

MAGMA

DIE DIKKE KANKER DARIN

**Bevolkingsonderzoek
kan veel sterfte voorkomen**

*Bewaardossier
voor de huisarts*



ONSS
BINNEN
STEB
BUITEN



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

ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en vragen:
ALTANA Pharma bv
Postbus 31
2130 AA HOOFDDORP
E-mail: 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: M.Art,
grafische vormgeving, Haarlem

MAGMA: special voor de huisarts

Obesitas en dikkedarmkanker. Het zijn maar twee van talrijke ziekten en aandoeningen waarmee de maag-darm-leverarts in zijn praktijk van doen heeft. Obesitas is een snel groeiend probleem in Nederland dat de actieve aandacht vraagt van velen: ouders, onderwijsgevendenden, medici en beleidsmakers.

Dikkedarmkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in ons land en de tweede doodsoorzaak door kanker. Veel sterfte is te voorkomen door bevolkingsonderzoek te doen. Voorlopers van dikkedarmkanker (poliepen) zijn goed te behandelen en de ziekte zelf is dat ook, mits vroegtijdig ontdekt.

Aan de vooravond van de tiende jaargang publiceert het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen deze speciale uitgave van zijn tijdschrift MAGMA. Dat gebeurde eerder in december 1999 als afsluiting van de vijfde jaargang. Dikkedarmkanker staat centraal in deze speciale uitgave. Ook besteden we aandacht aan het groeiende aantal verpleegkundigen dat zich bezighoudt met bijvoorbeeld endoscopie of IBD.

In juni van dit jaar verscheen een uitgave van MAGMA waarin obesitas centraal stond. Deze editie is als PDF-bestand te downloaden van de website www.mdl.nl. Klik op de button MAGMA, rechts. Een artikel van dr. Bosch over preventie en behandeling van obesitas bij kinderen is ook als tekstdocument op deze site te vinden. Klik op de button (Para)medici, links en vervolgens op de button Publicaties.



Dietrich Venn met zijn vrouw Brigitte en de burgemeester van Wassenaar, mr. J.H.A. van den Muijsenberg op het moment van de uitreiking.

Dietrich Venn Ridder Oranje-Nassau

Dietrich Venn, algemeen directeur van ALTANA Pharma, is benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje-Nassau. De belangrijkste reden voor de toekenning van de onderscheiding is Venn's jarenlange inzet voor behoud en stimulering van medische research en ontwikkeling aan Nederlandse universiteiten en wetenschappelijke instituten. Daarnaast zet hij zich in voor hoogwaardige nascholingen van artsen, bevordert hij de relatie tussen het Duitse en Nederlandse bedrijfsleven en ondersteunt hij Duits-Nederlandse activiteiten. Venn heeft de Duitse nationaliteit en woont en werkt al 24 jaar in Nederland.

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).

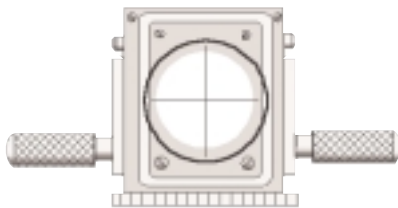
Correspondenten Academische centra: Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Joep Bartelsman; VU medisch centrum, Elly Klinkenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Academisch Ziekenhuis Groningen, Bram Limburg;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

We lopen achter....

We lopen achter, ver achter op de rest van Europa. Bewoners van twintig landen (1000 bewoners van ieder land) werden recent ondervraagd over dikkedarmkanker en Nederland eindigde in het zojuist verschenen rapport van de Europese Gastro-enterologie Federatie ver in de achterhoede en zelfs vaak op de laatste plaats. (Voor concrete cijfers zie elders in dit nummer.)

Maar ook met het opzetten en uiteindelijk doen van bevolkingsonderzoek lopen we achter. We lopen achter op landen als Tsjechië en Noorwegen en nog vele andere landen die het bevolkingsonderzoek inmiddels al een aantal jaren adequaat hebben geregeld.

Hoe komt het dat er zo weinig bekend is over darmkanker bij onze landgenoten? Misschien hebben we hier een van de laatste taboes te pakken, maar voor een land als Nederland lijkt me dat een slecht excuus. Ik denk zeker dat wij het ons als beroepsgroep van MDL-artsen moeten aantrekken. We hebben onvoldoende gedaan om ook dit onderwerp voor het voetlicht te krijgen. Dat geldt ook voor de andere betrokkenen bij het specialisme: de Maag-Lever-Darm-Stichting en de patiëntenverenigingen. Het is goed te zien dat daaraan nu wat gebeurt. De Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie, onze wetenschappelijke zustervereniging, organiseerde een druk bezocht lustrumcongres en zocht met succes de publiciteit. De MLDS is van plan haar campagne van 2004 aan darmkanker te wijden en de Kankerbestrijding hoopt eind 2004 een campagne gericht op de vroege detectie van diverse soorten kanker te lanceren. Hierbij is ook darmkanker een prominent onderwerp. Alleen op deze manier, veel en vaak herhalen, kunnen we de kennis van dit onderwerp bij



Nederlanders op niveau krijgen. Het is geen wedstrijd, we hoeven niet op de eerste plaats te eindigen bij een volgende enquête, maar een plaats in het beroemde linker rijtje moet toch haalbaar zijn.

En dan is er nog het bevolkingsonderzoek, ook onderwerp van het lustrumcongres van de NVGE. Wat dat betreft lijkt het een beetje alsof we wachten op de

perfecte test. Die zal echter nooit ontwikkeld worden, want een test met 100% sensitiviteit en 100% specificiteit zal altijd een illusie blijven.

Wanneer we echter lang met zijn allen blijven wachten op een betere test dan bijvoorbeeld de Faeces Occult Bloed Test (FOBT) voor screeningsonderzoek, dan gebeurt er ook de komende vijf jaar waarschijnlijk niets. Laten we beginnen met de test die in ieder geval onomstreden heeft laten zien dat de sterfte wordt verminderd. Wanneer die organisatie eenmaal staat, zullen er een aantal jaren later minder mensen in Nederland doodgaan aan darmkanker en daar gaat het ons tenslotte om. Hopelijk zal er snel iets beters zijn en dat kan dan naadloos worden ingepast in het al lopende bevolkingsonderzoek.

We lopen achter en we zullen hard moeten werken en eensgezind naar buiten moeten treden om die achterstand in te lopen.

Was getekend,
Paul Fockens
- voorzitter -



Willem Dekker, MDL-pionier uit Haarlem, is op 24 oktober jongstleden met pensioen gegaan. Hij is beloond met een Ridderschap in de Orde van Oranje-Nassau.

Lelystad heeft een vacature, praat met iemand, maar het ziekenhuis heeft een vacaturestop afgekondigd. MDL-zorg blijft zodoende lokaal problematisch.

Venlo zoekt een derde MDL-arts, Ede een vierde MDL-arts. Sybrand de Boer verlaat Doetinchem en gaat als zesde MDL-arts naar Rijnstate. Doetinchem zoekt dus weer een derde MDL-arts.

Het Leyenburg in Den Haag mag op zoek gaan naar een derde MDL-arts, die met de collega uit het Rode Kruis Ziekenhuis mogelijk mag lateraliseren naar een groep van vier. Den Haag gaat langzamerhand voldoende MDL-zorg leveren, extra fte's zullen er nog wel komen. Bronovo en Rode Kruis Ziekenhuis hebben nog verborgen plaatsen.

Alkmaar wil de advertentie voor de vierde MDL-arts graag zetten, maar de stafmaatschap werkt als stroop. Hoorn komt eraan en zoekt voorjaar 2004 een derde MDL-arts. Oss zoekt een tweede MDL-arts, de advertentie volgt.

In Groningen zijn na het vertrek van Peter Jansen nu vier vacatures: een afdelingshoofd, een chef de clinique en twee primair hepatologisch georiënteerde MDL-artsen. In het AMC Amsterdam is ook een vacature voor een hepatologisch georiënteerde MDL-arts. Mogelijk dat het UMCU eveneens een hepatologische MDL-arts moet zoeken in 2004. Het AZM, Maastricht (n=1), en het VUmc, Amsterdam (1.6 fte), zoeken nog mensen.

Breda (n=1), Emmen (n=1 à 2), Harderwijk (n=1), Heerlen (n=1), Hengelo (n=1), Heerenveen (n=1), Rotterdam Rijnmond Zuid (1) en Tilburg (n=2) zoeken al langere tijd mensen. Ser Peters, voorheen internist in Lelystad, nu Almere, scoopieert volop mee. Het werk groeit volop in de polder, de advertentie voor de derde MDL-arts verschijnt begin 2004.

Pieter Honkoop (Dijkzigt) gaat naar Dordrecht.

Annemarie van Berkel (AMC) gaat naar Beverwijk.

In Nederland werken nu 208 MDL-artsen actief, elf zijn (nog) geen lid van het Genootschap. Er zijn nu vacatures in Nederland voor minimaal 25 fte's. Met vutters-in-wording, te pensioneren collega's en mensen die parttime willen werken, is er behoefte aan 25-50 extra MDL-artsen. Als we internisten die stoppen met endoscopie, meetellen voor fte-endoscopie MDL, wordt de situatie nog problematischer. En indien we coloncarcinoom op de politieke agenda krijgen, moeten we met spoed meer mensen gaan opleiden.

C.M.

NVGE: nu beginnen met bevolkingsonderzoek

Test dikkedarmkanker in stroomversnelling

Nederland moet een begin maken met bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Onderzoek naar bloed in de ontlasting is de startmethode, maar op betrekkelijk korte termijn zullen betere testmethoden beschikbaar komen. Onderzoek naar DNA-materiaal of eiwitten afkomstig van adenomen of carcinomen in de ontlasting heeft de toekomst.

Prof. dr. Sander van Deventer (AMC Amsterdam) presenteerde tijdens het NVGE-congres over dikkedarmkanker op 25 september 2003 de stand van zaken rond moleculair-genetische faecale markers. Nederland zou, stelde hij, bij het opzetten en uitbouwen van bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker zo snel mogelijk gebruik moeten maken van de nieuwste technologie. Testen waarmee, bijvoorbeeld, afwijkingen in het APC-gen zijn vast te stellen, zullen op korte termijn beschikbaar komen. Bij 85% van alle gevallen van dikkedarmkanker is al in een vroeg stadium sprake van een afwijking in het APC-gen. De testen zullen volgens Van Deventer eenvoudig zijn, goedkoop, snel in grote aantallen uit te voeren en gemakkelijk te beoordelen. Volgens dr. Jan Willem Coeberg (Rotterdam) zal bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker moeten beginnen bij de groepen met het hoogste risico. Hij pleitte voor 'rustig beginnen' in een aantal gebieden en geleidelijk uitbouwen. Screening op dikkedarmkanker zal aangeboden moeten worden in samenhang met ander onderzoek, bijvoorbeeld naar diabetes, hart- en vaatziekten, prostaat-, en borstkanker. "Het moet niet zo zijn dat vijftigplussers elke paar weken een oproep ontvangen om zich weer op het een of ander te laten testen. Bovendien mag screening niet ten koste gaan van de reguliere geneeskunde, waar ook sprake is van toenemende vraag bij soms beperkte capaciteit."

TESTMETHODEN

De Faeces Occult Bloed Test (FOBT) is volgens dr. Wim Hameeteman (Maastricht) ondanks alle beperkingen dé methode om bevolkingsonderzoek op gang te brengen. Door monsters van meerdere malen ontlasting te bekijken, is de kans bloed te missen beperkt. Het probleem van de foutnegatieve en foutpositieve uitslagen blijft.



Dr. Wim Hameeteman bespreekt de voordelen van de FOBT.

Niet alle carcinomen bloeden, en bloed wordt niet altijd veroorzaakt door een carcinoom. Belangrijker dan de test zelf is volgens Hameeteman het programma eromheen. Hoe worden deelnemers uitgenodigd; hoe worden ze geïnformeerd zonder onnodige angst te veroorzaken; is voorzien in de noodzakelijke opvolging als de test daar aanleiding toe geeft; en hoe gaat het met de surveillance na verwijdering van poliepen of tumoren? Een aantal problemen bij screening met FOBT doet zich niet voor bij screening met flexibele sigmoidoscopie. Poliepen en tumoren in het laatste deel van de darm zullen zelden worden gemist en poliepen kunnen meteen worden weggehaald. Prof. dr. Jan Kleibeuker (Groningen) bepleitte daarom ook om met deze methode van screening ervaring op te doen, zodat op termijn een goede vergelijking tussen beide methoden mogelijk is. Dr. Jaap Stoker (AMC Amsterdam) liet zien dat CT-colografie wellicht ook een optie is. Met moderne technieken kan het beeld van de dikkedarm worden 'uitgevouwen', zodat geen plooi meer ontsnapt aan de blik van de beoordeelaar. Assistenten blijken na training een virtuele colonoscopie net zo nauwkeurig te kunnen beoordelen als de specialist. De voorbereiding van de darm wordt door mensen die een CT-colografie ondergaan, als het vervelendste deel van de procedure ervaren. Dat bezwaar is te ondervangen door een minder uitvoerige darmvoorbereiding. Twee dagen vezelarm dieet volstaat. Wat aan ontlasting in de darm overblijft, kan digitaal worden weggeretoucheerd, zodat een schone darm overblijft.

CONCLUSIE

Tijdens het afsluitende panelgesprek was de conclusie dat er nu een begin moet worden

gemaakt met het opzetten van screeningsprogramma's. Testen met FOBT is het meest voor de hand liggende begin van dergelijke programma's, maar ook de alternatieven verdienen in (experimentele) programma's aandacht. Op iets langere termijn lijkt testen van de ontlasting op moleculair-genetische markers veelbelovend. Het is niet belastend voor de deelnemer, trefzeker, snel en goedkoop. Volgens Zorgverzekeraars Nederland ligt het voor de hand dat een screeningsprogramma wordt bekostigd door de overheid, zoals dat nu ook bij baarmoederhalskanker en borstkanker gebeurt. De studies zouden uit onderzoeksfondsen betaald moeten worden.

Pil tegen dikkedarmkanker zit er voorsnog niet in

Mensen ertoe bewegen gezond te eten en voldoende te bewegen: het is en blijft een moeilijke aangelegenheid. De geest is gewillig maar het vlees is zwak. Het is maar een enkeling die goede voornemens consequent tot uitvoering brengt en dus de trap neemt in plaats van de lift en een salade in plaats van een broodje ossenworst.

Dr. Ilse Metsers, verbonden aan de vakgroep gezondheidsvoorlichting van de Universiteit van Maastricht, was helder in haar conclusies: algemene voorlichting haalt te weinig uit. Mensen bewegen tot een gezonde levensstijl vraagt maatwerk. Individuele programma's die passen in het individuele leefpatroon. Tijd besteden aan mensen die niet 100% gemotiveerd zijn, is water naar de zee dragen. Zou een pil een goed alternatief zijn? Vast en zeker, betoogde Fokko Nagengast (Nijmegen), het probleem is alleen: die pil is er nog niet. Aspirine en ontstekingsremmers (NSAID's) hebben wellicht een zeker beschermend effect, maar de resultaten van diverse onderzoeken rechtvaardigen nog allerminst de conclusie dat heel Nederland maar op een lage dosis aspirine moet worden gezet. Conclusie van Nagengast: de pil tegen dikkedarmkanker is er nog niet, maar kan er wel komen.

Dikkedarmkanker: feiten en cijfers¹

DEFINITIE: onder dikkedarmkanker wordt verstaan: kwaadaardige nieuwvorming in de dikke darm of de endeldarm.

VOORKOMEN: de diagnose dikkedarmkanker wordt in Nederland jaarlijks bijna 9000 keer gesteld. De gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose is 67 jaar. Beneden 50 jaar komt de ziekte slechts sporadisch voor.

MAN/VROUW: dikkedarmkanker komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Bij het bereiken van de leeftijd van 75 jaar is de kans dikkedarmkanker te hebben ontwikkeld 4,4% voor mannen en 3,2% bij vrouwen.

PREVENTIE: een gezonde leefstijl (goede voeding met een ruime hoeveelheid verse groenten en vezels en niet te veel vet en vlees, veel bewegen en niet roken) beperkt de kans op dikkedarmkanker. Overgewicht is ook een risicofactor.

ERFELIJKHEID: een beperkt aantal families loopt een verhoogd risico als gevolg van erfelijke aanleg. Een belangrijk deel van deze families is bekend met dit verhoogde risico en staat onder behandeling. De overgrote meerderheid van de gevallen van dikkedarmkanker ontstaat dus zonder dat van erfelijke aanleg duidelijk sprake is.

PROGNOSE: als dikkedarmkanker in een vroeg stadium wordt ontdekt, is de vijfjaarsoverlevingskans

88%. Is de kanker al in een vergevorderd stadium, dan daalt de vijfjaarsoverlevingskans tot slechts enkele procenten. Gecorrigeerd voor andere doods-oorzaken, is de vijfjaarsoverlevingskans tussen 1955 en 1992 toegenomen van 42% tot 56%.

BEHANDELING: in de meeste gevallen bestaat de behandeling uit chirurgische verwijdering van het aangetaste deel van de dikke darm of endeldarm. Bij kanker in een verdergevoerd stadium worden ook bestraling en chemotherapie toegepast.

STERFTE: jaarlijks overlijden bijna 4500 mensen in Nederland aan dikkedarmkanker. Van alle sterfte aan kanker komt dikkedarmkanker, na longkanker, op de tweede plaats (12% van de totale kankersterfte).

¹Bron: Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/01.

Dikkedarmkanker: oorzaken en behandeling

De diagnose dikkedarmkanker wordt in Nederland jaarlijks bijna 9000 keer gesteld. Daarmee behoort ons land tot de groep welvarende landen die een hoge incidentie kennen. Ruim 85% procent is niet direct in verband te brengen met erfelijke eigenschappen, al speelt genetische aanleg waarschijnlijk altijd wel een rol.

Volgens Piet van den Brand (Maastricht) zijn externe factoren heel belangrijk. Overgewicht is een risicofactor, bij mannen meer dan bij vrouwen. Ook het eten van rood vlees en vleeswaren is niet bevorderlijk, evenmin als overmatig alcoholgebruik. Wit vlees (kip, vis) geeft geen verhoogd risico. Veel groenten en fruit eten is belangrijk evenals voldoende bewegen, het liefst een uur per dag. Een gezonde leefstijl kan mogelijk tot 40% reductie van dikkedarmkanker leiden.

Het is belangrijk dat huisartsen en MDL-artsen altijd alert zijn op de kans dat er sprake is van een erfelijk verhoogd risico. Hoe beter de familiehistorie bekend is, hoe groter de kans dat erfelijke risico's worden ontdekt. Bij iedere tumor die wordt ontdekt als de patiënt jonger is dan vijftig jaar, zou de patholoog op zoek moeten gaan naar bepaalde eiwitten in het weefsel die kunnen duiden op erfelijke aanleg, aldus Rolf Sijmons (Groningen). In dat geval zouden familieleden moeten worden benaderd en uitgenodigd voor een colonoscopie, elke twee tot drie jaar.

Tumoren kleiner dan zes centimeter kunnen in het algemeen worden verwijderd via laparoscopische chirurgie. De uitzaaiingen die na deze vorm van 'sleutelgatchirurgie' wel werden aangetroffen, blijken veroorzaakt te worden door een gebrekkige technische uitvoering van de ingreep. Als het technisch goed gebeurt, zijn met laparoscopische chirurgie resultaten te behalen die vergelijkbaar zijn met 'open' chirurgie. Voordelen zijn wellicht geringer bloedverlies en een iets kortere ligduur. De beide methoden lijken elkaar echter weinig te ontlopen als het gaat om de uiteindelijke sterfte. Er is nader onderzoek bij 1500 patiënten gaande om te kijken hoe beide technieken zich tot elkaar verhouden. Volgens Jaap Bonjer (Rotterdam) heeft laparoscopie licht de voorkeur bij kleine tumoren die niet in het omliggende weefsel zijn ingegroeid.

CHEMOTHERAPIE

Volgens Cees Punt (Nijmegen) zijn voor de aanvullende medicamenteuze behandeling van dikkedarmkanker steeds effectievere, maar ook steeds duurdere geneesmiddelen beschikbaar. Afzonderlijk of in combinaties toegepast bewerkstelligen ze een aanmerkelijke verlenging van het leven van de patiënt. Per saldo is door betere geneesmiddelen therapie en een betere selectie van patiënten voor deze therapie de laatste jaren de overlevingsduur met één tot twee jaar verlengd. Veel winst valt, aldus Punt, echter nog te bereiken



Prof. Jaap Bonjer (Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam)

door de behandeling buiten studieverband te verbeteren. Hij wees erop dat uit recent onderzoek was gebleken dat patiënten soms maar eenderde van de dosering krijgen die nodig is om effect te bereiken. Hij pleitte daarom voor intensieve multidisciplinaire besprekingen van patiënten die chemotherapie krijgen.

Steeds meer tumoren aan rechter zijde

Colonoscopie wint aan belang

DE NEDERLANDER HEEFT EEN KANS VAN ZO'N 5% OM VOOR ZIJN 70STE VERJAARDAG EEN COLORECTAAL CARCINOOM TE KRIJGEN. MET VERWIJDERING VAN DE VOORLOPERS (POLIEPEN) LIJKT DEZE TUMOR IN AANMERKING TE KOMEN VOOR SCREENING OF, BETER NOG, PREVENTIE. OMDAT EEN POLIEP MEESTAL PAS NA TIEN TOT VIJFTIEN JAAR MALIGNE WORDT EN AL DIE TIJD VEILIG KAN WORDEN VERWIJDERD, IS DEZE TUMOR BIJ UITSTEK GESCHIKT VOOR PREVENTIE. HET PROBLEEM LIGT IN DE LOGISTIEK EN TOEPASBAARHEID VAN DE ONDERZOEKEN.

Het beoordelen van publicaties over de meest gebruikte onderzoeken voor vaststellen van poliepen en colorectaal carcinoom, blijkt een ingewikkelde en verwarrende zaak. Verschillende criteria lopen in diverse artikelen door elkaar, vaak zonder expliciet genoemd te zijn. De belangrijkste criteria om de waarde van deze onderzoeken te beoordelen, zijn: de testeigenschappen (accuratesse), de mogelijkheid poliepen te verwijderen, belasting, beschikbaarheid en kosten. Uit de publicaties blijkt voorts dat ook onder dokters het idee wijdverbreid is dat colorectale carcinomen vooral in het rectosigmoïd voorkomen. Dat dit in eenderde van de gevallen niet zo is, wordt (te) weinig herkend.

DARMFOTO

In goede, recente onderzoeken is gebleken dat een colonoscopie uitgevoerd door een ervaren en opgeleide endoscopist, veel nauwkeuriger poliepen en kleine carcinomen aantoonde dan een dik-

kedarmfoto. Opvallend was dat ook zeer ervaren onderzoekers met darmfoto's in alle darmgebieden minder goed presteerden, ook in het coecum. Het idee dat bariumonderzoek zeer geschikt is voor het eerste deel van het colon, is dan ook onjuist. Uit onderzoeken naar de belasting voor de patiënt van beide onderzoeken kwam naar voren dat deze vergelijkbaar is: de voorbereiding is voor velen vervelender dan het onderzoek zelf. Uiteraard heeft colonoscopie het grote voordeel dat eventuele poliepen meteen kunnen worden verwijderd, waarmee carcinomen kunnen worden voorkomen. Dat laatste maakt vergelijking van complicaties tussen de twee typen onderzoek vrijwel onmogelijk. Gebleken is namelijk dat de – zeldzame – complicaties bloeding en perforatie bij colonoscopie bijna altijd samenhangen met therapie (poliepverwijdering). Vergelijken van darmfoto (alleen diagnostiek) met colonoscopie (diagnostiek en direct therapie) is dan ook weinig zinvol, tenzij bij de foto ook de complicaties van latere verwijdering van de gevonden poliepen worden meegerekend! Om al deze redenen werd in de recente CBO-consensus 'follow-up na poliepectomie' vastgesteld dat colonoscopie superieur is aan darmfoto's.

OOK RECHTSZIJDIG

Het wijdverbreide idee dat vrijwel alle poliepen en carcinomen in het rectosigmoïd ontstaan, is steeds minder waar. De laatste jaren wordt in vrijwel de gehele wereld gezien dat bijna de helft van de poliepen en carcinomen zich op plaatsen in het colon bevinden buiten het bereik van de sigmoïdoscopie. In eigen onderzoek in Enschede bleek in vijftien jaar het aantal inwoners met een colorectaal carcinoom te zijn toegenomen. Daarbij bleken met name carcinomen in het begin van het colon, buiten het bereik van de sigmoïdoscoop, toe te nemen van 25% tot 37%. Dit betekent dat in onze regio één op drie carcinomen zich buiten het gebied van de sigmoïdoscopie bevindt. De prominente plaats van de sigmoïdoscopie in verschillende screeningsvoorstellen lijkt vooral te maken te hebben met beschikbaarheid, meer dan met de testeigenschappen als zodanig.

FAMILIAIRE BELASTING

Er ontstaat, gezien de grote familiale belas-

ting, toenemend consensus over indicaties voor colonoscopie bij familieleden van patiënten met colorectale carcinomen, zeker wanneer die optreden onder de leeftijd van vijftig jaar. Mede omdat de laatste tijd het belang van een belastefamilieanamnese beter op waarde wordt geschat, neemt het aantal scopieën op deze indicatie toe. Daarbij gaat het dus niet om (bevolkings)screening, maar op geïndiceerd onderzoek naar aanleiding van familiair risico.

SCREENING

Bij de recente aanzet voor screening in de bevolking gaat het om belangrijke financiële en logistieke afwegingen. Hierbij lijkt er op dit moment wel een plaats voor sigmoïdoscopie, niet voor colonoscopie. Deskundigen als prof. Sander van Deventer echter verwachten in de (nabije?) toekomst met geavanceerde analyse van DNA en eiwitten in de ontlasting een nauwkeuriger screening te hebben. Een dergelijke screening zou dan gevolgd behoren te worden door de beste test voor aantonen en verwijderen van poliepen: de colonoscopie.

Voor het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen is de toename van colonoscopieën logisch en verontrustend tegelijk. De meerwaarde van de colonoscopie is duidelijk, maar het aantal MDL-artsen is nog immer veel lager dan de landelijke behoefte. In de toekomstplanning zal daarmee zeker rekening moeten worden gehouden.

Jeroen J. Kolkman,

MDL-arts, Medisch Spectrum Twente
secretaris van het Nederlands Genootschap van
Maag-Darm-Leverartsen



Villeus adenoom

De MDL in de oncologie: van reservebank tot spelverdeler?

DE AFGELOPEN TIEN JAAR ZIJN DE MEDICAMENTEUZE MOGELIJKHEDEN VAN DE MDL-ARTS ENORM TOEGENOMEN. DE INTRODUCTIE VAN PROTONPOMPREMERS EN *HELICOBACTER PYLORI*-ERADICATIE SPRINGEN DAARBIJ HET MEEST IN HET OOG. BIJ BEHANDELING VAN CHRONISCH INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN WORDEN TOENEMEND IMMUNOSUPPRESIVA EN MEER SPECIFIEKE VORMEN VAN IMMUNOTHERAPIE ZOALS INFLIXIMAB TOEGEPAST. IN DE HEPATOLOGIE HEEFT DE BEHANDELING VAN VIRALE HEPATITIS EEN ENORME 'BOOST' GEKREGEN MET MIDDELEN ALS INTERFERON EN LAMIVUDINE OF RIBAVIRINE.

In de gastro-intestinale oncologie is de rol van de MDL-arts de laatste jaren echter kleiner geworden en veelal beperkt tot de endoscopische diagnostiek en follow-up alsmede palliatie met stents van obstructieve afwijkingen.

De meeste maligniteiten van de tractus digestivus komen voor in het colorectum, jaarlijks bijna 9000 nieuwe patiënten. Hopelijk daalt dit aantal in de toekomst door invoering van bevolkingsonderzoek, maar in de nabije toekomst zullen nog veel patiënten met darmkanker moeten worden behandeld. Bovendien heeft $\pm 25\%$ van de patiënten reeds bij presentatie metastasen op afstand.

In de 'colorectale oncologie' hebben de laatste jaren aanzienlijke veranderingen plaatsgevonden, waarbij MDL-artsen echter nauwelijks zijn betrokken. Dit 'terreinverlies' moet worden betreurd. Immers, MDL-artsen zijn de aangewezen figuren om tussen de verschillende disciplines die bij de behandeling van patiënten zijn betrokken, zoals chirurgen, radiotherapeuten en internisten/medisch-oncologen, een brugfunctie te vervullen.

Nabije ontwikkelingen bij de behandeling van darmkanker vergroten de kans dat zonder actieve opstelling van MDL-artsen deze rol verder zal afnemen. De samenstelling van de Dutch Colorectal Cancer Study Group (DCCG) met voornamelijk medisch-oncologen is hiervan reeds een treffend voorbeeld.

ONDERZOEK

De Nederlandse MDL-artsen hebben slechts langs de zijlijn gestaan bij belangrijk onderzoek in de afgelopen tien jaar. Allereerst is de waarde van adjuvante chemotherapie, revolutionair in 1990, bij het stadium III/Dukes C-coloncarcinoom

inmiddels onomstreden. Een grote multicentrische Nederlandse studie bevestigde eerdere resultaten, maar toonde tevens aan dat patiënten met een stadium II/Dukes B-coloncarcinoom in gelijke mate van adjuvante chemotherapie profiteerden, echter niet patiënten met een rectumcarcinoom (Taal 2001). Het inpassen van nieuwe middelen zoals oxaliplatin en irinotecan – werkzaam bij het gemetastaseerde coloncarcinoom – in adjuvant schema's is een logische vervolgstap, evenals het vervangen van 5FU door orale analoga zoals capecitabine of UFT. Dergelijke studies worden inmiddels verricht, bijvoorbeeld de ACTION-trial (coördinatie D.J. Richel, Amsterdam).

RECTUMCARCINOOM

De chirurgische behandeling van het rectumcarcinoom toonde in het verleden grote en niet acceptabele verschillen in kans op lokaal recidief. Dit recidief leidt vaak tot een langdurige en toenemend invaliderend ziekbed. De recente TME-studie toont overduidelijk aan dat met een gestandaardiseerde chirurgische techniek en geprotocolleerde pathologische beoordeling van het resectiepreparaat veel winst valt te behalen, namelijk een kleinere kans op lokaal recidief. Beperkte preoperatieve radiotherapie verkleint deze kans nog verder (Kapitein 2001), hoewel pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat geen 'downstaging' aantoonde (Marijnen 2001).

Niettemin is preoperatieve 'downstaging' juist belangrijk bij grote tumoren (T3-T4), waarvoor tot heden vooral langdurige preoperatieve radiotherapie wordt gegeven. Gecombineerde chemoradiotherapie is in de USA al sinds jaren gemeengoed, maar nog niet in Europa. De introductie van orale 5FU analoga zoals capecitabine en het bekende radiosensiterende effect van platina-

analoga zoals oxaliplatin hebben geleid tot een nieuwe Nederlandse studie, gecoördineerd door G.A. Hospers (Groningen, in DCCG-verband). Of ook buiten studieverband gecombineerde chemo-radiotherapie al de voorkeur verdient boven radiotherapie alleen, is een punt van soms heftige discussie.

METASTASEN

Ook bij de behandeling van het gemetastaseerde colorectale carcinoom hebben de ontwikkelingen niet stilgestaan. De behandeling van geïsoleerde levermetastasen is chirurgisch veilig geworden, terwijl het chirurgisch instrumentarium met de introductie van de RFA-techniek (radio-frequency ablation) is toegenomen. Ook hier wordt een multicentrische studie verricht (CLOCC-studie in EORTC-verband), gecoördineerd door T.J. Ruers (Nijmegen).

De medicamenteuze c.q. chemotherapeutische behandeling van het gemetastaseerde colorectale carcinoom was vroeger eenvoudig, maar helaas weinig effectief met de combinatie van 5FU-LV (leucovorin). Het veelal gebruikte Mayo-schema (bolusinjecties gedurende vijf dagen, eenmaal per vier weken) geeft nogal eens slijmvlietoxiciteit. Dit is de reden dat wij al vele jaren de voorkeur geven aan een wekelijks schema van 5FU-LV met veel minder slijmvlietoxiciteit. Een recente andere mogelijkheid is het gebruik van orale 5FU-analoga. Capecitabine bleek in een grote Fase III-studie even effectief als het 5FU-Mayo-regime en gaf minder bijwerkingen.

Het aanwenden van irinotecan of oxaliplatin (werkzaam als tweedelijnsbehandeling) als eerste lijn leidt zeker tot een hogere responskans, maar het is nog geen uitgemaakte zaak of direct starten met combinatiechemotherapie uiteindelijk tot



betere resultaten leidt dan 'optimale' sequentiële therapie. Dit is onderwerp van studie in de Nederlandse multicenter CAIRO-studie.

MAAGCARCINOOM

Ook op het gebied van het maagcarcinoom zijn er interessante ontwikkelingen. Niet alleen is de kans op een tumorrespons met verschillende chemotherapiecombinaties nu \pm 50%, ook post-operatieve adjuvante chemo-radiotherapie geeft een duidelijke verlaging van de recidiefkans en een 10% betere overleving na drie jaar. In het NKI/AvL zijn nu een tweetal adjuvantstudies gestart waarbij radiotherapie wordt gecombineerd met capecitabine \pm cisplatin na in opzet curatieve resectie van maag en cardiacarcinoom (coördinatie H. Boot en M. Verheij).

POSITIE MDL-ARTS

Bij al deze studies zijn Nederlandse MDL-artsen nauwelijks betrokken. Wij vinden dat geen goede zaak. De behandeling van het primaire colorectale carcinoom, zowel in de initiële fase als bij patiënten met een gemetastaseerde ziekte, is weliswaar ingewikkelder geworden, maar dat is onvoldoende argument om ons als MDL-artsen te laten terugdringen tot louter 'endoscopische serviceverleners'. De MDL-arts moet zelf de indicatie voor bijvoorbeeld palliatieve endoscopische interventies stellen en daarom moet hij een brede

kennis hebben van het gehele gastro-enterologisch/oncologische werkerterrein.

Het zoeken naar een optimale primaire behandeling, waarbij verschillende behandelingsmodaliteiten worden geïncorporeerd, is juist een enorme uitdaging voor de MDL-arts, die dergelijke patiënten veelal als eerste specialist ziet. Ook de van oudsher goede contacten met de gastro-intestinale chirurg moeten daartoe optimaal worden benut, dat geldt ook voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor resectie of een andere lokale behandeling van levermetastasen. Er worden in Nederland ook nu nog te weinig patiënten geëvalueerd en besproken met terzake kundige chirurgen voor mogelijke behandeling. Het reguliere overleg in de oncologiecommissie hoeft daarvoor a priori niet het meest geschikte gremium te zijn, indien daarin geen specifieke radiologische en chirurgische kennis voor dergelijke behandelingen aanwezig is!

Het geven van chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd coloncarcinoom in de breedste zin (enkelvoudig of combinaties) is juist in de palliatieve setting een uitdaging. Het samen wikken en wegen van voor- en nadelen is een vorm waarin geneeskunst in optima forma kan worden uitgeoefend. Vanzelfsprekend kosten dergelijke gesprekken en afwegingen bij de specialist kennis van zaken en tijd. Patiënten en hun familie zijn vaak uiterst dankbaar voor de pogingen van

hun behandelend specialist om hun ziekte zo goed mogelijk te bestrijden en hen ook verder te helpen met andere behandelingsopties. Dit kunnen zowel verdere chemotherapeutische mogelijkheden als louter palliatieve maatregelen zijn. Vanzelfsprekend is in deze laatste fase het niet uit de weg gaan van existentiële gesprekken met de patiënt en de familie een essentieel kenmerk van goede palliatieve zorg.

Concluderend menen wij dat de mogelijkheden van behandeling van het colorectale carcinoom de afgelopen tien jaar duidelijk zijn verbeterd en dat combinatiebehandelingen een steeds grotere rol zullen spelen, zowel bij de primaire behandeling als in de palliatieve setting.

De rol van de MDL-arts is de laatste jaren sterk in het gedrang gekomen, maar hij/zij vormt de ideale spelverdeler in de toenemend multidisciplinaire behandeling van deze maligniteit.

Verdere specifieke opleiding/nascholing is voor oncologisch geïnteresseerde MDL-artsen een must, daarnaast dienen we actief te participeren in landelijke oncologiecommissies.

Henk Boot, Anemieke Cats en Babs Taal

MDL-afdeling Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis/NKI, Amsterdam

Referenties bij dit artikel kunt u vinden op: www.mdl.nl.

Moleculaire genetica van dikkedarmkanker

BIJ HET TERUGDRINGEN VAN DE HOGE STERFTE TEN GEVOLGE VAN DIKKEDARMKANKER IS VROEGE OPSPORING DE MEEST REALISTISCHE OPTIE. DAT KAN MET DE FAECES OCCULT BLOED TEST OF MET ENDOSCOPIE. BEIDE HEBBEN VOOR- EN NADELEN, WAAROVER MEER ELDERS IN DIT NUMMER. ER IS DAAROM 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 afwijkend celmateriaal (bijvoorbeeld DNA) in faeces veelbelovend. In dit kader is kennis van de moleculair-genetische veranderingen bij het ontstaan van dikkedarmkanker cruciaal.

GENETISCHE VERANDERINGEN

Voordat een normale colonepitheelcel is veranderd (getransformeerd) in een echte coloncarcinoomcel, moet er veel gebeuren met zo'n cel. Een tumorcel moet heel veel eigenschappen verwerven die in een normale epitheelcel niet, of in geheel andere mate, aanwezig zijn. Een tumorcel moet sneller delen en/of minder snel in apoptose gaan dan een normale cel, allerlei regulatiemechanismen (o.a. van de celcyclus) moeten ontregeld raken, tumorcellen moeten invasief worden, hiervoor moeten zij in een heel andere richting bewegen dan normaal, ze moeten de basaalmembraan doorbreken, de extracellulaire matrix aantasten en een geschikt groeimilieu creëren door nieuw stroma te induceren, waarbij vaatnieuwvorming (angiogenese) een

belangrijk aspect is. Voor al deze veranderingen zijn ontregelingen van specifieke biologische processen noodzakelijk. Ieder biologisch proces een samenspel is tussen vele eiwitten. Voor deze verschillende eiwitten zijn evenzoveel verschillende genen verantwoordelijk. Elk van bovengenoemde biologische processen kan dus door veranderingen in verschillende genen ontregeld worden. Heeft zo'n gen in de normale situatie een remmende functie (bijvoorbeeld een remmer van celdeling), dan kan een verlies van de functie van zo'n gen ertoe leiden dat tumorcellen sneller gaan delen. Zo'n gen noemen we een tumorsuppresorgen. Wanneer een gen tumorgroei stimuleert door toegenomen activiteit van dat gen, dan noemen we dat een oncogen. Bij verschillende coloncarcinomen kunnen verschillende genetische veranderingen aanwezig zijn, die uiteindelijk toch zorgen voor hetzelfde biologische effect.

REPARATIEMECHANISMEN

Nu is het niet zomaar vanzelfsprekend dat een cel zoveel genetische veranderingen kan oplopen, omdat normaliter de cel door verschillende reparatiemechanismen beschermd wordt tegen het oplopen van dergelijke beschadigingen. Een belangrijke stap in het ontstaan van dikkedarmkanker is het wegvallen van een van deze reparatiemechanismen, waardoor de stabiliteit van het genoom wordt aangetast: een situatie die genomische instabiliteit wordt genoemd. Bij het coloncarcinoom komen met name twee vormen van genomische instabiliteit voor. Bij uitval van het zogenaamde DNA-mismatch-repairsysteem, wat we bijvoorbeeld zien bij HNPCC, kunnen er gemakkelijk mutaties op DNA-niveau ontstaan. Dit komt voor bij 10-15% van de sporadische coloncarcinomen. De overgrote meerderheid van de coloncarcinomen heeft een vorm van genomische instabiliteit op chromosomaal niveau, chromosomale instabiliteit oftewel CIN.

Bij al deze biologische complexiteit verloopt het ontstaan van een coloncarcinoom vanuit een normale epitheelcel als een soort tweetrapsraket. De eerste genetische veranderingen leiden tot het ontstaan van een adenoom: een dysplastische afwijking van het colonepitheel die vaak de vorm aanneemt van een poliep. Centraal bij het ontstaan van het adenoom staat de Wnt-pathway. De tweede trap wordt gevormd door de progressie van adenoom naar carcinoom, iets dat overigens in slechts circa 5% van de adenomen gebeurt.

DE WNT-PATHWAY

Wnt-eiwitten vertegenwoordigen een klasse van uitgescheiden signaal-eiwitten die tijdens de embryonale ontwikkeling actief zijn. Binding van Wnt-eiwitten aan receptoren op het celoppervlak activeert de Wnt-signaleringscascade, een set van ingewikkelde biochemische gebeurtenissen in het cytoplasma van de ontvangende cel. Het eindresultaat van activering van deze biochemische cascade is de ophoping van een eiwit genaamd beta-catenine, in de kern van de cel. In de kern bindt beta-catenine aan een ander eiwit, TCF. Tezamen kunnen beta-catenine en TCF vervolgens genomische programma's aanzetten en op die wijze de embryologische ontwikkeling aansturen.

Tijdens de normale ontwikkeling van een embryo is de Wnt-cascade vele malen en in allerlei organen en weefsels actief. Het blijkt cruciaal te zijn dat de cascade niet alleen geactiveerd kan worden (door Wnt-eiwitten), maar ook weer afgezet kan worden. Hiervoor heeft de cel de beschikking over enkele andere eiwitten waarvan de belangrijkste de naam Adenomatous Polyposis Coli, oftewel APC draagt. Zoals deze naam suggereert, is dit eiwit oorspronkelijk gevonden bij Familiaire Adenomatuze Polyposis-patiënten.



In beeld: van normale colonmucosa naar carcinoom

Sinds deze oorspronkelijke vondst is gebleken dat het APC-gen niet alleen defect is bij FAP-patiënten, maar ook in vrijwel alle sporadische dikkedarmadenomen. In dergelijke adenomen zonder de Wnt-remmer APC blijkt de Wnt-cascade ongebreideld actief te zijn. De cellen ontvangen van beta-catenine en TCF allerlei misplaatste genomische instructies, met name om niet uit te rijpen maar om continue in celdeling te blijven: de eerste stap op weg naar kanker.

VAN ADENOOM NAAR CARCINOOM

Slechts een op de twintig colonadenomen toont progressie van adenoom naar carcinoom. Zoals hierboven is beschreven, gaat dit gepaard met een aantal specifieke genetische veranderingen. Voor tumoren die ontstaan door chromosomale instabiliteit, blijkt deze progressie is geassocieerd met zes à zeven specifieke chromosomale veranderingen, te weten verlies van chromosoom 8p, 15q, 17p (waar het belangrijke tumorsuppresorgen p53 ligt) en 18q, en extra kopieën van chromosoom 8q, 13q en 20q. De meeste coloncarcinomen hebben gemiddeld slechts drie van deze chromosomale veranderingen; kennelijk zijn niet alle veranderingen nodig voor het ontstaan van een carcinoom. Hierbij past ook dat het niet een willekeurige verdeling van chromosomale afwijkingen betreft: vaak komen juist specifieke combinaties voor, zoals verlies van 18q samen met een extra kopie van chromosoom 20. Deze bevindingen betekenen een uitbreiding van het klassieke model van Vogelstein, waarin na een APC-mutatie, progressie van adenoom naar carcinoom werd geassocieerd met k-rasmutatie en verlies van 17p en 18q.

CONCLUSIE

Gezien de omvang van het probleem van dikkedarmkanker en de nog beperkte mogelijkheden die ons heden ten dage ter beschikking staan om de sterfte aan dikkedarmkanker terug te dringen, is het van cruciaal belang om de biologie van de pathogenese van coloncarcinoom verder te ontrafelen, omdat dit kennis kan opleveren die mogelijk vertaald kan worden in nieuwe diagnostische en therapeutische applicaties. Hierbij kan worden gedacht aan een genetische faecetest op dikkedarmkanker op basis van DNA geïsoleerd uit faeces. Ook kan kennis van deze genen een aanknopingspunt bieden voor farmaceutische interventie (chemopreventie) in het proces van adenoom-naar-carcinoomprogressie.

Gerrit Meijer en Hans Clevers

Gerrit A. Meijer is als patholoog verbonden aan het VU medisch centrum. Hans J. Clevers is met zijn onderzoeksteam verbonden aan het Hubrecht Laboratorium in Utrecht, ook bekend als het Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie (NIOB), dat valt onder het toezicht van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

Periodiek onderzoek van families

Bij circa vijf procent van de patiënten met darmkanker spelen erfelijke aanlegfactoren een doorslaggevende rol. De twee belangrijkste vormen van erfelijke colontumoren zijn familiale adenomateuze polyposis (FAP) en hereditair nonpolyposis colorectaal carcinoom (HNPCC). Personen met deze aandoeningen hebben een risico van 60-100% op ontwikkeling van darmkanker. Bij circa 10-15% van de patiënten met darmkanker speelt waarschijnlijk een combinatie van omgevings- en aanlegfactoren een rol. Het gaat hier om patiënten met de aandoening vastgesteld op jonge leeftijd (<50) of patiënten met darmkanker en een naast familielid met dezelfde tumor. In dit artikel gaan we in op de vraag hoe deze risicogroepen door de huisarts kunnen worden herkend en wat het beleid moet zijn ten aanzien van genetisch onderzoek en periodiek darmonderzoek.

HEREDITAIR NONPOLYPOSIS COLORECTAAL CARCINOOM (HNPCC)

Het belangrijkste kenmerk van HNPCC (Lynchsyndroom) is de jonge leeftijd (gemiddeld 45 jaar) waarop het carcinoom zich ontwikkelt. Een ander kenmerk is, dat het merendeel van de tumoren gelokaliseerd is in het proximale deel van het colon. Personen met HNPCC hebben ook een verhoogd risico op ontwikkeling van andere tumoren, zoals endometrium-, urineweg- en maagtumoren. Diagnostische criteria voor HNPCC die internationaal gebruikt worden, zijn vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Internationale criteria voor HNPCC (gereviseerde Amsterdam-criteria)

- er moeten ten minste drie personen zijn met colorectaal carcinoom of een HNPCC-geassocieerde tumor (tumor van endometrium, nierbekken, ureter of dunne darm);
- één persoon moet een eerstegraads familielid zijn van de andere twee;
- ten minste twee opeenvolgende generaties moeten zijn aangedaan;
- ten minste één carcinoom moet gediagnosticeerd zijn vóór de leeftijd van 50 jaar;
- polyposis moet zijn uitgesloten;
- de tumoren moeten histologisch bevestigd zijn.

Een belangrijke doorbraak in het onderzoek naar HNPCC was de vaststelling van de voor de aandoening verantwoordelijke genen (hMSH2, hMSH6, hMLH1). Deze genen spelen een rol bij het herstel van fouten die optreden tijdens de verdubbeling van het DNA kort voor de celdeling. Bij uitval van een herstelgen stapelen fouten zich op in het DNA (microsatelliet-instabiliteit (=MSI)). De aanwezigheid van MSI in tumorweefsel is hét pathognomische kenmerk van HNPCC.

Met de huidige technieken kan men in circa 50% van de families met klinisch HNPCC een mutatie vaststellen. In families verdacht voor HNPCC is de opbrengst veel lager. Omdat mutatieonderzoek duur is, wordt daarom eerst gekeken of in de colontumor MSI aanwezig is. Een andere methode is immuunhistochemische kleuring (IHC) van de herstelgeneiwitten in tumorcellen. Bij afwezigheid van eiwitten is een gendefect waarschijnlijk.

Tabel 2. Internationale criteria voor families verdacht voor HNPCC (gereviseerde Bethesda-criteria)

- één persoon met colorectaal carcinoom <50 jaar;
- één persoon met colorectaal carcinoom en een HNPCC-geassocieerde tumor (tumor van endometrium, nierbekken, ureter of dunne darm);
- één persoon met colorectaal carcinoom en een eerstegraads familielid met een HNPCC-geassocieerde tumor; ten minste één carcinoom moet gediagnosticeerd zijn vóór de leeftijd van 50 jaar;
- colorectaal carcinoom of een geassocieerde tumor bij drie familieleden, ongeacht de leeftijd van diagnose; één persoon moet een eerstegraads familielid zijn van de andere twee.

Bij families met een sterke verdenking op HNPCC (tabel 1), is verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geïndiceerd. Bij minder sterke verdenking (tabel 2) zou de specialist betrokken bij de behandeling van een patiënt na overleg met de betrokkene eerst MSI en/of immuunhistochemisch onderzoek van de tumor kunnen aanvragen. Wanneer er hierbij aanwijzingen zijn voor HNPCC, is verder genetisch onderzoek aangewezen. Bij normale uitslagen kan men volstaan met

adviseren van periodiek darmonderzoek van de familieleden (tabel 3).

Tabel 3. Beleid voor families met clustering van colorectaal carcinoom

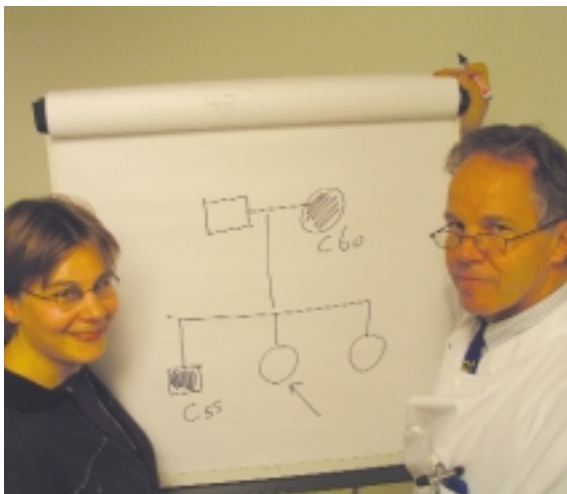
Type familie	Beleid
Amsterdam-criteria	Verwijzen naar Klinisch Genetisch Centrum voor genealogisch en mutatieonderzoek
Bethesda-criteria	Indicatie voor tumoronderzoek door behandelend specialist of klinisch geneticus
Criteria FACTS-studie	Verwijzen voor colonoscopie; aanmelden bij landelijke onderzoekscoördinator

Het onderzoek dat in HNPCC-families wordt geadviseerd, is colonoscopie eenmaal per twee jaar vanaf 20-25-jarige leeftijd. Vanwege de verhoogde kans om een tweede tumor te ontwikkelen, wordt geadviseerd om bij patiënten met darmkanker uit een HNPCC-familie, een subtotaal colectomie te verrichten.

FAMILIAIR COLORECTAAL CARCINOOM (FCC)

Circa 5% van de bevolking heeft één of meer familieleden met darmkanker en 10% van de darmkankerpatiënten heeft een familielid met dezelfde tumor. Het relatieve risico voor eerstegraads familieleden van patiënten met darmkanker om dezelfde tumor te ontwikkelen, bedraagt circa 3. Uit onderzoek blijkt ook een relatie tussen leeftijd bij diagnose van darmkanker en het aantal aangedane familieleden aan de ene kant en het risico voor verwanten aan de andere kant. Twee studies hebben voor eerstegraads verwanten van personen met een op jonge leeftijd (<45) vastgestelde darmkanker een relatief risico van respectievelijk 4 en 5 berekend. Relatieve risico's variërend van 3 tot 8 zijn gerapporteerd voor familieleden met twee eerstegraads familieleden met darmkanker.

Periodiek onderzoek wordt geadviseerd aan personen met twee eerstegraads familieleden met darmkanker of aan personen met een familielid



Hans Vasen, internist en Andrea de Jong, artsonderzoeker

met darmkanker vóór de leeftijd van 45 jaar. Het protocol omvat drie-zesjaarlijkse colonoscopie vanaf 40-50 jarige leeftijd of vanaf vijf jaar vóór de vroegste leeftijd van diagnose van de tumor in de familie.

Geschat wordt dat in de leeftijdsgroep 50-70 jaar circa 12.000 personen (met een relatief risico van 4-6) in aanmerking komen voor periodiek

onderzoek. In 2003 is een landelijke FACTS-studie (familial colorectal cancer screening) van start gegaan, die de meest geschikte screeningsstrategie (drie- versus zesjaarlijkse colonoscopie) en de (kosten)effectiviteit van screening zal onderzoeken. Het onderzoek is goedgekeurd door de minister van VWS. De inclusiecriteria staan in tabel 4 vermeld. Deelnemers wordt gevraagd om een colonoscopie te ondergaan. Als er drie of meer adenomen worden gediagnosticeerd, is het screeningsinterval drie jaar. Worden er nul tot twee adenomen gediagnosticeerd, dan vindt randomisatie plaats in twee groepen: de ene groep krijgt een controlescopie na drie en zes jaar, de andere groep alleen na zes jaar.

Tabel 4. Inclusiecriteria FACTS-studie

- a. Alle personen in de leeftijd van 45 tot 65 jaar met één eerstegraads familielid (ouders, broers, zussen, kinderen) met dikke darmkanker vastgesteld voor de leeftijd van 50 jaar;
- b. Alle personen in de leeftijd van 45 tot 65 jaar met twee eerstegraads familieleden met dikke darmkanker, ongeacht leeftijd diagnose.

Recent zijn alle huisartsen in Nederland geïnformeerd over de studie.

CONCLUSIE

Er is overeenstemming over de noodzaak van periodiek onderzoek van families belast met darmkanker. De effectiviteit van screening van HNPCC-families staat vast. De kosten-effectiviteit van screening en vaststellen van het optimale screeningsprotocol van families met een matig verhoogd risico, is momenteel onderwerp van een landelijke studie (de FACTS-studie).

De verwachting is dat door de secundaire preventie maatregelen de prognose van patiënten met darmkanker uit belaste families sterk zal verbeteren. Dit is echter alleen mogelijk als de risicogroepen ook daadwerkelijk worden geïdentificeerd. De huisarts speelt hierbij een cruciale rol, omdat hij/zij goed op de hoogte is van aandoeningen die optreden in één familie. Voorts is natuurlijk een goede familieanamnese bij iedere patiënt met kanker van groot belang.

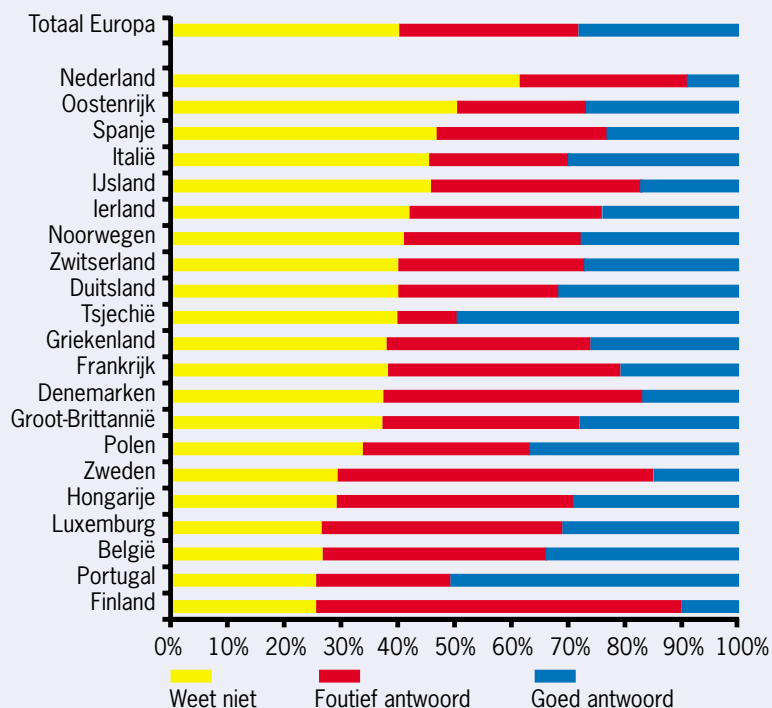
Hans Vasen en Andrea de Jong
Stichting Opsporing Erfelijk Tumoren, Leiden
Tel 071-5262687; e-mail: nfdht@xs4all.nl

Internationaal onderzoek wijst uit: Nederlander weet niets van dikkedarmkanker

Nederlanders zijn van alle Europeanen het slechtst geïnformeerd over dikkedarmkanker. Zo weet slechts 9% van de Nederlanders dat dikkedarmkanker een van de meest voorkomende vormen van kanker is. En slechts 15% weet dat dikkedarmkanker zich langzaam ontwikkelt en – mits vroegtijdig ontdekt – goed te behandelen is. Niet meer dan 13% weet dat er een eenvoudige testmethode bestaat om deze vorm van kanker op te sporen.

Dit blijkt uit een onderzoek in 21 Europese landen dat in november wordt gepubliceerd. Het onderzoek is gedaan in opdracht van de United European Gastroenterology Federation. Per land zijn ruim 1000 volwassenen ondervraagd over het vóórkomen van dikkedarmkanker, risicofactoren en behandelmogelijkheden. Slechts 1% van de Nederlanders is goed op de hoogte van dikkedarmkanker. In Europa is dat 15%. Enigermate op de hoogte is 47% (Europa 64%) en helemaal niet op de hoogte is 51% (Europa 22%). Nederlanders zijn veruit het slechtst geïnformeerd, op afstand gevolgd door de Spanjaarden, de Italianen en de Belgen. De Zwitsers, de Polen, de Finnen en de Portugezen zijn veruit het best op de hoogte. 66% van de Nederlanders weet dat een goed voedingspatroon met veel groente de kans op dikkedarmkanker vermindert, in bijna alle andere landen is die score hoger. Dat voldoende bewegen het risico vermindert, weet 12% van de Nederlanders. Het Europees gemiddelde is 30%.

Opmerkelijk is dat 81% van de ondervraagde Nederlanders zegt tamelijk tot zeer geïnteresseerd te zijn in de mogelijkheid zich op een eenvoudige wijze te laten testen op dikkedarmkanker. Nederland neemt daarmee een middenpositie in. Professor dr. Gerard van Berge Henegouwen, ten tijde van het onderzoek voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie, noemt de uitkomsten van het onderzoek 'zorgelijk'. "Dat wij veruit het slechtst geïnformeerd zijn van alle Europese landen, betekent dat onze gezondheidsvoorlichting en -opvoeding ernstig tekortschieten. Wij zullen dat bij de minister van Volksgezondheid aan de orde stellen en vragen om initiatieven, zodat deze situatie snel verbetert."



Nederland scoort met nauwelijks 10% goede antwoorden veruit het slechtst in een internationaal opinieonderzoek naar dikkedarmkanker. De Tsjechen en de Portugezen zijn het best op de hoogte.

Levermetastasen van het colorectale carcinoom

Bij 25-30% van de patiënten met een colorectaal carcinoom worden levermetastasen gevonden op het eerste moment van diagnose. Een extra 25% ontwikkelt in de follow-up na resectie van de primaire tumor een of meerdere levermetastasen (1). Resectie van levermetastasen van het colorectaal carcinoom leidt in geselecteerde patiëntengroepen tot een vijfjaars-overleving van 25-50% (2, 3, 4). Zelfs bij patiënten met recidiefmetastasen beperkt tot de lever zijn herhaalde resecties reeds beschreven, waarbij de prognose van patiënten gelijk is aan die van patiënten die een eerste leverresectie ondergingen (5, 6). Echter, slechts 25% van de patiënten met levermetastasen zijn uiteindelijk operabel met curatieve intentie (3). De prognose van patiënten met niet-resectabele levermetastasen is slecht, met een mediane overleving van minder dan een jaar, terwijl er geen noemenswaardige vijfjaarsoverleving is. Daarnaast zijn interstitiële ablatieve technieken zoals RFA (radiofrequente thermo-ablatie) een aanvulling op het arsenaal van de chirurg bij de behandeling van patiënten met levermetastasen dan wel primaire tumoren van de lever. *Downstagen* van levermetastasen door respectievelijk chemotherapie en intra-arteriële chemo-embolisatie (TACE) hebben de mogelijkheden voor resectie eveneens vergroot.

ABLATIVE TECHNIKEN

Cryo-ablatie, ethanolinjectie, RFA en lasertherapie zijn de belangrijkste technieken waarmee lokale tumordestructie kan worden bereikt (8,9,10). RFA heeft – zoals in de literatuur vermeld – een lager complicatiepercentage in vergelijking tot cryo-ablatie. Daarnaast worden van RFA betere resultaten vermeld in de zin van minder tumorrecidief dan na cryo-ablatie (11). Bij alcoholinjecties is het lastig om het volume van de alcohol goed te titreren, met name bij niet volledig ronde laesies en bij grote laesies (>5 cm). Daarbij heeft RFA het voordeel boven alcoholinjectie dat RFA in principe een eenmalige procedure is, waarbij volledige tumordestructie nastreefd wordt. Om deze redenen is RFA, al of niet

in combinatie met resectie, een van de meest veelbelovende technische vooruitgangen als gesproken wordt over lokale tumorablatie (12).

RADIOFREQUENTE THERMO-ABLATIE

De toepassing van de RFA-procedure heeft geleid tot een verruiming van de mogelijkheden – en ook het indicatiegebied – bij de behandeling van levermetastasen. De vraag blijft echter of RFA superieur is ten opzichte van de ‘gouden standaard’, namelijk leverresectie. Het antwoord hierop kan niet gegeven worden zonder gerandomiseerde trials waarbij resectie wordt vergeleken met RFA. Er is een aantal studies die langetermijnresultaten van overleving en recidief geven van patiënten behandeld met RFA, die vergelijkbaar zijn met historische data van patiënten die een resectie ondergingen voor een metastase. Bijvoorbeeld: Solbiatti rapporteerde een recidiefpercentage van 33% na achttien maanden van follow-up van patiënten die behandeld werden door RFA. In zijn verslaglegging is de kans van recidief direct gerelateerd aan de grootte van de behandelde tumor (13). Als een metastase volledig behandeld kan worden door transcutane toepassing met de RFA-methode, is het voordeel duidelijk. Lagere kosten, lagere morbiditeit en mortaliteit zullen het gevolg zijn. Er zijn echter ook belangrijke nadelen van deze transcutane benadering. Allereerst kunnen additionele laesies onopgemerkt blijven wanneer deze niet zijn waargenomen bij de gebruikelijke beeldvorming (echo, CT of MRI). Ook is het na RFA lastig om met beeldvormende technieken te bewijzen dat een volledige destructie van de tumor is bereikt. Tevens is het zo, dat gedurende een open procedure het al lastig kan zijn om onder echogeleide een exacte positionering van de probe te verkrijgen, vooral bij de hogere, subdiafragmaal gelegen segmenten. Bij transcutane techniek is het dan niet aantrekkelijk om door de pleura te moeten prikken. Daarnaast is het zelfs peroperatief nog steeds lastig om te bepalen op welk moment al het

pathologische weefsel vernietigd is, mede omdat hiervoor behoudens visuele controle van het echobeeld, geen objectieve criteria voorhanden zijn. Gezien het ontbreken van gerandomiseerde trials moet vooralsnog gesteld worden dat resectie, indien mogelijk, nog steeds de gouden standaard is voor de behandeling van levermetastasen.

PATIËNTENSELECTIE

De grote vraag is: hoe patiënten te selecteren voor resectie, RFA of een combinatie van beide methoden. Nauwkeurige preoperatieve detectie en typering van laesies speelt hierin een cruciale rol. Recent publiceerde Etten et al. een studie waarbij een MRI in combinatie met ijzeroxide-contrast de preoperatieve evaluatie van leverlaesies verbeterde. Discriminatie tussen maligne en benigne laesies was daarmee duidelijk verbeterd (14). Daarnaast heeft de PET-scan in combinatie met de CT-scan mogelijk toegevoegde waarde voor de selectie van patiënten. Op dit moment is er een trial gaande in Nederland waarin patiënten die een leverresectie zullen ondergaan, worden randomiseerd tussen wel of niet een PET-scan, waarbij gekeken wordt naar de aanvullende waarde van een preoperatieve PET-scan (POLEM-studie, NWO-gesubsidieerd).

Met andere woorden: uitgebreide preoperatieve evaluatie van patiënten is van belang voor een goede selectie. Om te beginnen moet extrahepatische ziekte uitgesloten worden door middel van een CT-scan van thorax en abdomen. Daarnaast dient colonoscopie te worden verricht als de patiënt geen scopie heeft gehad binnen het jaar dat leverchirurgie wordt overwogen (zie figuur 1). CEA – indien verhoogd – moet worden bepaald voor het opsporen van recidief gedurende de follow-up. De aanwezigheid van longmetastasen bij het preoperatieve onderzoek betekent niet, dat resectie van de levermetastasen geen zin heeft. Bij aanwezigheid van minder dan drie laesies in de long, zal eerst leverexploratie en resectie plaatsvinden, waarna – bij radicale resectie van de levermetastasen – longresectie zal volgen. Indien

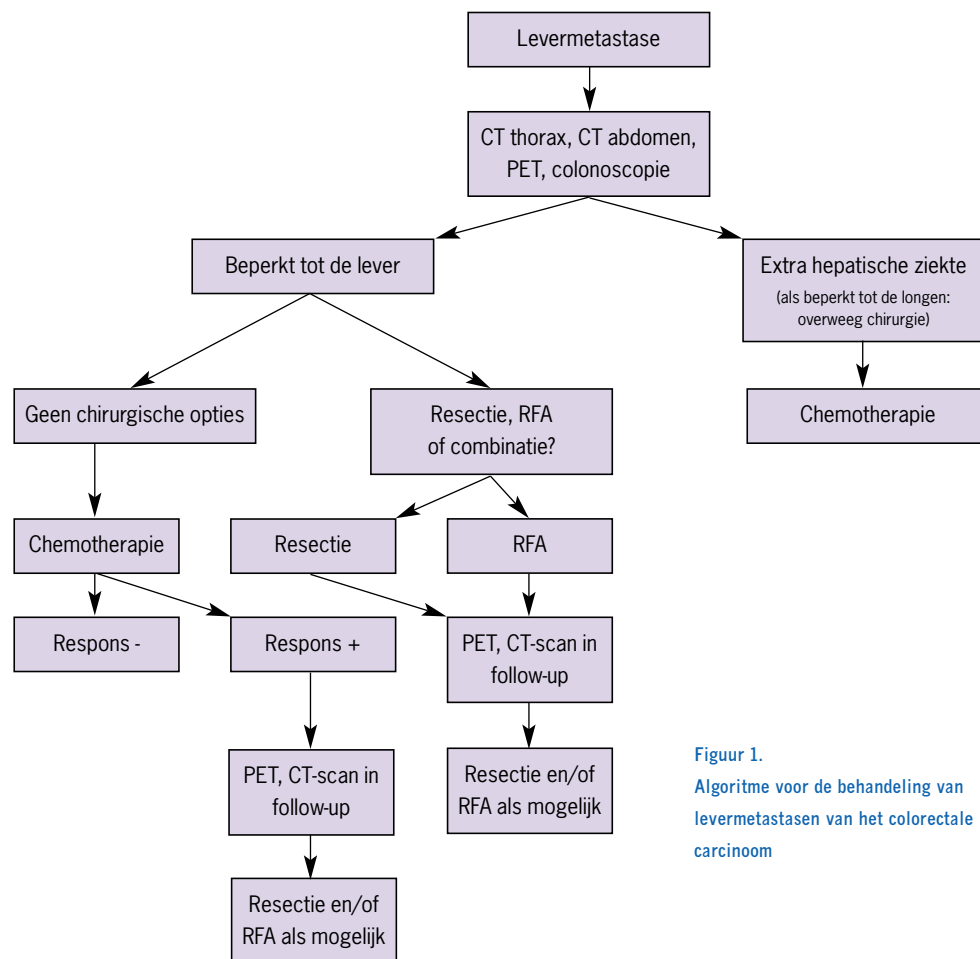
alle laesies radicaal geresceerd kunnen worden, is sprake van overlevingswinst (15, 16).

Preoperatieve transcutable echografie heeft een nauwkeurigheid van $\pm 80\%$ bij gastro-intestinale tumoren. Intra-operatieve echografie kan in 7% van de patiënten meer laesies aantonen dan bij de gewone echografie werd gevonden (17, 18), zoals ook opgemerkt in verband met de transcutable toepassing van RFA.

RESECTIE

De patiënten die behandeld kunnen worden met een resectie voor levermetastasen, kunnen een vijfjaarsoverleving hebben van 30-40%. Als na zorgvuldige selectie van de patiënt met metastasen beperkt tot de lever, resectie wordt overwogen, is het belangrijk een zorgvuldige planning van de chirurgische procedure uit te voeren. Aantal, grootte en lokalisatie van de laesies worden aan de hand van het beeldvormend onderzoek vastgesteld. Tevens kan een diagnostische laparoscopie worden overwogen ter uitsluiting van peritoneaalmetastasen en kleine levermetastasen, die gemakkelijk kunnen worden gemist bij het beeldvormend onderzoek. Resectie kan worden uitgevoerd als de laesies verwijderd kunnen worden met op zijn minst een tumorvrije marge van een halve centimeter, zonder dat daarbij belangrijke vasculaire of galstructuren worden opgeofferd. Een van de belangrijkste parameters voor overleving is het bereiken van microscopische radicaliteit van de resectie (19). Grote delen van de lever kunnen worden geresceerd zonder ernstige morbiditeit. In het algemeen kan gesteld worden dat, als bij resectie drie aanliggende leversegmenten kunnen worden gespaard, leverchirurgie (mits in ervaren handen) zonder hoge risico's kan worden uitgevoerd. In gespecialiseerde centra is de mortaliteit na leverresectie $<5\%$.

Echter, als het te reseceren deel meer dan 65% van het functionerend leverweefsel betreft, worden de morbiditeit en mortaliteit duidelijk hoger, met name als gevolg van postoperatieve leverinsufficiëntie (20). Dit houdt in dat, indien er uitgebreide resecties worden overwogen waarbij slechts 20-30% van de lever overblijft na resectie, er een alternatief moet worden overwogen. De maximale hoeveelheid veilig te reseceren lever wordt nog kritischer wanneer er sprake is van preëxistente parenchymafwijkingen, zoals bij cirrose, steatose of als gevolg van cholestase. Een van de mogelijkheden om de toekomstige restleverfunctie te vergroten, is het uitvoeren van een preoperatieve vena porta-embolisatie aan de aangedane zijde. Hierdoor wordt hypertrofie geïnduceerd in het contralaterale deel van de lever, zodat deze een grotere functionele capaciteit verkrijgt en de resectie veiliger kan worden verricht (21,



Figuur 1.
Algoritme voor de behandeling van levermetastasen van het colorectale carcinoom

22). Een van de problemen is dat niet altijd het effect van deze procedure voorspeld kan worden en dat metingen van de werkelijke leverfunctie lastig zijn. In een prospectieve klinische trial waarbij embolisatie van de lever voor 'extended' rechter hemihepatectomie werd overwogen, bleek dat dit eigenlijk alleen van voordeel was bij patiënten met reeds aangetoonde chronische leverziekte. De hypertrofie van de leverrest geïnduceerd door vena porta-embolisatie resulteerde in een significante daling van postoperatieve complicaties (23).

Voorheen gold dat patiënten met metastasen in beide leverhelften of met meer dan drie metastasen in een leverhelft, niet voor resectie in aanmerking kwamen. Deze criteria zijn inmiddels verlaten en nu vormt het aantal metastasen eigenlijk geen contra-indicatie meer voor resectie, mits alle laesies met een marge van minimaal vijf mm kunnen worden verwijderd, natuurlijk met behoud van voldoende functionerend leverparenchym. Het is echter duidelijk dat een patiënt met een solitaire metastase van een colorectaal carcinoom, die metachroon optreedt na een lang interval, een duidelijk betere prognose heeft dan de patiënt met synchrone metastasen verspreid over de lever. Dit wordt mede veroorzaakt doordat de kans op niet detectabele laesies in de laatstge-

noemde patiënt groter is. Ook in patiënten met multipale metastasen kan een overlevingswinst dus worden bereikt indien resectie haalbaar is. Derhalve dient ook deze patiënt een in opzet curatieve behandeling niet te worden onthouden. Het is zelfs zo dat patiënten met extrahepatische ziekte of onvoorziene ziekte gevonden op het moment van resectie, nog steeds een overlevingswinst kunnen hebben, mits alle ziekte op het moment van operatie geresceerd kan worden. In een groep van 77 patiënten waarin een R0-resectie mogelijk was van alle intra- en extrahepatische ziekte, werd een vijfjaarsoverleving gerapporteerd van 29% (24). In deze groep van patiënten bleek echter dat een combinatie van vijf of meer levermetastasen en extrahepatische ziekte een zeer slechte overleving had. In een studie uit Parijs werden 700 patiënten die initieel als niet-resectabel waren geclassificeerd, pre-operatief behandeld met chemotherapie (5-FU en Oxaliplatin) om de ziekte te downstagen. Van deze 700 patiënten werden 95 patiënten wel resectabel na chemotherapie (25). Helaas werd in het artikel niet duidelijk beschreven wat de criteria voor irresectabiliteit precies waren. Echter de vijfjaarsoverleving na inductiechemotherapie en resectie in deze zeer geselecteerde groep van patiënten

▷ was 34%. Hoe is het met patiënten met recidief-metastasen in de lever? Dat er nog steeds een optie is voor chirurgische behandeling, blijkt uit de series waarin – na zorgvuldige evaluatie van de patiënt om wederom extrahepatische ziekte uit te sluiten – resectie veilig kan worden uitgevoerd, met goede langetermijnresultaten, bijna zo goed als zou zijn na resectie van alleen de eerste metastase(n) (26, 27).

CHIRURGIE OF ABLATIE, OF BEIDE?

Hoewel lokaal ablatieve therapie in verschillende series een redelijke langetermijnoverleving laat zien, is er een onmiskenbaar bewezen langetermijnoverleving na resectie (28). Beide modaliteiten zullen in het arsenaal van de leverchirurg aanwezig moeten zijn. Als chirurgische behandeling een mogelijkheid biedt voor curatie, zal deze nooit achterwege gelaten mogen worden. Echter, de radiofrequente thermoablatie (RFA) kan een belangrijke rol spelen ook bij de chirurgische behandeling van colorectale metastasen. Wanneer bij operatie blijkt dat resectie van alle laesies met verlies van te veel parenchym gepaard zou gaan, kan resectie van een leverhelft worden gecombineerd met RFA in de resterende leverhelft. Ook

kan sequentieel eerst een resectie met RFA worden uitgevoerd teneinde hypertrofie van de resterende lever te induceren, waarna een tweede resectie plaatsvindt waarbij de lever met de geablateerde laesies wordt verwijderd. De combinatie van beide modaliteiten kan een langetermijnoverleving geven in die gevallen, waarin in het verleden werd verwacht dat er geen curabele opties meer waren.

In onze mening zou RFA alleen als primaire behandeling moeten worden toegepast in patiënten die gezien hun co-morbiditeit niet in aanmerking komen voor een leverresectie, of wanneer blijkt dat door de lokale situatie van de laesie ten opzichte van vitale structuren leverresectie geen haalbare optie is.

Voor de toekomst is het van belang dat adjuvante therapieën worden ontwikkeld om in deze patiëntengroep de overleving nog verder te verbeteren.

In Nederland worden ieder jaar ruim 8000 nieuwe patiënten gezien met een carcinoom in colon of rectum. Bijna 50% van deze patiënten ontwikkelt op een of ander moment in het ziektebeloop een of meer levermetastasen. Bij 20% van deze patiënten is sprake van in principe curatief te behandelen levermetastasen. Dus zouden in Nederland per jaar minimaal 800 patiënten moeten worden gepresenteerd voor curatieve behandeling van levermetastasen.

Wanneer men daarbij de patiënten betreft met recidief levermetastasen, en deze groep vormt ongeveer 60% van de initieel curatief behandelde patiënten, dan zouden we in Nederland in de centra veel meer patiënten moeten zien voor de behandeling van colorectale levermetastasen. Er moet dus in Nederland een groot aantal patiënten zijn die niet voor behandeling van levermetastasen worden verwezen, mogelijk als gevolg van een onbekendheid met de huidige therapeutische mogelijkheden voor levermetastasen. Doel voor de naaste toekomst is op de eerste plaats het verbreiden van de kennis over de behandeling van levermetastasen, zodat potentieel resectabele patiënten ook de kans van een resectie krijgen aangeboden.

J.R.M. van der Sijp
Chirurgische oncologie, VUmc

T. M. van Gulik
Heelkunde, AMC

De referenties bij dit artikel kunt u opvragen bij: JRM.vanderSijp@vumc.nl.

F A R M A C O - T H E R A P I E

CCUVN: te weinig begrip apothekers

In juni heeft de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) gele kaarten uitgedeeld aan haar leden om hen te informeren over de tariefmaatregel van VWS. Het afleveren van merkloze geneesmiddelen aan patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa is niet zonder risico.

Het waarschuwingssignaal was gebaseerd op ervaringen van patiënten met generieke geneesmiddelen. Het was een schot voor de boeg voor 1 september, de datum waarop het ministerie van VWS paal en perk stelde aan de bonussen en kortingen voor apothekers. Vanaf die datum hebben patiëntenverenigingen tientallen klachten geregistreerd van mensen die van hun apotheek geen merkmedicijnen meer kregen, maar genoeg moesten nemen met goedkopere alternatieven en daarop verkeerd reageerden.

“Het is natuurlijk gek dat een maatregel die het handelen van apothekers moet corrigeren, vooral verkeerd uitpakt voor chronisch zieke patiënten”, zegt mevrouw T. Markus, woordvoerder van de CCUVN. “Er zijn mensen die zijn teruggevallen in hun oude ziektebeeld en de hele cyclus van het ziekenhuisonderzoek weer moeten ondergaan. Het kost weken voordat zij weer goed zijn ingesteld. Een maatregel die bedoeld is als bezuiniging, leidt dus tot veel persoonlijk ongemak en tot nodeloze kosten voor de gezondheidszorg.”

KLACHTEN VERZAMELEN

De aflevering van generieke geneesmiddelen zorgt steeds vaker voor problemen, zegt zestig procent van de deelnemers aan de Quick Poll op de web-

site van de NVGE. Twintig procent ervaart dat niet en twintig procent heeft geen mening. De CCUVN is nu bezig alle klachten te verzamelen om de minister duidelijk te maken dat deze maatregel vooral de patiënt dupeert. Daarmee wil de vereniging onderstrepen hoe belangrijk het is dat apothekers de voorgeschreven merkgeneesmiddelen leveren. Ook als een generiek middel de voorgeschreven werkzame stof bevat, dan nog kunnen kleine veranderingen als een andere coating tot gezondheidsproblemen leiden. De CCUVN verwacht dat de klachten, ondanks alle publiciteit, nog enige tijd zullen aanhouden. Patiënten die voor een aantal maanden medicijnen in huis hebben, weten nog niet hoe zij reageren op een generiek middel.

KNOKKEN

Apothekers hebben de plicht de voorgeschreven middelen te leveren. Dat heeft de voorzitter van de KNMP ten overvloede ook bevestigd. Apothekers geven aan de patiënten brieven mee waarin zij meedelen dat zij merkgeneesmiddelen niet meer aanschaffen, omdat die te duur zijn. Wat patiëntenverenigingen het meest stoort, is het gebrek aan begrip voor patiënten en de halfslachtige wijze van reageren. “Een mevrouw kreeg één doosje merkgeneesmiddelen mee. Die moest ze maar slikken als ze last kreeg van de generieke medicijnen. Dat is te gek voor iemand die een doos per week gebruikt. Toen haar man daarover belde, mocht hij nog een doos komen halen. Het is dieptreurig dat je als chronisch zieke zo moet knokken voor je belangen en voor elementaire voorzieningen”, zegt mevrouw Markus.

Specialisme al in 1913 geïntroduceerd

Gastro-enteroloog heet nu officieel maag-darm-leverarts

De gastro-enteroloog heet nu officieel maag-darm-leverarts. De naamswijziging van het specialisme heeft het fiat gekregen van de minister na een positief advies van de Centrale Commissie Medische Specialismen van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunde (KNMG). Het Genootschap van MDL-artsen heeft lang geijverd voor de wijziging van de naam van het specialisme. Duidelijkheid voor de patiënt is het belangrijkste voordeel.

MDL-ziekten zijn verantwoordelijk voor 13% van de sterfte, 12% van de ziekenhuisopnamen, 13% van de verpleegdagen en 8% van de contacten met de huisarts in Nederland. De ziekenhuiskosten voor MDL-ziekten staan op de vijfde plaats van alle ziekenhuiskosten en kosten voor geneesmiddelen op de derde plaats. In deze berekeningen zijn kosten verbonden aan diagnostiek en behandeling van kwaadaardige gezwellen van het maagdarmkanaal niet inbegrepen. Die staan in de kostenoverzichten onder de noemer 'nieuwvormingen', zodat de eigenlijke kosten voor MDL-ziekten nog aanzienlijk hoger zijn dan de officiële opgave. Daarmee vertegenwoordigen deze groep ziekten dan ook een factor van aanzienlijke economische betekenis.

KWALITEIT VAN LEVEN

Daarnaast dragen MDL-ziekten in sterke mate bij aan het ontstaan van invaliditeit en arbeidsongeschiktheid en met name in zeer sterke mate aan het verlies aan 'quality of life'.

Het specialisme wordt gekenmerkt door een breed scala aan aandoeningen, een breed scala aan diagnostische en therapeutische mogelijkheden en een brede en intensieve intercollegiale samenwerking. Er bestaat in het menselijk lichaam geen orgaansysteem met een groter aantal fysiologische processen, een grotere variëteit aan ziekten, een groter aantal zenuwelementen, een groter aantal hormonen, een groter aantal kwaadaardige gezwellen dan het spijsverteringssysteem.

Pas in het laatste decennium heeft het idee postgevat dat de complexiteit van diagnostiek en therapie een dusdanig breed terrein is dat hiervoor

specifiek opgeleide specialisten noodzakelijk zijn, die zich met niets anders bezighouden dan MDL-ziekten, om de kwaliteit van het medisch handelen voldoende te waarborgen. In 2003 kan worden vastgesteld dat MDL-ziekten gerekend moeten worden tot de basisspecialismen die in alle grote en middelgrote ziekenhuizen aanwezig zijn.

MDL-ARTSEN

Het specialisme werd reeds geïntroduceerd in 1913 met de oprichting van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darmartsen en bij de instelling van de SRC in 1932 ook als zodanig geregistreerd. Tot ongeveer 1980 behoorden maag-darm-leverziekten tot het werkgebied van de internist en was het aantal MDL-artsen zeer klein. In de periode 1980-2000 is een groei waar te nemen van 31 naar 165. Inmiddels telt het Genootschap van MDL-artsen ruim 200 leden en is het specialisme te vinden in 77 ziekenhuizen of vestigingen daarvan. Veruit de meeste nieuwe MDL-artsen volgen drie jaar de opleiding interne geneeskunde en specialiseren zich daarna tot maag-darm-leverarts. Oudere MDL-artsen zijn doorgaans volledig opgeleid tot internist en hebben zich daarna gericht op maag-darm-leverziekten. In de ons omringende landen wordt veelal een getal van één MDL-arts per 40.000 – 50.000 inwoners aangehouden. Voor Nederland zou dat betekenen 300 tot 400 MDL-artsen. Dit is in overeenstemming met de dichtheid van vergelijkbare specialismen als cardiologie en longziekten.

MULTIDISCIPLINAIR

Al in een zeer vroeg stadium hebben de MDL-artsen zich gerealiseerd dat hun discipline bij uitstek een vakgebied is waarin een multidisciplinaire benadering vaak noodzakelijk is voor een verantwoorde patiëntenzorg. Dat is de reden dat in 1973 de wetenschappelijke vereniging werd opengesteld voor andere specialismen en voortgezet als Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE), waarin MDL-artsen, internisten, chirurgen, kinderartsen, klinisch-pathologen, radiologen, basale wetenschappers en biologen participeren.



Paul Fockens (links) en Jeroen Kolkman (rechts): verschillen in profielen maken het vak interessanter.

MDL-specialisme blijft in ontwikkeling

“Uit streven naar meesterschap”

Het boek dat ter gelegenheid van het 80-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie verscheen, had de titel *Niet uit geestelijke armoede maar uit streven naar meesterschap*. Volgens Paul Fockens en Jeroen Kolkman, voorzitter en secretaris van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen heeft die titel nog niets aan actualiteit ingeboet.

“Het specialisme blijft zich in hoog tempo ontwikkelen en dat leidt er automatisch toe dat er bepaalde profielen ontstaan. Het vakgebied is zo breed en diep dat niemand zich meer meester op alle wapens kan noemen. De lever is bijvoorbeeld een orgaan dat diepgaande en zeer specialistische kennis vraagt. Het behoort tot het vakgebied van de MDL-arts, maar het is niet meer dan logisch dat sommige collega's zich vrijwel uitsluitend met hepatologie gaan bezighouden, zoals anderen zich specialiseren in het pancreas, de ERCP in het bijzonder, en weer anderen in motiliteit. Deze verschillen maken het vakgebied interessanter en gevarieerder. Wat we als bestuur van het Genootschap moeten doen, is zorgen dat collega's met verschillende profielen zich thuis voelen en hun belangen goed behartigd weten. Afdwingen kunnen we niets, we zullen het moeten verdienen.”

Kaderopleiding MDL voor huisartsen

Het vakgebied maag-darm-leverziekten heeft zich de laatste jaren in hoog tempo ontwikkeld. Zowel op het gebied van diagnostiek en medicamenteuze interventie als op het gebied van preventie en chirurgie. Dat eist van de huisarts frequente herziening van referentiekaders uit eerder genoten opleiding en voortdurende implementatie van die nieuwe inzichten in de dagelijkse praktijk. Bovendien worden steeds hogere eisen gesteld aan kritisch omgaan met schaarse (financiële) middelen. Selectieve verwijzing naar de tweede lijn wordt steeds belangrijker geacht. Bij met name functionele aandoeningen blijken een typisch huisartsgeneeskundige meersporbenadering en informatieoverdracht gericht op angstreductie tot effectieve klachtenvermindering te leiden. Een onevenwichtig nascholingsaanbod kan aanleiding geven tot ontoereikende kennis bij de huisarts. Signalering van lacunes en gerichte aanvulling leiden tot gezondheidswinst voor patiënten.

Een groep huisartsen (Gastro-enterologie Huisartsen Adviesgroep, kortweg GEHAG) werkt al enige jaren aan een kaderopleiding voor huisartsen in de maag-darm-leverziekten. Het is de bedoeling dat deze kaderopleiding in de loop van 2004 begint. De functie 'kaderhuisarts' is nieuw. Deze is bedacht en beschreven door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV). De functie is ontwikkeld om een impuls te geven aan de kwaliteit van zorg op een aantal belangrijke deelgebieden van de geneeskunde. Deelgebieden waarvoor kaderhuisartsen worden of zullen worden opgeleid, zijn tot nu toe astma/COPD (longziekten), palliatieve zorg (zorg voor mensen met ernstige ziekten die leiden tot de dood), diabetes mellitus (suikerziekte) en geestelijke gezondheidszorg. Ook MDL-ziekten zijn een belangrijk deelgebied. Met de kaderopleiding gastro-enterologie krijgt die functie inhoud. Het is een differentiatie binnen het huisartsenberoep en een aanvulling op de normale huisartsenopleiding. Het streven is te komen tot een landelijk dekkend netwerk van kaderhuisartsen die ook na de kaderopleiding met elkaar blijven samenwerken en overleggen. Zij vormen op die manier een groep huisartsen die zijn én blijven bijgeschoold op het gebied van maag-darm-leverziekten en die als docent en consulent op districtsniveau de



gewenste expertise kunnen leveren en bewaken. Ze zullen werkzaam zijn ten behoeve van afspraken over werkverdelingen met de specialisten ('ketenzorg' op het gebied van ziekten in het maag-lever-darmgebied) en nascholingsprojecten. Zij zorgen er ook voor dat goed met de NHG-standaarden en landelijke consensusafspraken kan worden gewerkt in eerste en tweede lijn. Daarnaast spelen zij een rol bij de logistieke advisering aan huisartsen over wetenschappelijk onderzoek vanuit universiteiten en farmaceutische industrie.

Ter verbetering van de inbedding en de financieringsmogelijkheden van deze opleiding heeft de GEHAG contact gezocht met de Maag-Lever-Darm Stichting (MLDS). Deze heeft de kaderopleiding inmiddels geadopteerd als een van de eerste speerpunten bij de ontwikkeling van het Kenniscentrum. De MLDS heeft ook de sponsoring ter hand genomen en onderwijsruimte aangeboden. Dankzij de inbedding in het Kenniscentrum kan vóór de start de inhoud van het programma van de kaderopleiding nog verder worden verbeterd. De wetenschappelijke verantwoordelijkheid wordt gedragen door het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde. Het wekken van belangstelling en de werving van huisartsen is begonnen op het NHG-congres van 14 november 2003.

Mattijs Numans
huisarts, voorzitter GEHAG

Verdere informatie te verkrijgen bij:
Julius Centrum UMC Utrecht
Dr. M. Numans
Postbus 85060
3508 AB UTRECHT

Ondervoeding onderschat Patiënt moet op de weegschaal

De weegschaal en de meetlat verdienen eerherstel in de Nederlandse huisartsenpraktijk. Minstens 12% van de patiënten in de Nederlandse ziekenhuizen blijkt ondervoed en nog eens 13% zit daar dicht tegenaan.

Vaak is het proces van ondervoed raken al begonnen lang voordat de patiënt werd opgenomen. Vooral ernstig zieke patiënten, zoals kankerpatiënten, hebben een sterk verhoogd risico op ondervoeding. Een goed gevoede patiënt heeft minder kans op complicaties en kan het ziekenhuis sneller verlaten.

Patiënten kunnen door tal van oorzaken ondervoed raken. Soms smaakt het eten niet meer of is de eetlust afgenomen door ziekte of medicatie. Ook hevige braken, diarree, huidafwijkingen als decubitus of brandwonden en verstoorde opname van voedingsstoffen in de dunne darm kunnen tot ondervoeding leiden. In het Verenigd Koninkrijk is een methode ontwikkeld waarmee gemakkelijk is vast te stellen of patiënten ondervoed zijn of dreigen te raken: de Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).



De MUST bestaat uit drie elementen:

1. Gewichtsafname in de afgelopen 3 tot 6 maanden. Minder dan 5% gewichtsverlies geeft een score van 0. Bij een gewichtsverlies van 5% tot 10% is de score 1. Is het gewichtsverlies nog groter, dan is de score 2.
2. Body Mass Index (gewicht gedeeld door lengte in het kwadraat). Is de BMI hoger dan 20, dan is de score 0. Tussen 18,5 en 20 is de score 1. Bij een BMI lager dan 18,5: score 2.
3. Acute ziekte: vrijwel geen voedselopname voor minimaal 5 dagen: score 2.

De scores worden opgeteld en gedeeld door 3. De maximale score is $2 + 2 + 2 = 6 : 3 = 2$. Bij die score is behandeling, bijvoorbeeld met drink- of sondevoeding, geboden. Bij een score van 1 of hoger moet de patiënt goed in de gaten gehouden worden. Verwijzing naar een diëtist kan helpen de patiënt weer aan het eten en zo weer in conditie te krijgen.

DIAGNOSIS AND MONITORING OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES:
RELEVANCE OF IMMUNOGENETIC,
SEROLOGICAL, MICROBIOLOGICAL
AND LABORATORY TESTS

*Ronald Karel Linskens, VU medisch centrum,
Amsterdam, 2 mei 2003*

Bij chronische ontstekingsziekten van de darm (de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) is sprake van een overdreven reactie van het afweersysteem, mogelijk op bacteriën in de darm, met als gevolg een aaneenschakeling van ontstekingsfenomenen die leiden tot de typische verschijnselen behorend bij deze ziektebeelden. Mogelijk bestaat er een verlies van tolerantie voor de normale bacteriële flora van de darm. Recent zijn verschillende varianten van het CARD 15-gen gevonden gelegen op chromosoom 16 (bij +/- 20% van de patiënten met Crohn), waardoor een door dit gen gecodeerd eiwit, dat een rol speelt bij de herkenning van en afweerreactie op bacteriën, disfunctioneert.

Dit proefschrift beschrijft de toepassing van een moleculair biologische techniek ('real-time' PCR), die het mogelijk maakt de darmflora aan de oppervlakte van de darmwand te identificeren en te kwantificeren, hetgeen conventionele tijdrovende kweken overbodig maakt. Met deze techniek kan de complexe *in vivo* samenstelling van de darmflora bij gezonden en bij patiënten met een chronische ontstekingsziekte van de darm in de toekomst nauwkeurig worden bestudeerd. Verder worden de diagnostische en de klinische waarde van immunogenetische, serologische en ontstekingsparameters bij patiënten met een chronische ontstekingsziekte van de darm onderzocht. Crohn-patiënten met een CARD15-genmutatie bleken vaker activiteit in de dunne darm en een stenoserend ziektebeloop te vertonen dan patiënten zonder deze mutatie. Het ziektegedrag van patiënten met activiteit in het colon en een positieve pANCA leek erg op die van patiënten met colitis ulcerosa. Bepaling van immunogenetische profielen kan klinisch van belang zijn, omdat dit gebruikt kan worden bij het kiezen van de beste therapeutische strategie voor verschillende patiëntengroepen. In het laatste deel van het proefschrift wordt beschreven dat met de bepaling van ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antistoffen), pANCA en agglutinerende antilichamen tegen bepaalde bacteriën binnen de groep van chronische ontstekingsziekten van de darm in de meeste gevallen colitis ulcerosa (positieve pANCA, negatieve ASCA, negatieve agglutinatietest) onderscheiden kan worden van de ziekte van Crohn (negatieve pANCA, positieve ASCA, positieve agglutinatietest). Stollingsparameters bleken, net als routinematig toegepaste ontstekingsparameters, ziekteactiviteit te kunnen vaststellen, doch geen van de testen was in staat een betrouwbare voorspelling van het ziektebeloop te geven.

CURRICULUM VITAE

Ronald Karel Linskens (1964) begon in 1993 de opleiding tot internist in het Medisch Centrum Alkmaar, welke in 1996 werd voortgezet in het VU medisch centrum en afgerond in september 1999. Aansluitend volgde hij de opleiding tot MDL-arts in het VUmc onder Stephan Meuwissen. In deze periode werd een aanvang gemaakt met wetenschappelijk onderzoek, hetgeen uiteindelijk leidde tot dit proefschrift. Sinds 1 september 2001 is Ronald Linskens werkzaam als MDL-arts in het St. Annaziekenhuis te Geldrop.

Het proefschrift is opvraagbaar via: r.linskens@st-anna.nl.

THE INTERACTION BETWEEN THE
MUCOSAL IMMUNE SYSTEM AND THE
COMMENSAL MICROFLORA OF THE
COLON

*Laurens A. van der Waaij,
Groningen, 6 oktober 2003*

In dit proefschrift wordt ingegaan op de wisselwerking tussen het afweersysteem van de darm en de darmflora. Er werd onderzoek gedaan bij gezonde mensen en bij patiënten met een chronische darmontsteking (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa). Daarbij zijn verschillende nieuwe onderzoeksmethoden ontwikkeld.

In de eerste plaats een methode waarmee de aanwezigheid van antilichamen op darmbacteriën (in de ontlasting) kan worden bepaald. Vervolgens werd de samenstelling van de antilichamen die aan de bacteriën hechten, geanalyseerd.

Daaruit blijkt dat bij gezonde mensen IgA-antilichamen aan ongeveer de helft van de aanwezige bacteriën hechten. Bij personen met een actieve chronische ontsteking is het percentage met IgM en IgG gecoate bacteriën extra verhoogd. Als de patiënten langdurig in remissie zijn, is hun antilichaampatroon vergelijkbaar met dat van gezonde personen. Al eerder was bekend, dat bij IBD-patiënten met name de IgG en IgM producerende plasmacellen in de darm sterk toegenomen zijn.

Met behulp van een tweede nieuwe methode maakt Van der Waaij darmbacteriën zichtbaar in darmbiopten van gezonde mensen. Hij constateert dat darmbacteriën alleen aanwezig zijn op de slijmlaag die de darm bedekt en daardoor geen contact maken met de onderliggende cellen. Ook dit zou een darmontsteking bij gezonde mensen kunnen helpen voorkomen.

Van der Waaij benadrukt dat het in feite een wonder is dat een normale dikke darm gezond blijft. Zelfs bij wondvorming (zoals bij een biopsie) ontstaat geen ontsteking. Volgens Van der Waaij spelen hierbij diverse barrières een rol, zoals het immuunsysteem, de slijmlaag en de epitheelcellen. Zijn hypothese is dat meerdere van deze barrières verstoord raken vóórdat iemand IBD krijgt. De samenstelling van de bacteriepopulatie speelt hierbij een ondergeschikte rol; uitgangspunt is dat niet één soort bacterie de ziekte veroorzaakt.

Van der Waaij geeft aan dat nog zal moeten blijken of zijn onderzoeksmethode geschikt is voor de diagnostiek van IBD. Eerst zal de specificiteit en sensitiviteit van de methode nader moeten worden aangetoond.

CURRICULUM VITAE

Laurens van der Waaij (Voorburg, 1965) studeerde geneeskunde in Groningen. Hij verrichtte zijn promotieonderzoek bij de afdelingen MDL en medische microbiologie. Het onderzoek is voor een klein deel gefinancierd door de Nederlandse Maag-Lever-Darm Stichting. Promotores zijn prof. dr. Peter Jansen en prof. dr. F. Kroese. Van der Waaij is MDL-arts in het Martini Ziekenhuis te Groningen.

UEGW 2003 in Madrid

Van 1 tot 5 november werd in Madrid de elfde UEGW gehouden. Een korte impressie.

Travis en Rutgeerts meldden een aantal wetenswaardigheden over IBD. Om de bijwerkingen van CsA te miniseren, dienen we vroeg (lees: enkele dagen) te starten, vroeg te stoppen en bij succes op CsA i.v. dit middel niet p.o. te geven, maar over te gaan op azathioprine. CsA 2 mg/kg/dag blijkt even effectief als 4 mg/kg/dag.

Wat betreft het gebruik van thiopurines:

- 28% wordt gestopt in verband met bijwerkingen;
- geen verhoogd risico op maligniteit of maligne lymfomen;
- bij gebruik van thioguanine (Lanvis©) is er geen correlatie tussen 6TG en bijwerkingen, respectievelijk effectiviteit;
- Aza tot 4 jaar geven zowel bij M., Crohn als CU (evt. eerder dosis terugbrengen tot 100 mg/dag).

Om bijwerkingen van anti-TNF terug te dringen, geniet bij toename van klachten continue therapie de voorkeur boven *on demand*-toediening.

Opmerkelijk was de uitkomst van een studie over de kans op *flare-up* van IBD bij gebruik van pijnstillers. In de gepresenteerde studie bleek, dat die kans hoger lag bij gebruik van paracetamol dan bij gebruik van NSAID's!

Bij de behandeling van portale hypertensie werd het volgende geadviseerd:

- bètablokkers gelijk starten bij constatering van varices en levenslang continueren;
- wedgedrukken meten (tussen portale systeem en VCI);
- ab-profylaxe bij (iedere) behandeling van oes. varices;
- erythromycine 250 mg iv vóór aanvang scopie bij bloedingen om maagontleding te bevorderen en zo beter zicht te verkrijgen (zie ook de richtlijn 'bovenste tractus-digestivusbloeding' van de NIV en het Genootschap).

De Barrett-werkgroep onder leiding van Guido Tytgat leerde, dat het Barrett-segment een nauwkeuriger omschrijving verdient. De proximale grens van de mucosa-plooien is de meest praktische indicator van de gastro-oesofageale junctie (GEJ). Noem het aantal centimeters vanaf GEJ tot

aan het circumferentieel (C) aanwezige Barrett-slijmvlies evenals de afstand van de meest proximale uitloper (T) van het Barrett-slijmvlies tot aan de GEJ en zie daar: we hebben een nauwkeurige C(cm)/T(cm)-ratio.

In het kader van de Barrett-surveillance is het advies om in de eerste plaats de beste videoscoop te gebruiken, minder *at random* biopsies te nemen, maar meer op suspect slijmvlies te focussen (bijvoorbeeld door te sprayen met indigokarmijn) en de bovengenoemde circumferentiële Barrett-zone ook in retroflexie te bekijken.

Fockens en Devière moesten het opnemen tegen een strijdlustige Heidelbergse chirurg als het gaat om de diagnostiek en behandeling van IPMT (intraductal papillary mucinous tumors) van de pancreas. De boodschap die onze oosterbuurman gaf, was de volgende: laat je speeltjes van EUS en intraductale US, evenals ERCP met endoscopische pancreaticografie maar in de kast, want al die patiënten moeten toch geopereerd worden. Verwijs dus én eerder én naar een in pancreaschirurgie gespecialiseerd centrum.

In een sessie over behandeling van levermetastasen werd echter een chirurg door een interventieradioloog uitgedaagd om niet eindeloos metastasectomieën te verrichten, maar de RFA (radiofrequente ablatie)-techniek in een vergelijkende studie een kans te geven. De radioloog durfde die uitdaging te doen naar aanleiding van haar gunstige resultaten wat betreft de overleving in de door haar gepresenteerde studie.

GORD

André Smout meldde dat zure reflux een slechte voorspellende waarde heeft als het gaat om oeso-

fagitis. De sensitiviteit en specificiteit van de PPI-test bij GORD zijn laag. Hoewel vele studies aangeven dat het niet nodig zou zijn om voorafgaand aan antirefluxchirurgie manometrie van de oesofagus te verrichten, noemde hij toch voorbeelden waarbij het postoperatief goed mis ging wegens motoriekstoornissen. Hij bepleitte daarom om preoperatief oesofagusmanometrie te verrichten teneinde achalasia en andere motoriekstoornissen uit te sluiten. Om correcte pH-metrie te verrichten, dient vooraf de lokalisatie van de LES te worden bepaald. Indicaties voor pH-metrie zijn: 1. twijfel over de diagnose GORD; 2. NCCP; en 3. voorafgaand aan anti-refluxchirurgie.

Ernst Kuipers ging in op de relatie tussen GORD en Hp. Bij Hp- en CagA-positiviteit is de kans op GORD lager dan wanneer deze factoren niet aanwezig zijn. De kans op de ontwikkeling van maagcarcinoom is toegenomen indien er sprake is van Hp-infectie buiten de cardia; verrassend genoeg in tegenstelling tot Hp-infectie van het cardiagebied. Hp-eradicatie beïnvloedt de mate van GORD niet of nauwelijks. Alleen tijdens de eerste weken van therapie zijn PPI's effectiever bij Hp-positiviteit. Door langdurige PPI-behandeling stijgt de pH met atrofische corpusgastritis tot gevolg. Om het hieraan gekoppelde verhoogde risico op kanker te reduceren, wordt Hp-eradicatie aanbevolen in geval van onderhoudstherapie PPI.

Melvin Samson meldde dat naast omgevingsfactoren ook genetische factoren een rol spelen bij GORD.

Jan Uil, MDL-arts
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

N I E U W S

Dikkedarmkanker centraal in komende MLDS-campagne

In de jaarlijkse campagne van de Maag Lever Darm Stichting staat volgend jaar dikkedarmkanker centraal. Volgens directeur Hans Vroom zal preventie een belangrijke plaats krijgen in de campagne. Welke andere aspecten aan bod komen, is nog onderwerp van overleg met de betrokken arts-organisaties. De campagne wordt gevoerd in het voorjaar van 2004. De jaarlijkse collecteweek is de derde week van juni. Vroom: "Een deel van de opbrengst van de collecte zullen we ook specifiek bestemmen voor onderzoek naar dikkedarmkanker."

Voor aankondiging Highlights of Gastroenterology

Volgend jaar, in 2004, zal voor de negentiende keer het congres *Highlights of Gastroenterology* plaatsvinden, en wel van 15 t/m 18 april. De definitieve locatie wordt in de loop van de maand december 2003 bekendgemaakt. Zoals gebruikelijk vormt het wetenschappelijke programma een afspiegeling van het actuele onderzoek op MDL-gebied, met nadruk op de directe toepasbaarheid voor de klinische praktijk.

Taakverdeling

Steeds belangrijker rol voor verpleegkundigen

In het Medisch Centrum Alkmaar heeft het paramedisch personeel een aantal taken overgenomen van de MDL-artsen. “De schaal is nog bescheiden”, zegt MDL-arts Hans Tuynman, die andere ziekenhuizen aanraadt om ervaren verpleegkundigen meer zelfstandige taken te geven. In het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch hebben IBD-verpleegkundigen sinds anderhalf jaar een eigen spreekuur voor patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. De resultaten zijn zo goed dat overal in het land vergelijkbare initiatieven op gang komen.

TAKENPAKKET

Het MDL-team in het MCA, bestaande uit Willem Moolenaar, Arnoud van Oijen en Hans Tuynman, steekt veel energie in het opleiden en coachen van de betrokken endoscopieverpleegkundigen. Na een lange voorbereidingsperiode hebben Ria Haakman en Wilma Kok nu hun eigen endoscopieprogramma, waarin zij zelfstandig coloscopieën uitvoeren. Selectie vooraf vindt plaats door de MDL-arts. Het gaat vooral om coloscopieën voor screening en surveillance. De verpleegkundigen ontvangen de patiënt, voeren het onderzoek uit, houden het eindgesprek en maken het verslag. Ze begeleiden elkaar bij de scopie. De MDL-arts komt alleen in beeld als er toch een afwijking wordt geconstateerd of coaching nodig is. Uiteraard is de arts eindverantwoordelijk.

Ook zijn er verpleegkundigen opgeleid voor het doen van mano- en pH-metrieën van de slokdarm. Naast de beoordeling van de resultaten door de MDL-arts maken de verpleegkundigen zelf een verslag van hun bevindingen.

Niet alleen de endoscopieverpleegkundigen hebben zelfstandige taken. Op de dagafdeling instrueren verpleegkundigen patiënten met hepatitis C en B voor het zichzelf injecteren met interferon. Daarnaast worden deze patiënten op de MDL-polikliniek begeleid door een daartoe opgeleide assistente, zeker als zij in trialverband worden behandeld. Deze assistente monitort de behandeling en kan op basis van vaste richtlijnen de dosering zo nodig aanpassen.

Ook is er extra verpleegkundige zorg voor Crohnpatiënten die behandeld worden met methotrexaat en Remicade. Een patiënt die zich

moet gaan injecteren met methotrexaat, leert dat van de dagverpleegkundige. Voor zover bekend zijn de patiënten positief. De huisarts heeft meestal geen contact met de endoscopieverpleegkundige. De verwijzing verloopt via een gestructureerd faxformulier.

CERTIFICERING

Het MCA kon dankzij zijn omvang, het geringe verloop onder verpleegkundigen en hun reeds ruime ervaring in assistentie bij het uitvoeren van scopieën de nieuwe werkwijze vrij gemakkelijk invoeren. De MDL-artsen konden zich op opleiding en begeleiding concentreren, doordat het Bureau Centrale Taken van het ziekenhuis de organisatorische en juridische aspecten (waaronder inschaling van de functie) voor zijn rekening nam. Hans Tuynman: “Zodra meer ziekenhuizen endoscopieverpleegkundigen gaan inzetten voor zelfstandig onderzoek of patiëntenbegeleiding, volgt ook een landelijke structuur voor opleiding en certificering. Dan zal er bijvoorbeeld ook dui-



Endoscopieverpleegkundigen Wilma Kok (l) en Ria Haakman van het MCA Alkmaar.

delijkheid komen over de afbakening van taken voor de ‘verpleegkundig endoscopisten’ en de ‘nurse practitioner MDL-ziekten’.

BEVOLKINGSONDERZOEK

Effect op de wachtlijsten heeft de werkwijze nog niet. Daarvoor zijn de ontwikkelingen te recent en de schaal te beperkt. Tuynman benadrukt dat dit wel de bedoeling is. “Zeker als Nederland overgaat op bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker. Verpleegkundig endoscopisten zijn dan onontbeerlijk om alle benodigde endoscopieonderzoeken te verrichten. Alleen met de beperkte capaciteit aan MDL-artsen lukt het niet.”

IBD-SPREEKUR

Een heel ander initiatief is het IBD-spreekuur in Den Bosch. De verpleegkundigen Ineke Kappé, Irma Roelofs en Nancy van Delst houden dat wekelijks op de polikliniek. Het idee kreeg vorm tijdens gesprekken over een beleidsplan voor de MDL-afdeling. Kappé: “De MDL-artsen Henk Festen, Ivo van Munster en Theo van Ditzhuijsen hadden behoefte aan ondersteuning bij hun voorlichtende taak aan patiënten met een chronische darmziekte. Deze patiënten hebben veel vragen, zo bleek ook uit een enquête die we hebben gehouden. Ze willen informatie over de ziekte zelf, over de medicijnen die ze moeten gebruiken, over voeding, over sport, zwangerschap en ga zo maar door. We kijken ook naar wat er in de thuis-situatie nodig is. Voor voedingsadvies kunnen we doorverwijzen naar een diëtiste. Daarnaast hebben sommige patiënten psycho-sociale begeleiding nodig, die bieden wij.”

Een werkgroep van de afdeling bracht een bezoek aan Cambridge, waar verpleegkundigen al langer een IBD-spreekuur houden. “Daar hebben we veel geleerd en veel informatie meegekregen die vervolgens is vertaald naar de Nederlandse situatie. We hebben protocollen ontwikkeld voor het geven van informatie en aanvullende opleidingen gedaan. Je kunt zeggen dat we nu negen van de tien patiënten spreken die de diagnose IBD te horen hebben gekregen. Patiënten die de ziekte al langer hebben, komen gemiddeld één tot drie keer per jaar op ons spreekuur, vaak als er sprake is van een verandering in hun leven, zoals bijvoorbeeld zwangerschap. Patiënten die psycho-sociale begeleiding nodig hebben, zien we vaker.”