaatsvinden. De bijbehorende technieken zullen in toenemende mate een rol spelen. Alleen al het feit dat je minder ruimte hebt bij een dergelijke ingreep, is van belang. Daarnaast moet het instrumentarium van de chirurg daarop zijn afgestemd.”

### WORDT HET BETER?

Obesitas is een groot maatschappelijk probleem. De Groot: “Iedereen weet dat je gezond moet eten en voldoende moet bewegen. Maar het wordt de mensen niet bepaald makkelijk gemaakt. Daarbij denk ik niet alleen aan de grote variëteit van snacks, snoep en fast-food die vrijwel altijd en overal te koop zijn, maar vooral aan de vele ontwikkelingen in de maatschappij waardoor we minder gaan bewegen. We voeren steeds minder uit. De dagelijkse kleine spierbewegingen gaan verloren, waardoor we minder verbranden. Willen we iemand de groeten doen, dan gaan we niet meer naar hem of haar toe, nee, dan sturen we een mailtje. Boodschappen doen we vooral met de auto, niet met de fiets of te voet. Een trap in een warenhuis of kantoorgebouw wordt niet meer gebruikt. Je pakt de lift of de roltrap. Die vele dagelijkse bewegingen vallen steeds meer weg. Een ontwikkeling die we niet meer kunnen terugdraaien. Het probleem van obesitas zal daarom ook niet geheel op te lossen zijn. Maar willen we het goed aanpakken, dan zullen we bij de jeugd moeten beginnen.”



# Gedragsverandering in leefstijl

Obesitas is een chronische ziekte, gekenmerkt door een extreem teveel aan lichaamsvet. Niet alleen bij volwassenen, maar ook bij kinderen, neemt obesitas wereldwijd toe (1). Amerikaanse studies laten over de laatste twee decennia een verdubbeling in prevalentiecijfers van overgewicht (>95ste percentiel) zien bij 6 tot 11-jarige kinderen en bij 12 tot 17-jarige adolescenten, namelijk van respectievelijk 8% en 6%, naar 14% en 12%. Ook in ons land treffen we deze epidemische toename aan. Ingewikkeld is echter dat een verschillend gebruik van grenswaarden en criteria exacte vergelijking van (inter)nationale studies nauwelijks toestaat. Zo komen Roelants & Hoppenbrouwers (2) aan de hand van een vergelijking van de derde en vierde landelijke groeistudies (uit 1980 en 1996/97) met BMI-grenswaarden van 25 en 30 op 18-jarige leeftijd, die overeenkomen met het 94,5e en 93,5e percentiel (jongens/meisjes) en voor obesitas het 99,7e percentiel (voor jongens en meisjes). Overgewicht neemt in ons land aldus toe van 6% naar 11% en obesitas van 0,3% naar 1,3%. Een verdubbeling van overgewicht en een verviervoudiging van obesitas!

Kinderobesitas is een sterke predictor voor obesitas op volwassen leeftijd. Preventie moet vooral gericht worden op personen met een verhoogd risico voor overgewicht. Bovendien dienen de kritieke levensfasen waarin kinderen gemakkelijk een teveel aan lichaamsvet kunnen opbouwen daarbij extra de aandacht te krijgen. Juist omdat obesitas zo moeizaam te behandelen is, vooral bij volwassenen, moet preventie van kinderobesitas de hoogste prioriteit hebben (1). De gezondheidsrisico's van obesitas zijn niet gering: zelfs op jonge leeftijd is de kans op pathologie bijzonder groot (zoals rugklachten, gewrichtsproblemen, slaapapneu, galstenen, insulineresistentie en diabetes). Veel obese personen, kinderen zowel als volwassenen, lijden op latere leeftijd sterk onder deze fysieke aandoening. Uiteindelijk kan dat resulteren in diverse psychosociale problemen, zoals lage zelfwaardering, problemen bij het vinden van werk of een partner en daarmee ook veel eenzaamheid. Paradoxaal genoeg putten veel chronisch obese personen desalniettemin veel troost in excessief veel eten en drinken, wat uiteindelijk leidt tot een permanent ongezonde leefstijl (te veel eten en te weinig bewegen). Daarmee is de cirkel gesloten: zorg, schuld en schaamte over hun lichaam wordt aldus gerelateerd aan excessief overeten.

Wanneer men eenmaal een extreme mate van overgewicht bereikt heeft, zeker als dat al langdurig bestaat, is die fysieke conditie moeilijk nog te veranderen. Derhalve is preventie van obesitas verreweg te verkiezen boven het moeizaam (en vaak ook weinig succesvol) behandelen ervan. Des te merkwaardiger is het dat preventie van obesitas in het algemeen, en zeker preventie gericht op kinderen, nog in zo geringe mate de aandacht heeft.

Zowel preventie als behandeling van obesitas dienen zich te richten op het handhaven van een zeker evenwicht in de energiebalans: de voedselinput (de energie-input) moet gelijk zijn aan het energieverbruik (de energie-output) door voldoende fysieke activiteit en beweging. De voornaamste interventiedoelen zijn a) een streven naar adequater eetgedrag en b) een verhogen van het dagelijkse activiteitsniveau. Dat betekent radicale veranderingen in leefstijl, zoals eet- en bewegingsgewoonten, gedragspatronen die door tal van omgevingsfactoren beïnvloed worden.

De focus op fysieke activiteit heeft bij preventie meer aandacht dan bij behandeling. Een actievare leefstijl vormt dan ook de hoeksteen van de preventiestrategieën. Dagelijkse lichamelijke activiteiten hebben een positief effect op de vele ongunstige fysieke nevencondities van extreem overgewicht, zoals cardiovasculaire ziektes of diabetes. Epstein c.s. tonen in hun evaluatiestudies aan dat de langetermijneffecten van behandeling toenemen, als leefstijlveranderingen vooral gericht worden op alledaagse bewegingsactiviteiten (3,4). Het dagelijks actief-zijn en terugdringen van de zittende activiteiten blijkt belangrijker dan het stimuleren van een paar keer sporten in de week.

Geringe lichamelijke activiteit is kenmerkend voor kinderen en jongeren met een overgewicht. TV-kijken vormt momenteel, nog afgezien van computerspelletjes, de meest voorkomende zittende bezigheid onder kinderen en jongeren in de westerse wereld. Tegelijkertijd stimuleert het TV-kijken de consumptie van calorierijke voeding en snacks. Kinderprogramma's worden voortdurend onderbroken met reclames over voeding en drank, die hoog scoren op vetten, suikers en zout. TV-kijken vermindert dus niet alleen



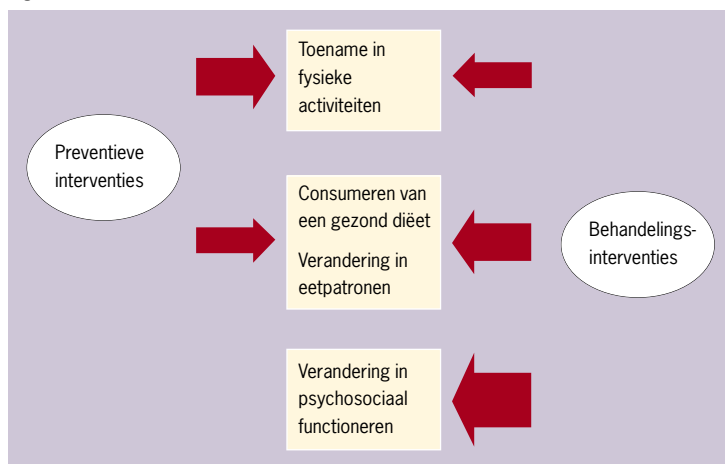


fysieke activiteiten, maar instigeert tezelfdertijd ongezonde voedingsgewoonten (5). Met dit laatste zijn we tevens aanbeland op de andere pool van de energiebalans. Consumptie van hoog calorische en vetrijke voeding, gebrek aan regelmatige eetpatronen, oncontroleerbaar eetgedrag en snoepen, leidt immers tot de sterk uit balans geraakte energiehuishouding.

De 'universele' (=primaire) preventieprogramma's richten zich via massamedia op de hele populatie. De 'geselecteerde' (=secundaire) preventieprogramma's richten zich doorgaans op schoolpopulaties, met name op risicogroepen. Tot slot vinden de 'geïndiceerde' (=tertiaire) preventieprogramma's het gemakkelijkst toepassing binnen de gezinnen. Tegelijkertijd vraagt de afgrenzing tussen die tertiaire preventieprogramma's en behandeling. Gill (6) pleit in dit verband voor integratie van preventiestrategieën met de behandelingspraktijk: gewichtsmanagement moet preventie van gewichtstoename bij kinderen en volwassenen omvatten, tezamen met gewichtsverlies, gewichtshandhaving en management van gewichtserelateerde factoren. Die verschuiving van 'zuivere' preventieve interventies (op universeel niveau) naar de meer (curatieve) preventieve interventies (op indicatief niveau) weerspiegelt zich ook in een accentverlegging van 'output naar input' (zie figuur 1). Gewichtsstabilisatie binnen behandeling is het beste te vergelijken met het preventiebeleid bij personen met een verhoogd risico op extreem overgewicht en obesitas. Daarom is de 'output' focus (verhoging van het activiteitsniveau) zo belangrijk binnen preventie. In de behandeling daarentegen ligt het accent niet alleen veel meer op de 'input'-kant, maar ook op allerlei psychologische mechanismen om die 'foutieve eetgewoonten' te kunnen doorbreken. Impliciet ligt daarmee het grootste accent op de verandering van het psychosociaal functioneren (5).

Opmerkelijk is het echter dat zowel preventief als in de behandeling van kinderobesitas zo weinig aandacht besteed wordt aan gezinnen, met name de ouderlijke attitudes en attributiepatronen met betrekking tot eetgedrag van kinderen met (extreem) overgewicht (7,8,9). Door hun 'voorbeeldfunctie' wordt eetgedrag en voedselvoorkeur bij kinderen juist sterk gevormd door ouderlijke eetgewoontes. Hoe eerder ouders in deze interventies betrokken worden, hoe beter dat is. Logisch gezien is preventie bij jongere kinderen ook veel effectiever. Zij hebben immers minder kans gekregen om foutieve eet- en bewegingsgewoonten te kunnen ontwikkelen. Bovendien hebben ouders meer invloed op hen, wanneer ze nog jong zijn. De meeste publicaties op het gebied van preventie handelen over de praktijk bij oudere kinderen, vooral gericht op scholen. Als ouders in deze preventieve interventies betrokken worden, verschuift het meer in de richting van curatieve interventies, bijvoorbeeld oudertrainingprogramma's (4,9,10). De school biedt

Figuur 1



daarbij een uitstekende gelegenheid tot bredere omgevingsmodificatie. De schoolgebaseerde interventies hebben als extra voordeel dat de traditioneel 'moeilijk bereikbare' groepen juist via deze setting via de promotie van 'gezondheidsprogramma's' beter bereikt kunnen worden (10).

Concluderend zou ik echter willen besluiten dat preventie niet alleen beperkt moet blijven tot het toepassen van behandelingsmethoden, maar ook breder gedefinieerd moet worden dan gezins- of schoolgebaseerde preventieve interventies. In een omgeving die zo haaks staat op een gezonde leefstijl, moet men geen snelle of gemakkelijke oplossingen voor obesitas verwachten. Derhalve is er ook op politiek niveau een substantiële betrokkenheid of investering nodig.

#### REFERENTIES:

1. Seidell J.C. The worldwide epidemic of obesity. In: Guy-Grand B. & Ailhaud G. (eds) Progress in Obesity Research. John Libbey & Comp./8th International congress on Obesity. 1999; 661-68.
2. Roelants M. & Hoppenbrouwers, K. (2001). Epidemiologie van obesitas bij kinderen en jongeren in Vlaanderen en Nederland. In: Braet, C. & Van Winckel, M.A.J.M. (red) Behandelingsstrategieën bij kinderen met overgewicht. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, pp 1-10.
3. Epstein L.H., Valoski A. & Vara, L.S. (1995). Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight changes in obese children. Health psychology, 14, 109-115.
4. Epstein L.H., Valoski A., Wing R.R. & McCurley J. (1994). Ten year outcomes of behavioral family-based treatment for childhood obesity. Health Psychology, 13, 373-383.
5. Bosch J.D., Stradmeijer M., & Seidell, J. Psychological characteristics of obese children/youngsters and their families: implications for preventive and curative interventions. Patient Education and Counseling (in press).
6. Gill T.P. Key issues in the prevention of obesity. British Medical Bulletin 1997; 53, 359-388.
7. Bouchard C. & Blair S.N. Introductory comments for consensus on physical activity and obesity. Medicine & Science & Sports & Exercise, 1999; 31, Supl. 498-501.
8. Baughcum A.E., Chamberlain L.A., Deeks C.M., Powers S.W. & Whitaker R.C. Maternal perceptions of overweight preschool children. Pediatrics 2000; 106, 6, 1380-1386.
9. Braet C. (2001). Behandeling van obesitas bij kinderen: gedragstherapeutische technieken en ouderbegeleiding. In: Braet C. & Van Winckel A.J.M. (red) Behandelingsstrategieën bij kinderen met een overgewicht. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, pp 96-110.
10. Goran M.I., Reynolds K.D. & Linquist C.H. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. Int. J. Obes. 1999; 23, Suppl. 3, S18-S33.

Joop D. Bosch

Correspondentieadres:

Dr. J.D. Bosch  
 Vrije Universiteit, Afd. Ontwikkelingspsychologie  
 VanderBoechorststraat 1  
 1081 BT AMSTERDAM  
 tel: +31 20 4448946  
 e-mail: jd.bosch@psy.vu.nl



## Doen we genoeg aan NASH?

## Een onderschat probleem

**D**e incidentie van obesitas in de westerse wereld is enorm toegenomen. Studies laten zien dat 15-20% van de populatie een BMI (Body Mass Index) heeft van > 30. De vraag rijst of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) epidemische vormen gaat aannemen. NAFLD heeft een breed spectrum variërend van macrovesculaire steatose, non-alcoholische steatohepatitis (NASH) en fibrose tot cirrose.

In de VS werden voor het jaar 2000 30,1 miljoen adipeuze volwassenen geschat met steatose en 8,6 miljoen met steatohepatitis. Mensen met DM en obesitas hebben milde steatose, waarvan de helft steatohepatitis en 19% cirrose.

Uit studies blijkt dat de prevalentie van obesitas bij NAFLD tussen de 30 en 100% varieert, de prevalentie van DM II van 10 tot 75% en hyperlipidemie van 20 tot 90%. Omgekeerd is de prevalentie van NAFLD met factor 4.6 bij obese (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) mensen verhoogd. In de hele populatie komt NAFLD bij 10-25 % voor. Bij adipeuze mensen is dit 50-75%.

Bij patiënten die weinig of geen alcohol drinken, kan macrovesculaire steatose ontstaan. Als steatose gepaard gaat met ontsteking en er < 40 gram alcohol per week wordt ingenomen, wordt dit NASH genoemd.

De term NASH werd in 1980 door Ludwig gebruikt. NASH kan in 40% van de gevallen gepaard gaan met vorming van perisinusoïdale fibrose en in 10% leiden tot cirrose. Mallory-lichaampjes en ballooning degeneratie zijn vaak aanwezig, dit in tegenstelling tot cirrose bij alcoholgebruik.

NASH is een op zichzelf staand ziektebeeld, vaak bij toeval gevonden met matig verhoogde serumtransaminasen bij patiënten die niet of nauwelijks alcohol gebruiken. Virale oorzaken, auto-immuunaandoeningen, medicijngebruik en blootstelling aan andere toxinen dienen te worden uitgesloten. Bij toeval wordt een verhoogd gGT, AST en (meestal hoger) ALT gevonden. Soms bestaat er malaise, moeheid en buikpijn. De lever is vaak vergroot. Door echo, CT-scan en MRI kan steatosis worden aangetoond. Een leverbiopsie, de gouden standaard om de ernst van de ontsteking en fibrose/cirrose aan te tonen, is alleen gerechtvaardigd als deze consequenties heeft, zoals het uitsluiten van auto-immunhepatitis, of om de mate van fibrose vast te stellen teneinde iets te kunnen zeggen over de prognose.

NASH wordt veelal gezien bij obesitas, DM, hypertriglyceridemie, gebruik van TPN en van medicijnen als corticosteroïden, nifedipine, diltiazem, stilboestrol, tamoxifen en mitochondriale b-oxidatieremmers zoals amiodarone en perhexilinemaleaat. Ook na zeer snel vermageren zoals na aanleggen van jejunum-ileale- of maagbypassoperaties, syndroom X en zeldzamere oorzaken als  $\alpha$ - of hypobetalipoproteïnemie.

Het lijkt erop dat 10-15% van alle cirroses het gevolg is van NASH. Een deel van de patiënten met een cryptogene cirrose is getransplanteerd voor NASH. NASH kan terugkeren in de transplantatielever.

Progressie van steatose tot steatohepatitis en tot fibrose komt door insuli-



neresistentie met als gevolg vetaccumulatie in de hepatocyten. In de hepatocyten veroorzaken de verhoogde vetzuurspiegels oxidatieve stress waardoor er progressie optreedt naar steatohepatitis en zelfs cirrose. Daarnaast zijn mitochondrieën belangrijke bronnen van reactieve oxidatieve species, welke door lipide peroxidatie, inductie van cytokinen en inductie van Fas ligand steatohepatitis en fibrose triggeren. Exogene factoren als een toegenomen ijzervoorraad en een geactiveerd P450-systeem spelen ook een rol.

De behandeling van NASH is niet in gerandomiseerde studies onderzocht. Cruciaal in de behandeling lijkt aanpak van de insulineresistentie, door metformin, lichamelijke inspanning, gewichtsverlies en misschien ook medicatie die beschermt tegen zuurstofradicalen als vitamine E, ursodeoxycholzuur, lecithine, selenium en betaïne. Het beleid verschilt van kliniek tot kliniek. Bij ijzerstapeling uiteraard flebotomie. Behandeling van hyperglycemie en hyperlipidemie lijkt gewenst.

De relatie tussen NASH en overgewicht staat vast. NASH is een verworven metabole aandoening waarbij insulineresistentie cruciaal is. Obesitas bij kinderen en adolescenten neemt snel toe, een snelle stijging van NASH volgt. De meeste studies zijn retrospectief. Er is grote behoefte aan prospectief onderzoek bij obese 'NASH'-mensen. Het lijkt erop dat dit soort onderzoek in Nederland snel en goed kan worden opgezet. We staan voor open doel, maar de bal moet worden voorgezet. Wie doet mee?

Karin van Nieuwkerk, MDL-arts

VUMC Amsterdam

e-mail: cmj.vannieuwkerk@vumc.nl

Telefoon 020-4440613

Ludwig J., T.R. Viggiano, D.B. McGill, B.J. Oh, Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434-8.

Day, C.P., Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? Gut 2002; 50:585-588.

Angulo, P, J.C. Keach, K.P. Batts, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30:1356-62.

Angulo, P. Non-alcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221-31.

Ferrannini, E. Insulin resistance, iron and the liver. Lancet 2000;355:2181-2.

Bundred, P, D. Kitchiner, I. Buchan. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. Br Med J 2001; 322:26-8.

## Abstracts van de casuïstische bespreking in Veldhoven en Utrecht

### GALWEGOBSTRUCTIE OP BASIS VAN ECTOPISCH MAAGSLIJMVLIES

*Rutger Quispel, Thijs Schwartz, Willem Vreuls,  
Melvin Samson  
Afdelingen Gastro-enterologie en Pathologie,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Een 29 jaar oude man werd opgenomen vanwege recidiverende pijn-aanvallen waarschijnlijk op basis van galwegproblematiek. Bij laboratoriumonderzoek waren er tekenen van galwegobstructie. Bij echografie werden uitgezette galwegen gezien, juist proximaal van de inmonding van de ductus cysticus. In de galblaas was sludge aanwezig. Er werd een ERCP verricht waarbij een abrupte stenose over een kort traject werd gezien in het proximale deel van de ductus choledochus. Na sfincterotomie werd een stent door de stenose geplaatst. Bij CT-onderzoek werd geen lesie gezien als oorzaak van de obstructie. Ook met echo-endoscopie kon een afwijking niet worden vastgesteld: proximaal kwamen de galwegen onvoldoende in beeld en distaal werden geen afwijkingen gezien; ook het pancreas leek normaal. Vervolgens werd intraductale echo-endoscopie verricht met een 2.4 mm echoprobe met een frequentie van 20 MHz. Deze probe werd via de duodenoscoop door de stenose in de ductus choledochus gevoerd. Er was een beeld van een lokale asymmetrische verdikking van de wand van de ductus choledochus met een heterogene echostructuur, suspect voor een maligniteit uitgaande van de galwegen. De lengte van het stenotisch traject was 8 mm. Er waren geen tekenen van uitbreiding buiten de galweg, evenmin van pathologische lymfomen. Er werd een laparotomie verricht waarbij een groot deel van de ductus choledochus en de galblaas en bloc werden geresecteerd. Vervolgens werd een Roux-Y choledochojejunostomie verricht.

Bij histologisch onderzoek van het resectiepreparaat werd een klein divertikel gevonden van de ductus choledochus met heterotoop maagslijmvlies (gemengd corpus/antrum type) dat het lumen occludeerde. Er waren geen tekenen van maligniteit.

Heterotoop maagslijmvlies kan door de gehele tractus digestivus worden aangetroffen. Slechts zelden wordt het in de galwegen gevonden. Tot heden zijn zeven patiënten beschreven met deze lokalisatie. In dit geval werd voor het eerst de waarde van intraductale echo-endoscopie onderzocht. Hiermee kon een afwijking ter plaatse van de obstructie worden gevisualiseerd, echter onderscheid maken tussen een benigne of maligne oorzaak van de obstructie was met dit onderzoek niet mogelijk.

### PERCUTANE EVACUATIE VAN EEN MET DE GALWEG COMMUNICERENDE ECHINOCOCCUSCYSTE

*Lex Poen, Karin van Nieuwkerk, Ellie Klinkenberg-  
Knol. Afdeling maag-darm-leverziekten,  
VU Medisch Centrum Amsterdam.*

Een 48 jaar oude vrouw, afkomstig uit Iran, werd opgenomen vanwege buikpijn en icterus. Haar voorgeschiedenis vermeldde een cholecystectomie en een niet-actieve echinococcuscyste in de linker leverkwab. Er werd een ERCP verricht waarbij een steen uit de ductus choledochus werd verwijderd. Ter plaatse van de cholecystectomie werd een tapering van de ductus choledochus gezien.

Twee dagen na ontslag werd patiënte opnieuw opgenomen. Bij onderzoek was patiënte ziek, had een temperatuur van 39.5 graden. Er was enige drukpijn rechtsboven in de buik en de lever was iets vergroot. Bloedkweeken waren positief voor twee types E.Coli en voor Streptococcus oralis. Bij MRCP werd een grote cyste in de lever gezien, van 9 x 9 cm met vaste bestanddelen als inhoud en een verkalkte wand. De diagnose werd gesteld op een geïnfecteerde echinococcuscyste na ERCP. De behandeling bestond uit antibiotica en een onder echo geplaatste percutane drainage van de cyste. Via deze drain werd dagelijks met fysiologisch zout gespeld. Er werden drains gebruikt van toenemende diameter, beginnend met 8F tot 12F. Daarnaast werd via ERCP een stent geplaatst door het vernauwde deel van de ductus choledochus daar een cystogram communicatie van de cyste met de galwegen had laten zien.

Na zes weken drainage was de cyste nagenoeg samengevallen en na totaal acht weken werd de percutane drain verwijderd; er was geen productie meer van gal- of cyste-inhoud. Na vier maanden follow-up was patiënte nog zonder klachten.

Tot recent was chirurgische behandeling eerste keus ingeval van een echinococcuscyste met een cystobiliaire fistel of een wand met calcificaties. Gebleken is dat percutane drainage van uni- en multiloculaire met een cystobiliaire communicatie en 'niet-draineerbaar' debris als inhoud, toch goed mogelijk is (zie referentie). In een aantal gevallen is sfincterotomie met plaatsen van een stent in de galweg zinvol voor een betere drainage. Langdurige toediening van antibiotica is eveneens noodzakelijk. In de gepresenteerde casus bleek een verkalkte cystewand geen contra-indicatie voor de percutane behandeling.

#### REFERENTIE:

H.G. Schipper, J.S. Lameris, O.M. van Delden, E.A. Rauws, P.A. Kager. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. Gut 2002;50:718-723.

# SEVA stimuleert professionalisering endoscopie-assistenten



ER IS EEN GROEIENDE BEHOEFTE AAN VERPLEEGKUNDIGEN MET SPECIFIEKE KENNIS EN VAARDIGHEDEN OP HET GEBIED VAN ENDOSCOPIËN. DE BEROEPSVERENIGING SEVA ONDERSTEUNT DEZE ONTWIKKELING. ONLANGS IS EEN NIEUWE OPLEIDING VOOR ENDOSCOPIE-ASSISTENTEN GESTART.

Marijke Smits, verpleegkundige in het Amsterdamse VU Medisch Centrum en opleidingscoördinator van de SEVA.

**D**e Sectie Endoscopie Verpleegkundigen en Assistenten (SEVA), voorheen SEA, is de beroepsvereniging voor verpleegkundigen en doktersassistenten die actief zijn op het gebied van MDL-endoscopieën. De vereniging streeft naar een verdere professionalisering van de beroepsgroep. Volgens Marijke Smits, verpleegkundige in het Amsterdamse VU Medisch Centrum en opleidingscoördinator van de SEVA, is er een groeiende behoefte aan specifieke verpleegkundigen. “In totaal heeft de SEVA ruim zeshonderd leden, van wie tachtig procent verpleegkundigen en twintig procent doktersassistenten. Ik verwacht dat doktersassistenten in de toekomst binnen de endoscopie zullen verdwijnen, ook al omdat de voorkeur om

verpleegkundigen aan te nemen prevalert voor dit beroep. In het algemeen kun je zeggen dat verpleegkundigen een bredere opleiding hebben genoten dan doktersassistenten en ook over de nodige klinische ervaring beschikken. Die ervaring is noodzakelijk, omdat je in korte tijd intens contact hebt met patiënten en adequaat moet kunnen reageren. Een verschil is ook dat verpleegkundigen volgens de wet Beroepen Individuele Gezondheidszorg, ook wel BIG genoemd, als zodanig zijn geregistreerd. Deze wet biedt niet alleen de beroepsgroep bescherming, maar maakt het ook mogelijk dat patiënten kunnen nagaan of ze door een verpleegkundige zijn behandeld of niet. Vóór de wet BIG was de arts altijd eindverantwoordelijk. Nu draagt een ver-

pleegkundige haar of zijn eigen verantwoordelijkheden en kan hij of zij daar ook op worden aangesproken.”

## NIEUWE OPLEIDING

Voor verpleegkundigen en doktersassistenten verzorgt de Stichting Specifieke Scholing Verpleegkundigen (SSSV) in Bunnik vervolgoopleidingen. Het instituut geeft ook een vijfdaagse cursus op het gebied van endoscopie. Maar volgens de SEVA is het gezien de snelle medische en technologische ontwikkelingen en de complexiteit die daarmee gepaard gaat, noodzakelijk om deze opleiding op een hoger deskundigheidsniveau te tillen. De vereniging heeft daarom besloten zelf een nieuwe opleiding voor endoscopie-assistenten te ontwikkelen. Smits: “De opleiding wordt gegeven op het opleidingsinstituut van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en is alleen voor verpleegkundigen toegankelijk. In totaal omvat de opleiding vijftien dagen theorie en 160 uur praktijkleertrajecten. Cursisten die slagen voor het examen, ontvangen een certificaat. De eerste cursus is begin maart

2003 van start gegaan. Per cursus geldt een maximum van 24 deelnemers. De opleiding wordt erkend door de Nederlandse Vereniging van Gastro-enterologie, de NVGE. Inmiddels hebben we ook een aanvraag ingediend bij de Landelijke Registratie Verpleegkundigen Vervolgopleidingen voor een landelijke erkenning.”

### OP DE HOOGTE BLIJVEN

Behalve als motor achter de nieuwe opleiding voor endoscopie-assistenten is de SEVA ook op andere gebieden actief. Er is al geruime tijd een protocollencommissie onder leiding van Sylvia Lahey die landelijke protocollen ontwikkelt met betrekking tot de diverse endoscopieën. Deze protocollen zijn na toestemming door de kwaliteitscommissie van het Genootschap van MDL-artsen op de website [www.nvge-seva.nl](http://www.nvge-seva.nl) te bekijken. Tevens organiseert de belangenvereniging tweemaal per jaar een congres te Veldhoven. “Er is eerst een ledenvergadering en daarna zijn er diverse presentaties waarbij artsen, verpleegkundigen en juristen actuele onderwerpen in de beroepsgroep bespreken. Te denken valt aan juridische aspecten in de gezondheidszorg, voorlichting aan patiënten, desinfectie en reiniging van instrumenten, behandeling en resultaten van diverse darmziekten en nieuwe ontwikkelingen. Tijdens onze laatste vergadering is ook hepatitis A aan de orde geweest. Hepatitis A komt niet vaak voor, maar voor de wat oudere endoscopieverpleegkundigen binnen de MDL is er een risico op deze gevaarlijke besmettelijke ziekte. Tijdens het symposium bestond de mogelijkheid om je daarop te laten controleren. Zo bieden deze bijeenkomsten een prima gelegenheid om up to date te blijven en contacten met collega's aan te halen.”

De bijeenkomsten worden volgens Smits altijd goed bezocht. “Daar ben ik blij mee. Het wijst op een grote betrokkenheid. Daarnaast is het aantal leden van de SEVA de laatste jaren gegroeid. Dat komt omdat er een grote vaste kern is. Je wordt niet zomaar even endoscopie-assistent voor een paar maanden. Met mij zijn er velen al jaren actief als endoscopie-assistent. En wat mij betreft blijft elke dag weer boeiend.”

## N I E U W S

### International Conference on Applied Genomics – 9th ESACP/16th ISDQP Meeting

#### Vrije Universiteit, Amsterdam, 1-4 oktober 2003

De revolutie die zich de afgelopen jaren op het gebied van het genomisch onderzoek heeft afgespeeld, begint zijn vruchten af te werpen en zal de komende jaren de diagnostische en therapeutische praktijk fundamenteel veranderen. Wezenlijk nieuwe inzichten in de basale mechanismen achter het ontstaan van proliferatieve, degeneratieve en congenitale aandoeningen bieden niet eerder verkregen kansen voor vernieuwingen in de diagnostiek, prognostiek en behandeling van deze aandoeningen.

Deze veranderingen in het denken over en de diagnostiek en behandeling van ziekten zijn op het gebied van de oncologie het verst gevorderd. Genetische profilering van tumoren en het aanbieden van een op maat gesneden behandeling die past bij de vastgestelde genetische afwijkingen, gaan binnen afzienbare tijd tot de mogelijkheden behoren. Tal van anti-kankermiddelen zijn in ontwikkeling, die een specifieke moleculaire target hebben waarvan vaststaat dat deze tot overexpressie komt of gemuteerd is in humane tumoren en van belang is voor de ziekteprogressie en de prognose van de patiënt. Remming van het eiwit waarvoor het betreffende gen codeert, door nu grotendeels nog experimentele anti-kankermiddelen (de term 'cytostaticum' raakt in dit verband obsoleet), is van therapeutische betekenis gebleken.

Nieuwe diagnostische technieken zijn in staat verschillende van deze genen op te sporen en te kwantificeren, waardoor de selectie van geëigende therapieën op grond van genexpressie een realistische mogelijkheid aan het worden is.

Om deze recente ontwikkelingen en de impact ervan op de dagelijkse diagnostische en therapeutische praktijk in beeld te brengen, organiseren prof. Paul van Diest en dr. Gerrit Meijer van het Pathologisch Instituut van het VU Medisch Centrum en de in Amsterdam gevestigde NDDO Research Foundation, mede namens de European Society for Analytical Cellular Pathology (ESACP) en de International Society of Quantitative and Diagnostic Pathology (ISDQP), bovengenoemd congres.

Hoewel de focus van het programma gericht zal zijn op de oncologie, staan ook relevante bijdragen uit andere medische deelgebieden op het programma. Het congres staat open voor het inzenden van abstracts over relevant preklinisch en klinisch onderzoek.

Voor meer informatie en het voorlopige programma wordt verwezen naar de website van de NDDO Research Foundation: [www.nddo.org](http://www.nddo.org) (ICAG-2003), of Nature Events: [www.nature-events.com](http://www.nature-events.com). Informatie kan ook per e-mail aangevraagd worden: [congress@nddo.org](mailto:congress@nddo.org).

## N I E U W S

### Patiëntenvereniging bezorgd over substitutie

De Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland maakt zich zorgen over de maatregelen die demissionair minister De Geus wil nemen om de kostenontwikkeling in de farmaceutische zorg af te remmen. De zorgen van de vereniging spitsen zich vooral toe op substitutie van een voorgeschreven geneesmiddel door een generiek. Van een aantal geneesmiddelen voor maag- en darmaandoeningen is gebleken dat het merkgeneesmiddel en de generieken niet zonder meer onderling vervangbaar zijn. De CCUVN meent dat patiënten er op moeten staan dat zij het middel afgeleverd krijgen dat hun behandelend arts heeft voorgeschreven.

## Lymfomen bij coeliakie

Enteropathy Associated T-cell lymfoom is een bekende complicatie van coeliakie. De incidentie hiervan wordt geschat op twee nieuwe patiënten per miljoen inwoners in Nederland per jaar. De meerderheid van deze tumoren zijn morfologische grootcellige anaplastische lymfomen. De laatste jaren hebben wij in het kader van second opinions voor refractaire coeliakie een vijftiendertig patiënten gezien waarbij er bij analyse en opwerken voor refractaire coeliakie toch al een lymfoom bestond. Opvallend hierbij was dat ongeveer eenderde van deze lymfomen zich presenteerde buiten de dunne darm. Bekende lokalisaties voor T-cel lymfomen bij coeliakie blijken de maag, de longen, sinussen, huid, de mammae en lymfklierlocalisaties buiten de buikholte te zijn. Deze categorie patiënten wordt in de literatuur nauwelijks beschreven. Onderzoek met behulp van PALGA (de landelijke database voor pathologie-diagnoses) leert ons dat eigenlijk alleen de klassieke intestinale T-cel lymfomen over het voetlicht komen. Wij zijn geïnteresseerd in T-cel lymfomen buiten de dunne darm bij een onderliggende coeliakie/glutensensitieve enteropathie en/of dermatitis herpetiformis. Het betreft waarschijnlijk het grootcellig anaplastische T-cel lymfoom CD3 positief, CD8 negatief, CD30 positief, waarbij kleincellige T-cel lymfomen CD3 positief, CD8 positief en CD30 negatief en in mindere mate een deel van de gamma/delta lymfomen CD3 positief bij wisselende expressie van CD30 en de zogenaamde panniculitis like T-cel lymfomen. Wij zouden graag in de gelegenheid worden gesteld coupes van deze lymfomen bij coeliakie te reviseren en te kijken of de lymfomen welke zich presenteren buiten de dunne darm een betere prognose hebben dan lymfomen in de darm. Voor dit onderzoek zal ook om medewerking worden gevraagd aan de HOVON en de pathologen in Nederland.

Chris Mulder, MDL-arts (cjmulder@vumc.nl) mede namens de pathologen Jos Meijer (jmeijer@alysis.nl) en Joost Oudejans (jj.oudejans@vumc.nl)

## Highlights of Gastroenterology 2003

Het jaarlijks terugkerende specialistensymposium 'Highlights of Gastroenterology' werd onlangs voor de 18e keer gehouden van 10-13 april 2003.

Tijdens het symposium werden belangrijke nieuwe ontwikkelingen gemeld op het gebied van diagnostiek en therapie van aandoeningen van het maag-darmkanaal, de lever en de pancreas.

De uitstekend verzorgde presentaties gaven een goed overzicht van het veelomvattende en gevarieerde vakgebied. De diverse aspecten van maag-, darm- en leverziekten werden niet alleen door MDL-artsen, maar ook door chirurgen, internisten, infectiologen, kinderartsen en wetenschappelijk onderzoekers toegelicht. Het programma zag er in grote lijnen als volgt uit:

### *Nieuwe afbeeldingstechnieken*

- drs. Van Kouwen over de 'toepassingen van de FDG-PET scan binnen de gastro-enterologie'
- dr. Schwartz over 'klinische betekenis van high magnification endoscopie'

### *Infecties van de spijsverteringsorganen*

- dr. Schipper over de 'behandeling van echinococcuscysten in de lever'
- prof. Schalm over de 'therapie van hepatitis B-dragers met een medisch beroep'
- dr. Kusters over 'Non-pylori helicobacters in de gastro-enterologie'

### *Tumoren en premaligne aandoeningen van het maag-darmkanaal en de lever*

- prof. Kleibeuker over 'nieuwe ontwikkelingen bij HNPCC'
- dr. Boot over 'chemotherapie bij maagcarcinoom'
- prof. Mulder over 'T-cel lymfoom bij coeliakie'
- dr. Veenendaal over 'endoscopische behandeling van Barrett's oesophagus'
- dr. Van der Sijp over 'nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van levermetastasen'

### *Motiliteitsstoornissen*

- drs. Oberndorff over 'IBS in de huisartsenpraktijk'
- dr. Benninga over 'obstipatie bij kinderen en volwassenen'
- drs. Ruurda over 'robotchirurgie bij motiliteitsstoornissen van de oesophagus'

### *Hepatobiliaire aandoeningen*

- dr. Van Hoek over 'de klinische relevantie steatosis hepatitis'
- prof. Van Berge Henegouwen over 'cholesterol-transport defecten bij cholelithiasis'
- dr. Kolkman over 'ischemie van het maag-darmkanaal'

- dr. Samsom over 'transnationale geneeskunde in de gastro-enterologie'

Daarnaast was er een zeer geanimeerde interactieve discussie naar aanleiding van de recente CBO-consensus 'maagklachten', waarin dr. Festen en dr. De Boer onder de titel 'Stoten in maagstreek' de degen kruisten over twee belangrijke onderwerpen: H. pylori-eradicatie of zuurremming als initiële benadering van dyspepsie en het al of niet eradiceren van H. pylori bij langdurige PPI-therapie van refluxziekten.

Ten slotte werd een interactief symposium gehouden met bijdragen van Kroatische en Nederlandse specialisten:

- prof. Duvnjak over 'de organisatie van de gastro-enterologie'
- prof. Kolacek en prof. Mulder over 'het effect van glutenvrij dieet bij kinderen en volwassenen met coeliakie'
- prof. Katicic en dr. De Boer over 'antibioticaresistentie van H. pylori'
- prof. Pulanic over het 'teleinterventional gastro-enterology project'

Om meer artsen in de gelegenheid te stellen kennis te nemen van de inhoud van de presentaties, zullen de voordrachten worden gepubliceerd als supplement van de Scandinavian Journal of Gastroenterology.

In 2004 zullen de Highlights of Gastroenterology voor de 19e keer worden gehouden. De datum is nog niet bekend. Uw vragen met betrekking tot de organisatie kunt u sturen naar: info@highlights-ge.nl.

Mocht u van mening zijn dat u of één van uw collega's een interessante bijdrage aan de komende Highlights of Gastroenterology kan leveren, dan kunt u contact opnemen met ondergetekende.

Prof. dr. Cock Lamers

Voorzitter 'Highlights of Gastroenterology'  
Leiden Universitair Medisch Centrum  
cbhwlamers@lumc.nl

# Colonadenomen en preventie van coloncarcinoom

COLORECTAALCARCINOOM (CRC) IS DE TWEDE OORZAAK VAN STERFTE AAN KANKER IN DE WESTERSE WERELD EN JAARLIJKS OVERLIJDEN HIERAAN IN NEDERLAND MEER DAN 4000 PATIENTEN. SECUNDAIRE PREVENTIE (VROEGE OPSPORING) IS DE MEEST REALISTISCHE OPTIE OM DIT HOGE STERFTECIJFER TERUG TE DRINGEN.

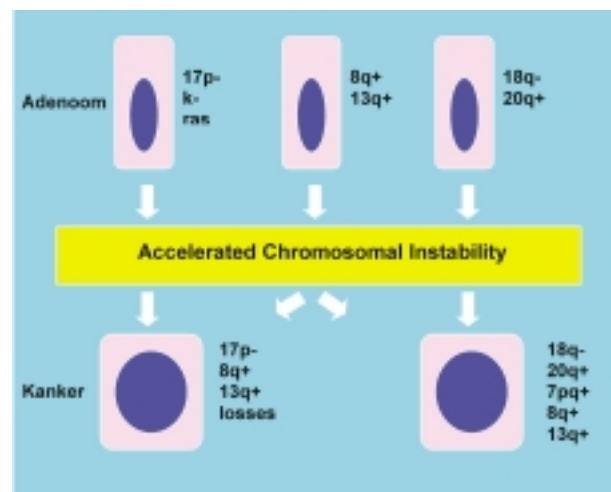
**V**roege opsporing is mogelijk met een faeces occult bloedtest, die weliswaar gemakkelijk is uit te voeren maar slechts een beperkte gevoeligheid en specificiteit heeft, of via endoscopie. Coloscopie heeft wel een hoge gevoeligheid, maar een lage specificiteit omdat er veel adenomen worden gevonden die nooit kwaadaardig zouden zijn geworden. Bovendien is coloscopie een belastend onderzoek. Er is dus een grote behoefte aan een gevoelige maar ook specifieke test op coloncarcinoom die makkelijk is uit te voeren en goed te verdragen.

In dit licht zijn de eerste resultaten van onderzoek naar het aantonen van genetisch afwijkende cellen in faeces veelbelovend. Afgezien van technische aspecten is een belangrijk probleem dat een van de meest voor de hand liggende doelen voor genetische testen op DNA uit faeces, te weten APC mutaties, een lage specificiteit heeft. APC mutaties komen namelijk voor in 70 – 80% van alle colonadenomen, terwijl slechts ca. 5% van alle colonadenomen ooit maligne zal worden. Het ligt dus voor de hand te kijken naar gene-

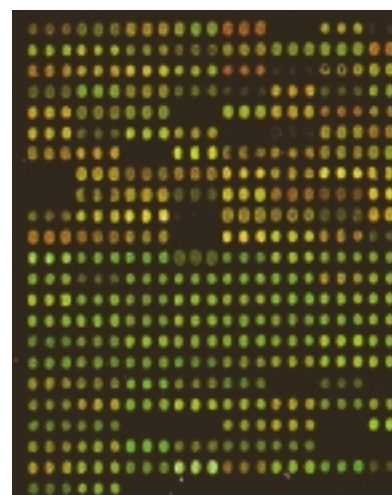
tische afwijkingen die juist geassocieerd zijn met de progressie van adenoom naar carcinoom. Er is weliswaar al veel bekend over genetische afwijkingen bij dikke darmkanker, maar het beeld is nog verre van compleet. Het is inmiddels wel duidelijk dat de situatie complexer ligt dan veelal wordt afgeleid uit het bekende schema van Vogelstein. Recent hebben wij kunnen aantonen dat in regio's met amplificaties op chromosoom 8q, 13q en 20q waarschijnlijk oncogenen aanwezig zijn die betrokken zijn bij deze progressie van adenomen naar kanker (Hermesen et al. *Gastroenterol* 2002,123:1109-1119). Bovendien bleek dat er meerdere wegen naar Rome leidden. Zo konden progressieroutes via verlies van #17p (p53) in combinatie met k-ras mutatie, amplificatie op #8q en 13q, en verlies van #18q in combinatie met amplificatie van #20q worden onderscheiden (Figuur 1).

Om dit verder uit te zoeken loopt op het VUMC op dit moment een door het KWF gesubsidieerd project om de oncogenen die betrokken zijn in de amplificaties op chromosoom 8q, 13q en 20q op te sporen. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van zogenaamde “microarray comparative genomic hybridization”, een techniek waarmee met hoge resolutie kan worden ingezoomd op de betreffende chromosoomregio's om daarmee kandidaat oncogenen te identificeren (Figuur 2). We verwachten dat de identificatie van genen die een rol spelen bij de progressie van adenomen naar dikke darmkanker, een belangrijke stap voorwaarts kan betekenen voor het ontwerpen van een bruikbare genetische faeces test op dikke darmkanker.

*Gerrit Meijer*, Pathologie, VU medisch centrum



**Figuur 1**  
Progressie van colonadenoom naar carcinoom verloopt in ca. 85% van de gevallen via een accumulatie van een combinatie van specifieke chromosomale afwijkingen.



**Figuur 2**  
Analyse van amplificaties in bepaalde chromosoomregio's in tumor DNA kan worden verricht met “microarray comparative genomic hybridization” (microarray CGH). Ieder triplet van spotjes representeert drie metingen van een specifieke chromosoomregio. Is het signaal rood-oranje, dan is er een verlies van dat locus in het tumor DNA, is het signaal groen dan betekent dat een amplificatie voor dat locus terwijl een geel signaal betekent dat er geen afwijking is voor dat locus. De signalen worden in de praktijk niet met het blote oog beoordeeld maar met behulp van digitale beeldanalyse.

## TOWARDS GENE THERAPY FOR GASTRIC CANCER

*Daniëlle Heideman, Amsterdam, 13 juni 2003*

Dit proefschrift bestudeert de mogelijkheid van genterapie als nieuwe strategie voor de behandeling van maagadenocarcinoom. Het ontwikkelen van nieuwe therapeutische middelen die zowel lokaal de primaire tumor in de maag als ook de metastasen op afstand kunnen behandelen, is uiterst belangrijk voor het verbeteren van de prognose van patiënten met maagkanker, met name omdat huidige beschikbare therapieën, zoals chirurgie en chemotherapie, slechts geringe genezingskansen bieden bij vergevorderd maagadenocarcinoom.

Kankergenterapie richt zich op het genezen van kanker door de selectieve introductie van DNA (erfelijk materiaal) in tumorcellen, zodat deze tumorcellen worden verwijderd uit het menselijk lichaam. Succesvolle toepassing van kankergenterapie houdt in dat artsen en onderzoekers moeten weten welk stukje erfelijk materiaal (gen) moet worden overgedragen naar de tumorcellen om deze cellen te elimineren. Ook moet de kennis en technologie beschikbaar zijn om dit gen efficiënt in primaire en gemetastaseerde tumorcellen te brengen zonder daarbij schade aan te richten aan gezonde cellen en organen in het menselijk lichaam. Deze twee aspecten van genterapie zijn in dit proefschrift bestudeerd voor maagkanker.

Allereerst is een vector (overdrachtssysteem) ontwikkeld die selectief en efficiënt genen in maagkankercellen kan afleveren. Hiertoe is gebruikgemaakt van een vector die van nature de capaciteit bezit om genen binnen te brengen in menselijke cellen: het adenovirus. Selectiviteit van de genoverdracht is verkregen door de adenovirale vector te muteren (genetisch wijzigen) in zijn normale route van binnenkomen van cellen en te richten naar eiwitten die alleen tot expressie komen op het oppervlak van maagtumorcellen en niet op normaal maagepitheel, namelijk EpCAM. Het onderzoek verricht in dit proefschrift toont dat deze EpCAM-gerichte adenovirale vectoren zeer selectief en efficiënt genen in maagkankercellen kunnen introduceren: van ongewenste genoverdracht naar gezond maagepitheel en leverweefsel is geen sprake meer.

Ten tweede is onderzoek gedaan naar het therapeutisch gen dat de adenovirale vectoren moeten overdragen aan de tumorcellen om deze daarmee te verwijderen uit het menselijk lichaam. Uitgangspunt hierbij was dat een nieuwe therapie alleen genezende waarde zal hebben wanneer niet alleen de cellen van de primaire tumor worden gedood, maar wanneer ook het metastaserende gedrag van de tumorcellen wordt aangevallen. Derhalve is gekozen voor een therapeutisch gen dat de groei en migratie van tumorcellen en de bloedvoorziening van tumoren blokkeert, namelijk door interventie in het groeifactor-receptorsysteem HGF-c-MET dat in maagcarcinogenese een belangrijke rol speelt. Het onderzoek verricht in dit proefschrift toont dat de ontwikkelde NK4-genterapie inderdaad groei en migratie/invasie van maagtumorcellen remt, angiogenese tegengaat, en groeiremming van maagtumoren in een proefdiermodel veroorzaakt.

Samenvattend kan worden gezegd dat de uitkomsten van het onderzoek verricht in dit proefschrift de mogelijkheid van genterapie als nieuwe behandelingsmethode voor maagkanker onderschrijven. Combinatie van beide

onderzochte genterapeutische benaderingen suggereert een voorzichtig optimisme voor de toekomst van de behandeling van maagkanker. Nader preklinisch en klinisch onderzoek is gewenst om de nieuw verworven kennis verder te ontwikkelen, tot uiteindelijk een succesvolle doelgerichte therapie voor patiënten met maagkanker wordt verkregen die levensduur en de kwaliteit van leven sterk verbetert.

Promotoren van onderhavig proefschrift zijn prof. Chris Meijer en prof. Johan Offerhaus. Co-promotoren zijn Mike Craanen en dr. Winald Gerritsen.

### CURRICULUM VITAE

Daniëlle Heideman werd geboren op 14 maart 1975 te Aalsmeer. Zij studeerde medische biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en is sinds 1998 werkzaam in het VUMC te Amsterdam. Van juli 1998 tot december 2002 was zij aangesteld bij de afdeling Gastro-enterologie als assistent-opleiding op het in dit proefschrift beschreven en door de MLDS gesubsidieerde project. Sinds januari 2003 is zij als post-doc verbonden aan de afdeling Pathologie van het VUMC.

Een exemplaar van dit proefschrift is op te vragen via:  
[dam.heideman@vumc.nl](mailto:dam.heideman@vumc.nl)

## COLONIC SENSORY AND MOTOR FUNCTION IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND DIVERTICULAR DISEASE

*Cees Clemens, Utrecht, 25 maart 2003*

Het proefschrift bestaat uit vijf studies waarbij gekeken is naar 'colonic sensory and motor function in irritable bowel syndrome and diverticular disease'. Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding over bovengenoemde aandoeningen. In hoofdstuk 2 worden de resultaten van een colon manometrie studie beschreven bij ambulante, niet-geconstipeerde IBS-patiënten. Hierbij bleek de fasische motoriek van het linker colon bij patiënten met IBS zonder constipatie verschillend van die van een gezonde controlegroep. Bij IBS is de totale motoriek en de reactie op een fysiologische prikkel minder in het colon descendens dan in het sigmoid. Daarnaast komen bij IBS-patiënten "high-amplitude propagated contractions" (HAPCs), en vooral gegroepeerde HAPCs, vaker voor; bovendien planten HAPCs zich meer naar distaal voort in het sigmoid. Deze motoriek veranderingen zouden de hogere ontlastingsfrequentie en zachtere ontlasting bij niet-geconstipeerde IBS-patiënten kunnen verklaren.

Hoofdstuk 3 evalueert het effect van de 5-HT<sub>3</sub>-antagonist alosetron op de colonmotoriek en ontlastingskarakteristieken bij niet-geconstipeerde IBS-patiënten en gezonde vrijwilligers. In een dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek werd de motiliteit gemeten op dag 7 van een behandeling met tweemaal daags 4 mg alosetron of placebo. Alosetron verhoogde de

frequentie van contracties in het sigmoid en de amplitude van contracties in het colon descendens. Bij IBS-patiënten verhoogde alosetron het aantal HAPCs en bij controls verlengde het de afstand waarover HAPCs werden gepropageerd. Paradoxaal nam de frequentie van ontlasting af en werd de consistentie van ontlasting harder tijdens behandeling met alosetron.

In hoofdstuk 4 werden buikpijn en HAPCs, in dit hoofdstuk “high-amplitude propagated pressure waves” (HAPPWs) genoemd, geregistreerd tijdens een manometrisch onderzoek van het linker colon in ambulante IBS-patiënten en een controlegroep. Het doel van het onderzoek was om de associatie tussen pijn perioden en HAPPWs te kwantificeren door gebruik te maken van een aangepaste “symptom association probability” (SAP). Tijdens het 24-uurs onderzoek hadden 7 van de 11 PDS patiënten 1-3 pijnperiodes. Slechts 2 van de 10 gezonden hadden ieder 1 pijnperiode. Vier van de 7 PDS patiënten hadden SAP scores > 95% (96-99%); dit betekent dat de kans dat de relatie tussen HAPPWs en pijn op toeval berust kleiner is dan 5%. De twee gezonde proefpersonen die pijnklachten ondervonden hadden SAP scores van 0 en 2%. Bij patiënten met IBS kan onder fysiologische omstandigheden een associatie tussen HAPPWs en pijnperiodes worden aangetoond en gekwantificeerd.

In hoofdstuk 5 worden de tonus in het rectum en de fasische motoriek van tonus van het sigmoid onderzocht bij patiënten met asymptomatische (ADD) en symptomatische (SUDD), ongecompliceerde diverticulosis, en bij gezonde vrijwilligers. Gebruik makend van een dubbele barostat werd de tonus tegelijkertijd gemeten in het rectum en in het sigmoid, voor en na een maaltijd. Op hetzelfde moment registreerden vier druk-sensoren de fasische motoriek van het sigmoid. Patiënten met SUDD neigen tot lagere sigmoid-volumina (hogere tonus) vergeleken met patiënten met ADD. De fasische contracties in het sigmoid zijn toegenomen bij ADD vergeleken bij SUDD en de controle-groep. Deze bevindingen suggereren dat naast de klinische symptomen ook motiliteit een factor is bij het onderscheid tussen ADD en SUDD.

In hoofdstuk 6 onderzochten we de viscerale perceptie en compliantie van sigmoid en rectum bij ADD, SUDD en gezonde vrijwilligers. Gebruikmakend van de dubbele barostat en intermitterende, trapsgewijze isobare distensies, werd de viscerale perceptie gemeten en compliance-curves verkregen. Patiënten met SUDD laten, in tegenstelling tot patiënten met ADD, een abnormale gevoeligheid zien voor distensies in het diverticuleuze sigmoid, maar ook in het niet aangedane rectum. Deze verhoogde perceptie is niet een gevolg van een abnormale compliantie van de darmwand. SUDD patiënten hebben dus net als IBS patiënten een verhoogde viscerale perceptie in het rectum en distale colon.

Dit proefschrift is digitaal op <http://www.library.uu.nl/decollectie/proefschriften/11688main.html>

## CURRICULUM VITAE

Cees Clemens werd geboren in 1961. In 1981 begon hij zijn studie geneeskunde aan de Universiteit van Leiden. In 1989 behaalde hij het arts-examen. Zijn dienstplicht vervulde hij bij de Koninklijke Marine. In zijn vrije tijd behaalde hij het Amerikaans artsexamen. Daarna werkte hij een jaar als arts-assistent op de afdeling Interne Geneeskunde van het Bronovo Ziekenhuis te Den Haag. In 1991 begon Cees Clemens de opleiding Interne Geneeskunde in Hilversum, in 1995 voortgezet in het Academisch Ziekenhuis Utrecht en afgerond in 1998. In deze periode werd opleiding en klinisch onderzoek verricht op de afdeling Gastro-enterologie onder prof. dr.

Gerard van Berge Henegouwen en prof. dr. André Smout.

Zowel onderzoek als opleiding zette hij voort na de registratie tot internist. Vanaf 1998 is hij gevestigd in het Diaconessenhuis te Leiden waar hij in staat werd gesteld het promotie-onderzoek en de MDL opleiding in Utrecht af te ronden. Cees Clemens is gehuwd met Heleen Ceha, radiotherapeut in het MCH-Westende, en vader van Emma (1995) en Pieter (1997).

---

## THE CONTINUING STORY OF PEPTIC ULCER BLEEDING

*Monique van Leerdam, Amsterdam, 7 februari 2003*

Ondanks nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de flexibele endoscopie en endoscopische therapeutische modaliteiten, de introductie van sterke zuurremmers (protonpompremmers) en de eradicatie van helicobacter pylori, blijven acute hoge tractus digestivusbloedingen nog steeds een belangrijke spoedsituatie. Bij ongeveer de helft van al deze patiënten wordt de bloeding veroorzaakt door een maag- of duodenumulcus.

Gegevens van een epidemiologische studie laten zien dat de incidentie van acute hoge tractus digestivusbloedingen significant is afgenomen in 2000 ten opzichte van 1993/94 (61/ 100.000 in 1993/94 tegen 48/ 100.000 in 2000,  $p < 0.01$ ). De incidentie van ulcusbloedingen is echter onveranderd gebleven met 22/ 100.000 personen per jaar. De helft van alle patiënten met een ulcusbloeding gebruikt NSAIDs, inclusief aspirine.

Het aantal recidief-ulcusbloedingen is de laatste jaren onveranderd gebleven (22% in 1993/94 tegen 20% in 2000), evenals de mortaliteit (15% tegen 14%). De mortaliteit is geassocieerd met hogere leeftijd, het optreden van bloedingen bij patiënten die reeds voor een andere ziekte zijn opgenomen en het optreden van een recidiefbloeding. De eerste twee factoren zijn niet te beïnvloeden. Preventie is dus van groot belang! Om een recidiefbloeding te voorkomen, zullen we patiënten agressiever moeten gaan behandelen.

Momenteel is de richtlijn dat alle patiënten met een ulcusbloeding met belangrijke stigmata van recente bloeding endoscopische therapie krijgen. Dit geldt dus voor ulcera met een actieve bloeding, een zichtbaar bloedvat of een adherent stolsel.

In een studie onder MDL-artsen en internisten in Nederland wordt echter een grote interobserver-variantie gezien. Door een subjectieve maat als de beschrijving van stigmata van recente bloeding (Forrest-classificatie) kan patiënten ten onrechte endoscopische therapie onthouden worden of juist ten onrechte worden gegeven.

Recent is er een endoscopische Doppler geïntroduceerd. Door middel van een 16 MHz-probe die door het werkkanaal van een endoscoop kan worden opgevoerd, kan de ulcusbodem worden afgezocht op de aanwezigheid van een oppervlakkig flow-sigitaal, als indicatie voor een oppervlakkig bloedvat. Dit zou een objectief diagnosticum kunnen zijn voor het inschatten van de kans op een recidiefbloeding en gebruikt kunnen worden bij de beslissing om wel of geen endoscopische therapie te geven. In een multicenter prospectieve studie hebben we de additionele rol van de endoscopische Doppler geëvalueerd bij patiënten met een ulcusbloeding. De stigmata van

▷ recente bloedingen werden eerst beschreven, vervolgens werd het ulcus met de Doppler beoordeeld. Afhankelijk van deze twee uitkomsten werd wel of geen endoscopische therapie gegeven. Helaas konden we geen significante verschillen aantonen in uitkomst met betrekking tot recidiefbloeding en mortaliteit, wanneer de endoscopische therapie gebaseerd werd op de uitkomst van het Dopplersignaal. Mogelijk heeft de Doppler wel additionele waarde als deze gebruikt wordt na endoscopische therapie. Patiënten bij wie het Dopplersignaal nog steeds aanwezig was na de endoscopische therapie, hadden een groter risico op een recidiefbloeding vergeleken met patiënten waarbij het signaal was verdwenen (27% tegen 4%,  $p=0.06$ ).

Het is duidelijk dat hoge tractus digestivusbloedingen, maar met name ulcusbloedingen nog steeds een belangrijke spoedsituatie zijn. Preventie moet daarom aandacht krijgen. Patiënten met NSAID-gebruik en een risico op een ulcusbloeding, zoals hoge leeftijd, additioneel gebruik van prednison of orale anticoagulantia, belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis of hoge dosering NSAIDs, moeten of de NSAID stoppen of hierbij maagbescherming middels een protonpompremmer krijgen. Gezamenlijk zullen we hierop moeten gaan letten. Daarnaast zullen we moeten blijven zoeken naar een optimale behandeling van patiënten met een ulcusbloeding om een recidiefbloeding te voorkomen.

### CURRICULUM VITAE

Monique van Leerdam werd geboren in 1970 in Renswoude. Zij studeerde geneeskunde aan het VUMC. Na haar artsexamen in 1997 is zij als artsonderzoeker op de afdeling MDL in het AMC gaan werken. De onderzoeken resulteerden in het proefschrift 'The continuing story of peptic ulcer bleeding'. Promotor: Guido Tytgat. Co-promotoren: Erik Rauws en Alfons Geraedts.

Op 1 januari 2002 is Monique van Leerdam begonnen met de vooropleiding Interne in het Ikazia Ziekenhuis in Rotterdam, in het kader van de opleiding MDL, die in het Erasmus Medisch Centrum zal plaatsvinden.

Een exemplaar van dit proefschrift is op te vragen bij: [m.e.vanleerdam@amc.uva.nl](mailto:m.e.vanleerdam@amc.uva.nl).

### N I E U W S

## Clustering met Salofalk® ongedaan gemaakt

Op 18 december 2002 heeft de rechter geoordeeld, dat de clustering van Salofalk® met de in 2002 op de markt verschenen generieke mesalazine-bevattende maagsap-resistente tabletten ongedaan moet worden gemaakt. Vanaf februari 2003 staat Salofalk® niet meer in hetzelfde WTG-cluster als de nieuwe generieke mesalazine-bevattende tabletten.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft op basis van overlegd studiemateriaal geoordeeld dat de generieke mesalazine-bevattende preparaten niet bio-equivalent zijn. Derhalve heeft het CBG in de IB1-tekst laten opnemen dat 'lokaal werkzame mesalazine-bevattende preparaten niet onderling uitwisselbaar zijn'.

Het WINap had hierop, slechts op basis van vier criteria, de nieuwe generieke mesalazine-bevattende preparaten toch met Salofalk® geclusterd. Dit leek ten onrechte, gezien het feit dat er hier géén sprake was van bio-equivalentie. Reden voor registratiehouder van Salofalk®, Tramedico BV om – naar inmiddels is gebleken: met succes – een kort geding aan te spannen tegen het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG) en de Z-index BV. De orale budesonides Budenofalk® en Entocort® zijn in 2001 al ontclusterd in de Z-index vanwege eenzelfde indicatie maar een duidelijk verschillend afgifteprofiel, waardoor ze niet zonder meer uitwisselbaar zijn.

## Nieuw MDL-leerboek verschijnt in mei 2004

Maar liefst 150 auteurs uit Nederland, België en Zuid Afrika hebben bijdragen geleverd aan een nieuw boek over maag-, darm- en leverziekten dat in mei 2004 verschijnt bij Bohn Stafleu Van Loghum. Het Engelstalige boek behandelt in 40 hoofdstukken het complete werkveld van MDL-artsen en gastro-intestinale chirurgie. Waar van toepassing, komen ook medisch-oncologische en radiotherapeutische aspecten aan de orde.

Prof. dr. J.J.B. van Lanschot (AMC) noemt het boek "uniek in de wereld". Nog nergens is een handboek gepubliceerd waarin MDL-ziektebeelden volledig geïntegreerd zijn beschreven, dus zowel vanuit de expertise van de MDL-arts als uit die van de GI-chirurg en de medisch oncoloog.

Om een maximale eenheid in presentatie te bereiken zijn alle artikelen geïllustreerd met tekeningen van de hand van één tekenaar die zijn instructies krijgt van de redactieraad van het boek. Dezelfde procedure is in 1998 toegepast bij de publicatie van het 500 pagina's tellende Leerboek Gastrointestinale Chirurgie, dat verscheen bij gelegenheid van het tweede lustrum van de vereniging van GI-chirurgen. Alle tekeningen uit dit boek worden nu opnieuw gebruikt en er worden nog 50 nieuwe gemaakt.

Van Lanschot: "het leerboek van destijds wordt hoog gewaardeerd en veel geraadpleegd, zowel door studenten als door arts-assistenten en gevestigde specialisten. Je ziet dat terug in het veelvuldig gebruik van de illustraties tijdens voordrachten op congressen. Dat succes heeft geleid tot de beslissing om bij gelegenheid van de lustrumvieringen van onze vereniging en de NVGE een nieuw boek samen te stellen, maar nu voor de internationale markt. Daarom dus in het Engels. Door de bijzonder intensieve samenwerking die we in Nederland hebben binnen de NVGE, is het mogelijk zo'n geïntegreerd boek te maken.

Het nieuwe boek zal 750 pagina's tellen. Ten opzichte van het boek van 1998 is een belangrijke uitbreiding dat nu ook alle onderwerpen uit de kinder-MDL en de kinder-GI-chirurgie aan de orde komen. Uiteraard komen ook de nieuwste mogelijkheden, zoals de dunne darm transplantatie aan bod.

In de redactieraad van het nieuwe handboek hebben zitting de GI-chirurgen Gouma, Schouten en Van Lanschot, de MDL-artsen Jansen en Tytgat en de medisch oncoloog Pinedo.

Alle leden van de NVGE, het Genootschap MDL en de vereniging van GI-chirurgen ontvangen het boek gratis, mede dankzij een bijdrage van Jansen Cilag.

Andere belangstellenden kunnen het kopen via de boekhandel.

# Het MDLZ-researchlaboratorium in het LUMC

**H**et onderzoek op de afdeling Maag-, darm- en leverziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum vindt zijn oorsprong in de zestiger en zeventiger jaren van de vorige eeuw toen wij nog Academisch Ziekenhuis Leiden heetten en onder leiding stonden van wijlen prof. dr. A.J.Ch. Haex. De zwaartepunten waren toentertijd de chronische idiopathische maag- en darmontstekingen, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en het ulcus duodeni, coeliakie en premaligniteiten van de darm. De nadruk lag vooral op eiwitchemisch onderzoek met daaraan gekoppeld de immuno(histo)logische analyses van weefsel, bloed en secreten van patiënten. Samenwerking was er voornamelijk met de afdelingen Pathologie, Heelkunde en Antropogenetica binnen het instituut.

De komst van Cock Lamers, met zijn expertise op het gebied van de maag-darmhormonen, en later de verdere verdieping op het gebied van de functionele aspecten met betrekking tot de maag-darmmotoriek en gastrointestinale secretieprocessen hebben geresulteerd in een zwaartepunt van hormonen en voedinggerelateerd functieonderzoek. Het huidige onderzoek op de afdeling kenmerkt zich door de combinatie van patiëntgebonden en basaal onderzoek wat resulteert in een wederzijds translationele opzet. Met enerzijds de vraag 'Wat brengen de ziektebeelden met hun klassieke en/of innovatieve behandelingen aan wetenschappelijke vraagstellingen?' en anderzijds 'Wat leveren onderzoek met in vitro modellen, cellijnen en (transgene)dieren aan inzichten op in basale regulatiemechanismen, die mogelijk verklarende danwel therapeutische betekenis voor de patiënten en hun ziekte zijn?'

## SPEERPUNTEN

Het researchlaboratorium van de afdeling heeft een aantal onderzoekslijnen die worden aangestuurd door Izäk Biemond en Hein Verspaget, in inhoudelijke samenspraak met de betrokken klinici. De localisatie en de regulatie van expressie, functie en beïnvloeding van gastrointestinale hormonen/peptiden en hun receptoren in relatie tot ontstekingen en tumoren in maag, darm en pancreas is er een die middels een multidisciplinaire aanpak wordt uitgevoerd. Zo wordt middels radioligandbinding, in vitro en in vivo, de peptide-receptor status bepaald en door middel van immunohistochemische eiwitdetectie en

mRNA-analyse de regulatie van de aanmaak van deze factoren bestudeerd.

Het onderzoek in chronische maag- en darmontstekingen en (pre)maligniteiten op het gebied van oxidatieve mechanismen en proteolytische enzymen, die niet alleen gerelateerd zijn aan weefselbeschadiging en -herstel maar ook aan invasiviteit en metastasering van maligniteiten, worden in samenhang en met vergelijkbare technieken als weefselanalyse, kweek, genexpressie en regulatie, onderzocht. Met name het onderzoek naar de expressie en functie van proteolytische enzymen, als plasminogeen activatoren en matrix metalloproteïnases, kan zich verheugen op een goede samenwerking met het Gaubius Laboratorium van TNO-PG in Leiden.

Op beide onderzoekslijnen wordt ook gewerkt aan verbeteringen en nieuwe mogelijkheden ter diagnostiek en therapie-evaluatie van chronisch inflammatoire darmziekten en van infectie met *Helicobacter pylori*. Ook de praktische en inhoudelijke samenwerking met de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, samen met de afdelingen Humane Genetica, Pathologie en Heelkunde in ons centrum, op het gebied van gastrointestinale maligniteiten en erfelijkheid heeft de laatste jaren meer vorm gekregen.

## TOEKOMST

De expertise die de medewerkers van het researchlaboratorium bezitten wordt tevens

gebruikt voor de ondersteuning van groeibriljanten op het gebied van onderzoek binnen onze afdeling, zoals het leveronderzoek dat een aanmerkelijke groei doormaakt als gevolg van de aanwijzing als transplantatiecentrum. Dientengevolge is er een sterke toename van het levergerelateerde onderzoek, zowel klinisch (transplantatie, hepatitis C) als meer basaal. Zo wordt er op het laboratorium onderzoek gedaan naar mechanismen en proteolytische enzymen die betrokken zijn bij ischemie/reperfusieschade bij orthotopie levertransplantatie en in de ontwikkeling en diagnostiek van hepatocellulaire carcinomen. Ook het functieonderzoek wordt middels technische expertise vanuit het researchlaboratorium ondersteund, onder andere wat betreft hormoon/peptide- en receptoranalyses. Deze ontwikkelingen vinden plaats naast de verdere verdieping van eerder genoemde lopende onderzoeksgebieden door middel van implementatie van nieuwere moleculair biologische en eiwitchemische technieken. Op deze wijze levert het researchlaboratorium MDLZ in het LUMC een wezenlijke bijdrage aan en is het tevens een voedingsbodemp voor de academische gezondheidszorg.

Verdere informatie:

[www.lumc.nl/1090/#Gastroenterology](http://www.lumc.nl/1090/#Gastroenterology)



Van links naar rechts: achter: Johan van der Reijden, Pascale ter Beek, Martin Meijer, Izäk Biemond, Hein Verspaget, Marij Mieremet-Ooms, Wim van Duijn, Qiang Gao. Voor: Marlies van den Berg, Eveline Muller, Andrea de Jong. Inzet: Annie van der Zon.

# De afdeling Maag-Darm-Leverziekten in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

De huidige MDL-afdeling van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis vindt haar oorsprong begin jaren zeventig van de vorige eeuw als Frieda den Hartog-Jager (†1992) voor 50% als gastro-enteroloog wordt aangesteld. De andere 50% werkt zij dan in het AMC. Zij is de grote initiator van veel onderzoek binnen de oncologische gastro-enterologie in Nederland. Samen met Emiel van Slooten en Gerrit Griffioen richt zij de 'poliepenclub' op, een werkgroep die richtlijnen voor de controle en behandeling van familiale adenomateuze polyposis en later HNPCC opstelt. Hieruit ontstaat begin jaren tachtig de STOET.

Ondertussen bestaat de afdeling uit Henk Boot, Annemieke Cats en Babs Taal, en zal eind van het jaar Marianne Smits het team komen versterken. De afdeling verzorgt een stageplaats voor een internist in het kader van de aantekening Medische Oncologie. Een stageplaats Gastro-intestinale Oncologie zal bij de SRC worden aangevraagd.

Het AvL is een categorale instelling die zich bezighoudt met de multidisciplinaire behandeling van patiënten met kanker en het ontwikkelen en

toetsen van nieuwe behandelingsmogelijkheden. Vanwege het specifieke karakter van het ziekenhuis worden er relatief weinig patiënten rechtstreeks door de huisarts verwezen. Het aantal 'second opinions' bedraagt ongeveer 30% van het totaal aantal nieuw verwezen patiënten. Behandeling van tumoren vindt door de MDL-artsen zelf plaats.

In de tijd van Frieda lag het accent meer op de diagnostiek (NHL van de maag, metastasen mamma) en palliatieve zorg (endoprotheses, in- en uitwendige radiotherapie en therapie radiatieletsel). In samenspraak met Frieda ontwikkelde de technische dienst voor vele patiënten verschillende plastic endoprotheses. Ondertussen worden er jaarlijks meer dan 75 self-expandable endoprotheses geplaatst in oesofagus, duodenum en colon.

Nadat eerst endoscopische classificatie van het NHL van de maag en de effecten van radiotherapie op deze aandoening werden bestudeerd, kon vorig jaar in Gastroenterology worden gerapporteerd dat de t(11;18) translocatie een marker is voor de respons van het MALT-lymfoom op Helicobacter pylori-eradicatie. Dit jaar start onder leiding van Henk Boot een studie naar het effect van fluderabine versus fluderabine met Helico-

bacter-eradicatie bij MALT-lymfoompatiënten met een bewezen t(11, 18) translocatie.

Via diagnostiek met MIBG, en vervolgens behandeling met radio-actief en later koud MIBG bij carcinoid patiënten is een van de zwaartepunten van onderzoek bij de diagnostiek en behandeling van carcinoïde tumoren komen te liggen. Pascal Quaadvlieg, inmiddels in opleiding tot huisarts, zal dit jaar onder begeleiding van Babs Taal promoveren op dit onderwerp. Ook interniste Hanneke Zuetenhorst heeft dit onderzoek als onderwerp van haar proefschrift.

## VERSCHUIVING

De laatste jaren heeft een verschuiving van onderzoek plaatsgevonden naar systemische therapie en gecombineerde behandelingen. Dit betreft niet alleen de standaardbehandeling van bijvoorbeeld het colorectale carcinoom, maar ook de meer experimentele behandelingen. Naar aanleiding van resultaten van de SWOG-studie in de New England Journal of Medicine waarbij na postoperatieve gecombineerde chemoradiotherapie een 10% overlevingswinst na drie jaar werd gezien, is medio 2002 in samenwerking met de afdeling Radiotherapie een tweetal studies gestart. Deze studies beogen bij patiënten met een microscopisch irradicaal verwijderd distaal oesofagus of maagcarcinoom met een meer rationeel chemoradiotherapieschema dan het SWOG-schema een dergelijk resultaat te bereiken. Plannen voor een multicentrisch onderzoek naar het effect van preoperatieve gecombineerde chemoradiotherapie bij het irresectabele rectumcarcinoom zijn in een vergevorderd stadium. De chemotherapie wordt grotendeels poliklinisch via de dagbehandeling door daartoe opgeleide 'nurse practitioners' toegediend.

Een nauw samenwerkingsverband bestaat met de Polikliniek Familiaire Tumoren en de Moleculaire Pathologie. In studieverband wordt door Irma Kluijnt en Annemieke Cats onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van screening bij personen at risk voor een familiair maagcarcinoom en erfelijke colorectale maligniteiten en naar mogelijke voorspellende factoren.

Al met al is de afdeling dus nog steeds volop in beweging!



Zittend vlnr: Henk Boot, Babs Taal, Marianne Smits, Annemieke Cats (MDL-artsen). Staand vlnr: Annemarie Wieringa, Antina Keppel-Duyff, Mieke van Beelen, Henk Stroop, Jacqueline Brinkkemper-Oosterling, Agnes Steinhaus (endoscopie verpleegkundigen)