

ijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

MAGMA

Bevolkingsonderzoek
dikkedarmkanker
komt op gang

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 patientenorganisaties. 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 HOOFFDORP 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 en voor de dynamiek van het vakgebied maag-darmleverziekten.

MDL - TRANSFERS

Gerrit Griffioen LUMC is sinds 1980 MDL-arts, een vermelding waard. In een aantal plaatsen met MDL-vacatures lijken de gesprekken gestrand op verzoeken aan solliciterende MDL-artsen, de assistenten van vandaag, om interne diensten te doen. Ondanks de goede bedoelingen van het

Convenant blijkt dat er struikelblokken tussen de interne en de MDL blijven. Martin Houben stapt over naar de MDL-groep Haga (Leyenburg/Rode Kruis) in Den Haag. Abha Bhalla (EMCU) treedt als 4^e MDL-arts toe, er komt een vacature voor een 5c MDL-arts. Ton Naber, die meer dan 20 jaar in het St. Radboud op de MDL heeft gewerkt, start per 1 mei 2005 in Hilversum, combinatie Gooi-Noord, met als MDL-collegae Cyriel Ponsioen en Paul Kingma. Jan Sindram uit Zwolle (ziekenhuis-directeur Isala tot eind 2002 en daarvoor tot 1997 internist in Alkmaar) is als 2^e MDL-arts begonnen in Hoogeveen. Bas van Tuyl uit Nieuwegein start als 4e MDL-arts in het Diakonessenhuis in Utrecht. Almere krijgt Rosalie Mallant-Hent (VUMC) als 3^e MDL-arts. Almere groeit naar 200.000 inwoners, nummer 4 en 5 komen er wel. Jan van Hattum is na een lange levercarriere (UMCU) gestart als 1e MDL-arts in Gorinchem.

De beoogde kandidaat voor Helmond, Annemarie Wensing (AZM), komt. Hier werken verder nog 8 internisten, waarvan er 4 blijven scopieren. Het Maxima Medisch Centrum slaat een enorme slag. Jan Willem Straathof (LUMC) en Jan Kamphuis (AZM) starten er als 5e en 6e MDL-arts. In Apeldoorn is de beoogde 3e MDL-arts binnen twee maanden vertrokken. In het Canisius Ziekenhuis werken slechts 2,4 fte's MDL; hulp wordt geboden door collega Van Gorp, ex-internist Geldrop. Hier scopieren verder 5 internisten. De wachttijd voor coloscopie is opgelopen tot 3-4 maanden, Arnhem merkt dit. Extra fte's MDL lijken gewenst.

Dit jaar wordt Solko Schalm 65 jaar en wordt een levertijdperk afgesloten, een advertentie volgt. Sjoerd Rave stopt als MDL-arts, Sunje Schlotzhauer blijft in ieder geval nog een jaar extra in Rotterdam op de hepatologie. Tom Moreels uit Antwerpen werkt een jaar in het EMC. Tom, Sunje en Rob de Knecht nemen nu alle abdominale echo's voor hun rekening; een trend is gezet. Enschede lijkt nu toch richting 6e MDL-arts te gaan; hier scopieert een internist. Het Groene Hart in Gouda vraagt een 2^e MDL-arts, hier scopieren 5 internisten. Het Franciscus in Rotterdam vraagt een halve fte ter substitutie van een halve internist. Capelle doet een nieuwe poging voor een 3^e MDL-arts. Apeldoorn en Maastricht beraden zich over de toekomst van de MDL. Almelo/Hengelo zoekt op korte termijn een 3^e en 4^e MDL-arts. Het Rijnland Ziekenhuis in Leiderdorp zoekt een 2^e MDL-arts. Leeuwarden heeft een vergunning gekregen voor een 5^eMDL-arts

Dit jaar studeren 15 MDL-artsen af; 10 hebben al een baan. In 2006 stroomt het bijna over met 25 nieuwe MDL-artsen. Een leverstage of iets anders ter profilering zal meerwaarde krijgen; de beperking van de donkere kamer wordt herkend. Sluimerende vacatures zullen worden opgevuld. In 2007 volgen 18 MDL-artsen, in 2008 13 MDL-artsen, in 2009 10 MDL-artsen; deze dip komt door de 2+4-opleiding. Tot 2010 gaan 22 MDL-artsen met pensioen; over het aantal te pensioneren scopierende internisten weten we niets. Dit betekent dat de MDL-markt 20% qua fte's moet groeien of substitueren. Dit jaar stoppen 3 MDL-artsen hun praktijk. Hoeveel fte's vrijkomen door VUT/ziekte/sterfte, weten we niet. Het aantal praktiserende MDL-artsen is toegenomen tot 226, waarvan er 218 lid zijn van ons Genootschap. C.M.

Bijdragen welkom

De redactie van MAGMA stelt bijzonder veel prijs op bijdragen van een ieder die geïnteresseerd is in maag-darmleverziekten. 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 gaan screenen

Consensus bereiken over de invoering van bevolkingsonderzoek op colorectaal carcinoom. Dat was het doel van de bijeenkomst die ZonMW op verzoek van het Ministerie van VWS in het eerste weekend van februari in Zwolle organiseerde. Voor deze bijeenkomst waren alle betrokken partijen uitgenodigd. Ook organisaties uit andere Europese landen namen deel. Vooraf hadden de organisatoren een duidelijke lijn neergezet, waarlangs consensus bereikt diende te worden. Zo was als uitgangspunt genomen dat er in Nederland binnen twee tot drie jaar begonnen zou worden met bevolkingsonderzoek met behulp van het testen van ontlasting op occult bloed (FOBT). Over dit uitgangspunt mocht niet worden gediscussieerd. Ook was van tevoren gesteld dat een eenmaal ingevoerd programma 'robuust' diende te zijn, waarmee bedoeld werd dat het gedurende tien jaar onveranderd in stand kon blijven. Gelukkig werd dit laatste punt al snel wat genuanceerd.

De bijeenkomst was dus meer gericht op de gevolgen van het starten van FOBT-bevolkingsonderzoek dan op iets anders. Voor ons als MDLartsen zijn die gevolgen natuurlijk groot. Wanneer we op deze manier starten, zullen er tussen de 15.000 en 50.000 coloscopieën per jaar extra gedaan moeten worden, afhankelijk van nader te maken keuzen zoals de te screenen leeftijdsgroep. Kunnen die extra scopieën er gewoon bij? Daar heb ik mijn twijfels over. Immers het gaat hier om gezonde mensen die door bevolkingsonderzoek acuut ernstig ongerust zijn geworden. Een wachttijd van meer dan twee weken om de echt-positieven van de (vele) vals-positieven te onderscheiden, lijkt dan ook niet acceptabel. Wat gebeurt er dan met de wachttijd voor de 'gewone' scopieën, dat wil zeggen de scopieën bij mensen die al patient zijn? Professor Bob Steele uit Dundee, Schotland, liet zien dat in hun proefproject de wachttijd fors was opgelopen. Er lijkt dus capaciteit (met onbetwiste kwaliteit) bij te moeten komen.

Voor ons, MDL-artsen, is dit het moment om te laten zien hoe goed we werkelijk zijn. We moeten op korte termijn laten zien dat in onze ziekenhuizen het gemiddelde coecum-intubatiepercentage intubatiepercentage boven de 90% ligt. Dat zal nog niet overal zo zijn en daarom hebben we een klein aantal trainingscentra nodig waar mensen naartoe kunnen om hun techniek bij te spijkeren. In diezelfde centra kunnen extra verpleegkundigendoscopisten worden opgeleid. Zij lijken bij uitstek geschikt om een select gedeelte van het extra werk te doen. Zelfstandig maar zo mogelijk met een MDL-arts in de buurt. Want wanneer we met FOBT gaan screenen, dan zal ongeveer 40% van de patienten die voor coloscopie komen, een grote poliep dan wel een carcinoom hebben.

Dit is mijn laatste Periscoop na bijna vier jaar uw voorzitter te zijn geweest. Bij de volgende ledenvergadering zal ik mijn voorzittershamer neerleggen en weer in de zaal plaatsnemen. We hebben in die vier jaar met een grote groep mensen hard gewerkt aan het verder op de kaart zetten van de MDL-ziekten in Nederland. En met succes! Na het bereiken van een convenant met de internisten (wat weer eens moet worden bijgesteld), zijn we langzaam van reactief naar proactief besturen overgegaan. Er is samen met het NIVEL een behoefteeraming gedaan, de opleiding is omgevormd van een 3-3 naar 2-4-model (2 jaar interne geneeskunde en 4 jaar MDL-ziekten) en door het capaciteitsorgaan werd ons de noodzakelijke groei ook gegund. Op korte termijn zullen de NVGE en NGMDL versmelten in een nieuwe structuur, waarbij de MDL-artsen aan het roer van de wetenschappelijke vereniging staan en de MDLdagen in Veldhoven door alle groepen met een MDL-hart samen georganiseerd gaan worden (chirurgen, internisten, kinderartsen, basale onderzoekers en MDL-artsen). Zoals altijd is er weliswaar veel bereikt, maar is er nog veel meer te doen. De maag-darm-leverarts heeft een prachtig vak met vele uitdagingen in de toekomst. De patiënten met MDL-ziekten kunnen zich verheugen in een ambitieuze groep MDL-artsen die bruisen van ideeën en activiteit.

Was getekend,
Paul Fockens
-voorzitter-

Symposium secundaire preventie tumoren maagdarmkanaal

"De beste methode moet zich ontwikkelen in de praktijk"

OP 24 FEBRUARI 2005 HIELD HET MEDISCH CENTRUM VAN DE VU (VUMC) EEN SYMPOSIUM OVER DE SECUNDAIRE PREVENTIE VAN TUMOREN VAN HET MAAGDARMKANAAL, MET DE NADRUK OP DIKKEDARMKANKER. DEZE AANDOENING VEROORZAAKT MEER DAN 25% VAN ALLE KANKERSTERFTE. DE ORGANISATOREN WAREN PROF. DR. G.A. MEIJER, PROF. DR. C.J. MULDER EN PROF. DR. H.M. PINEDO. CENTRAAL IN HET OCHTENDPROGRAMMA STONDEN DE SCREENINGSTECHNIEKEN DIE BINNENKORT HUN OPWACHTING MAKEN IN DE KLINIEK. HET MIDDAGPROGRAMMA BELICHTTE DE LOGISTIEKE EN OPERATIONELE ASPECTEN VAN SCREENING. DAARBIJ GAAT HET OM ZAKEN ALS PATIENTEN- EN RESULTAATADMINISTRATIE, KOSTENEFFECTIVITEIT, OPEN ACCESS-SCREENING, PUBLIEK-PRIVATE INITIATIEVEN EN DE ROL VAN DE OVERHEID.

Alle screeningsmethoden die reeds worden toegepast of in ontwikkeling zijn, hebben hun voor- en nadelen. FOBT ('Faeces Occult Bloed Test') is een eenvoudige, niet invasieve test die elke een tot twee jaar moet worden herhaald. Het grootste probleem van deze test betreft de sensitiviteit en specificiteit. Een relatief groot aantal adenomen (het voorstadium van dikkedarmkanker) en dikkedarmtumoren wordt gemist, terwijl aan de andere kant ook veel foutpositieve testuitslagen voorkomen. In een artikel van de New England Journal (december 2004) staat te lezen dat in een grote studie met meer dan 5000 deelnemers bij 400 mensen dikkedarmkanker of een voorloper werd geconstateerd. De FOBT was bij slechts een vijfde deel van deze 400 patiënten positief.

GROTERE TREFZEKERHEID

Een veel grotere trefzekerheid dan FOBT kent de screening op basis van colonoscopie. Een negatieve colonoscopie duidt op minstens tien jaar vrijwaring van carcinomen. Deze techniek wordt op dit moment beschouwd als de gouden standaard. Maar ook aan deze vorm van onderzoek kleven nadelen. Ze gaat gepaard met ongemak voor de onderzochte personen en geeft een kleine kans op complicaties. Bij 1 a 2% kunnen bloedingen optreden. Dit risico is niet bevorderlijk voor de acceptatie van de test onder de bevolking. Daarbij komt dat overbehandeling dreigt, omdat slechts 5% van de gesignaleerde adenomen ooit kwaadaardig wordt. Aan de beperkte capaciteit voor het verrichten van colonoscopieën komt op den duur waarschijnlijk een eind. Half januari heeft het Universitair Medisch Centrum in Utrecht de eerste nurse-endoscopist afgeleverd. Deze verpleegkundige kan in een dagdeel acht beperkte sigmoidoscopieën uitvoeren. De komst van meer nurse-endoscopisten zal de capaciteit vergroten en bijdragen aan beheersing van de kosten. Virtuele colonoscopie met een CT-scan kent een hoge sensitiviteit en specificiteit voor adenomen groter dan 1 cm, maar voor kleine afwijkingen of zogenoemde vlakke adenomen is de gevoeligheid lager.

Enkele universitaire onderzoeksinstituten, zoals in Leiden, Maastricht en Amsterdam, werken aan de ontwikkeling van DNA-analyse van faeces of bloed. Het VUmc bijvoorbeeld onderzoekt veranderingen op chromosoom 8, 13 en 20 als markers voor carcinomen. Voordat deze vorm van analyse geschikt is voor toepassing bij grootschalig bevolkingsonderzoek, zijn we jaren verder. Dat geldt nog sterker voor analysemethoden op basis van proteomics: de studie naar de structuur en werking van eiwitten.

ONTWIKKELING IN DE PRAKTIJK

In zijn inleiding op het symposium van 24 februari stelde prof. G.A. Meijer dat de beste standaardmethode zich in de praktijk moet ontwikkelen. "Uiteindelijk zal het waarschijnlijk uitdraaien op een combinatie van biologische testen en beeldvormende technieken. We hebben het dan over respectievelijk geavanceerd faeces- of bloedonderzoek en over colonoscopie. Bij de voortgang van de technische mogelijkheden zal steeds via slimme besliskundige strategieën de beste combinatie worden gekozen. Het opschalen van de tests kan gebeuren op basis van redelijk objectieve criteria. Uitgangspunt is immers de positieve en negatieve voorspellende waarde van de tests en die hangt af van hun sensitiviteit en specificiteit in combinatie met de prevalentie van de afwijking in de onderzochte populatie. En natuurlijk spelen factoren mee als de belasting voor de client en de kosten van het screeningsonderzoek. Het doel op korte termijn is het realiseren van de 20% reductie van sterfgevallen die FOBT mogelijk maakt. We hebben het dan over circa 750 mensenlevens per jaar, en dat is in feite nu al haalbaar. Op middellange termijn moeten we zo snel mogelijk de resterende 80% aanpakken."

Screening op dikkedarmkanker

Als het niet perfect kan, dan doen we het

simpel

SINDS HET NVGE-CONGRES VAN SEPTEMBER 2003 OVER SCREENING OP DIKKEDARMKANKER IS VEEL GEBEURD. DE CONCLUSIE TOEN WAS DAT INVOERING VAN GROOTSCHALIG BEVOLKINGSONDERZOEK NOODZAKELIJK IS, ALLEEN DE EENSGEZINDHEID OVER DE MANIER WAAROP ONTBRAK. SINDSDIEN IS HET BESEF GEGROEID DAT MEN ZICH BETER EERST KAN RICHTEN OP HET HAALBARE EN PAS DAN OP HET IDEALE. HET EERSTE PROEFPROJECT GAAT DIT JAAR VAN START.

Dat eerste screeningsproject is van dr. Joep Bartelsman (Academisch Medisch Centrum, Amsterdam) en dr. Robert Laheij (Universitair Medisch Centrum, Nijmegen). Zij kregen in de laatste week van 2004 een subsidie van 750.000 euro toegewezen door ZonMW. Deze instantie beoordeelt namens het Ministerie van VWS de subsidieaanvragen in de zorg. In het kader van het onderzoek zullen 20.000 mensen in de leeftijdsgroep 50-74 jaar worden opgeroepen voor een 'Faeces Occult Bloed Test' (FOBT). Als sprake is van (voorlopers van een) coloncarcinoom, kan dat bij de FOBT blijken uit spootjes bloed in de ontlasting. "Dat de pilot doorgaat, is zeker. We wachten alleen nog op de formele toestemming van het Ministerie van VWS", aldus Robert Laheij. "Maar ik verwacht zeker dat we later dit jaar aan de slag kunnen. Dat is ook wel nodig, want de subsidieverstrekker stelt als voorwaarde dat we binnen twee jaar de resultaten op tafel leggen. Onze bevindingen zullen mede bepalen welke vorm de landelijke screening krijgt. De start daarvan is gepland voor 2007."

Een tweede screeningsproject volop in voorbereiding is dat van prof. dr. Ernst Kuipers van het Erasmus MC in Rotterdam. Hij wil in Zuidwest- Nederland alle inwoners vanaf 50 jaar oproepen voor een onderzoek op basis van colonoscopie. "Vanaf 2006 hopen we van start te gaan om op termijn 50.000 mensen te kunnen oproepen", aldus Kuipers. "We werken nu aan een businessplan samen met partners als het Integraal Kankercentrum Rotterdam."

PRAKTISCHE AANPAK

Het Amsterdams/Nijmeegse en het Rotterdamse project zijn gebaseerd op twee totaal verschillende screeningsmethoden. Het onderzoek naar bloed in faeces (FOBT) is de minst betrouwbare van de twee. In 40 tot 60 procent van de gevallen zit de uitslag er positief of negatief naast. Dat kan leiden tot onzekerheid bij de patient. Tegen deze gebrekkige sensitiviteit van FOBT staat dat deze test wel de enige methode is waarvan de effectiviteit bij screening wetenschappelijk is vastgesteld. Bij invoering op landelijke schaal kan FOBT-screening jaarlijks circa 750 overlijdensgevallen schelen. Bovendien is de test voor de cliënten minder belastend dan onderzoek op basis van colonoscopie.

Met de subsidieverstrekking aan het project van Bartelsman en Laheij nam ZonMW een voorschot op de besluiten die 4 en 5 februari 2005 zijn genomen tijdens een zogenoemde consensusbijeenkomst, georganiseerd door datzelfde ZonMW en het KWF. Daaraan namen meer dan honderd vertegenwoordigers van de betrokken partijen deel, van MDL-artsen tot zorgverzekeraars. De consensus die men bereikte, komt erop neer dat inmiddels voldoende

bekend is over het natuurlijk beloop van dikkedarmkanker. Er zijn adequate behandelingsopties beschikbaar en het nut van screening is groter dan de risico's. De vraag is dan ook niet langer of de bevolking moet worden gescreend, maar hoe dat moet gebeuren. Wachten op de ideale methode, waarschijnlijk met behulp van genetische markers in de ontlasting, is onwenselijk. Het kan jaren duren voordat de effectiviteit van nieuwe testen is bewezen, terwijl nu al vaststaat dat ten minste een bestaande test, de FOBT, de sterfte als gevolg van dikkedarmkanker kan verminderen. FOBT is niet perfect, maar biedt de mogelijkheid logistieke en operationele aspecten te testen. Simpel beginnen en gaandeweg zoeken naar de beste aanpak, dat is de insteek. Gezien de snelle ontwikkeling van de testen is het belangrijk dat nieuwe technieken tijdig kunnen worden geëvalueerd en snel kunnen worden ingevoerd.

REGIONALE PROEFCENTRA

Dat testen en invoeren van nieuwe technieken moet gebeuren via regionale proefcentra. De inrichting van dergelijke centra is een aanpak die wordt bepleit in het rapport Vroege opsporing van dikkedarmkanker; Minder sterfte door bevolkingsonderzoek. Dit rapport is opgesteld door de werkgroep 'Screening op Dikkedarmkanker' van de Signaleringscommissie Kanker (SCK) van KWF Kankerbestrijding. Het rapport is op 5 oktober 2004 overhandigd aan de Vaste-Kamercommissie Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De werkgroep is van mening dat effectieve invoering van bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker niet mogelijk is binnen de huidige kanalen van de gezondheidszorg. Centrale regie door de rijksoverheid is nodig voor de organisatie en de latere uitbouw van de screening tot een landelijk dekkend bevolkingsonderzoek. Als de rijksoverheid niet het voortouw neemt, zal dat leiden tot een sterke toename van 'opportunistische screening'. Mensen nemen dan zelf het initiatief voor een test waarbij ze gebruikmaken van de reguliere zorg, die daardoor verder wordt overbelast. Om dat te voorkomen kan de screening het best plaatsvinden in aparte centra met eigen personeel en eigen middelen. Navraag bij het Ministerie van VWS leert dat de minister naar verwachting dit voorjaar zijn officiële standpunt over screening van dikkedarmkanker naar buiten zal brengen.

Genetische predispositie voor dikkedarmkanker en de rol van de macrofaag

BEVOLKINGSONDERZOEK NAAR DIKKEDARMKANKER STAAT MOMENTEEL VOLOP IN DE AANDACHT. NAAR VERWACHTING KAN DE MORTALITEIT AAN DARMKANKER AANZIENLIJK WORDEN GEREDUCEERD DOOR COLONTUMOREN IN EEN VROEG STADIUM VAN ONTWIKKELING TE DETECTEREN. DE KANS OP HET ONTSTAAN VAN DIKKEDARMKANKER WORDT BEINVLOED DOOR EEN COMBINATIE VAN ERFELIJKE FACTOREN (GENETISCHE PREDISPOSITIE) EN OMGEVINGSFACTOREN (DIEET, LICHAAMSBEWEGING ET CETERA).

De invloed van erfelijke factoren op familiale vormen van darmkanker, zoals familiale adenomateuze polypose (FAP) en hereditair nonpolyposis colorectaal carcinoom (HNPCC), is evident. Mensen met deze aandoeningen zijn drager van een relatief zeldzame variant van een bepaald gen, waardoor de eerste stap in het multi-stapsproces van tumorontwikkeling reeds voor

de geboorte is gezet. Ze hebben dan ook een sterk verhoogde kans van wel 60 tot 100% om coloncarcinoom te ontwikkelen ('hoge penetrantie'). Naar schatting speelt familiale aanleg voor dikkedarmkanker bij circa 10% van alle patienten een belangrijke rol. Daarentegen is de invloed van genetische predispositie op het ontstaan van de circa 90% nietfamiliaire, sporadische gevallen van darmkanker veel minder evident. In tegenstelling tot familiale kanker is er niet sprake van een gen met een sterk effect, maar van vele genen met een ogenschijnlijk beperkt verhoogd risico op het ontstaan van colontumoren ('lage penetrantie'). De efficiëntie van screening voor darmkanker zal sterk verbeteren als we ook in staat zijn om de erfelijke predispositie voor sporadisch colorectaal carcinoom mee te wegen. Bovendien zal kennis van de functie van genen die de kans op tumorontwikkeling beïnvloeden, de zogenaamde tumorgevoeligheids genen, nieuwe mogelijkheden opleveren om patienten 'op maat' te behandelen.

ZWAKKE GENEN, STERKE EFFECTEN

In eerste instantie lijkt het niet zinvol geld en energie te steken in een poging om 'zwakke' tumorgevoeligheids genen (verder afgekort tot TGGs) te identificeren, genen wiens bijdragen aan het risico op darmkanker niet herkenbaar zijn als familiair overerfbare patronen. Echter, niet het effect van een enkel TGG, maar juist het effect van een combinatie van vele TGGs bepalen of iemand een verhoogde kans heeft om tumoren te ontwikkelen. De effecten van al deze TGGs tezamen zijn aanzienlijk, zo blijkt uit studies naar genetische predispositie voor sporadische borstkanker. Maar liefst 88% van alle tumoren zal ontstaan in slechts de helft van de vrouwelijke bevolking met verhoogd risico, waarbij de 20% hoogst-risicogroep een tot wel 40-voud verhoogd relatief risico op borstkanker heeft dan de 20% laagst-risicogroep (Pharoah et al. 2002). Vergelijkbare verschillen in genetische predispositie zullen ook bestaan voor sporadische kankers van het maagdarmkanaal. Echter, vanwege de grote variatie aan genetische en omgevingsfactoren binnen de humane populatie is het bijzonder moeilijk om deze TGGs in de mens te identificeren. Daarom wordt hiervoor de muis als modelsysteem gebruikt. Door toepassing van combinaties van inteelt muizenstammen kan de genetische en omgevingsvariatie drastisch worden gereduceerd en gecontroleerd. Dergelijke studies hebben geresulteerd in de lokalisatie van meer dan 100 (!) TGGs op het muisgenoom, waarvan inmiddels meer dan 15 TGGs voor darmkanker. Belangrijker nog is de bevinding dat de effecten van de meeste van deze TGGs veel groter zijn dan oorspronkelijk werd verwacht, vanwege hun betrokkenheid bij complexe epistatische (elkaar versterkende) interacties met andere TGGs. Met andere woorden: het risico op sporadische kankers wordt niet bepaald door een enkel TGG (in tegenstelling tot het risico op familiale vormen van kanker), maar door een netwerk van genetische interacties tussen vele TGGs. Het is dit netwerk van TGG-interacties dat grote verschillen in genetische predispositie voor darmkanker bepaalt tussen verschillende muizenstammen (Demant 2003). Gezien de grote genetische en biologische gelijkenis tussen mens en muis denken we, dat ook in de mens genetische predispositie voor kanker grotendeels wordt bepaald door complexe netwerken van TGG-interacties. Aan genetici de taak om deze netwerken te ontrafelen.

MACROFAGEN EN DIKKEDARMKANKER

Het ontdekken van de chromosomale positie van TGGs is slechts de eerste stap in een bewerkelijk en langdurig traject, dat moet leiden tot hun identificatie en opheldering van hun

biologische rol bij het ontstaan van kanker. Het kleine aantal TGGs dat daadwerkelijk is geïdentificeerd, staat dan ook in schril contrast tot het grote aantal wiens chromosomale positie in de afgelopen tien jaar is gelokaliseerd. Echter, identificatie van enkele TGGs is voldoende om ons gericht de vraag te stellen welke biologische processen door netwerken van TGGs kunnen worden beïnvloed. Eén van de darmkanker-TGGs in de muis blijkt een enzym te zijn dat wordt uitgescheiden tijdens ontstekingsprocessen, het zogenaamde secretory phospholipase A2 (sPLA2). Identificatie van dit gen als darmkanker-TGG duidt op de betrokkenheid van ontstekingsprocessen bij de ontwikkeling van darmtumoren. Op zichzelf is dit geen schokkend nieuws, want de invloed van (chronische) ontstekingen op de ontwikkeling van tumoren is al decennia lang een welbekend gegeven. Bovendien worden non-steroidale anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) reeds in de kliniek toegepast om de incidentie en progressie van familiale vormen van darmkanker te reduceren. Nieuw is echter het besef dat we ook genen moeten bestuderen die niet functioneren in de kankercellen maar in de cellen van het omgevende weefsel, het stroma. Dit stroma bevat onder andere bindweefselcellen, bloedvatcellen en een scala aan ontstekingscellen. In dit opzicht verdient de macrofaag bijzondere aandacht, omdat macrofagen zowel een cruciale rol spelen bij het medieren van ontstekingsprocessen alsook veelvuldig geassocieerd zijn met tumoren.

GROTE ETERS Macrofagen zijn de 'grote eters' van ons immuunsysteem, die overal in ons lichaam vertegenwoordigd zijn om te 'proeven' hoe het met ons is gesteld. Enerzijds ruimen ze de cellen van ons lichaam op die geprogrammeerd waren om af te sterven (apoptotische cellen), waarbij anti-inflammatoire signaalmoleculen worden uitscheiden om (ongewenste) ontstekingsreacties te onderdrukken. Anderzijds herkennen ze lichaamsvreemde pathogenen die vervolgens worden opgegeten en afgebroken, terwijl tegelijkertijd pro-inflammatoire signaalmoleculen worden uitgescheiden om een (gewenste) ontstekingsreactie op te wekken. Deze diversiteit aan functies stelt de macrofaag in staat om een haat-liefdeverhouding met tumorcellen aan te gaan. Zo kunnen macrofagen reactieve moleculen produceren die gebruikt worden om tumorcellen te vernietigen, terwijl ze tegelijkertijd het adaptieve immuunsysteem (T- en B-cellen) motiveren om tumorcellen aan te vallen. Omgekeerd zijn tumorcellen in staat om macrofagen te dwingen hen te helpen, bijvoorbeeld door de proliferatie van tumorcellen te stimuleren, de aanmaak van nieuwe bloedvaten te bevorderen, en het adaptieve immuunsysteem te onderdrukken.

HYPOTHESE

Deze gegevens hebben geleid tot de hypothese dat genetische variatie in het verloop van ontstekingsprocessen mede bepalend is voor verschillen in tumorgevoeligheid, een hypothese die we hebben getoetst door de genetica van inflammatoire eigenschappen van macrofagen te bestuderen. Deze studie heeft geresulteerd in de chromosomale lokalisatie van drie macrofaaggenen, de zogenaamde Marif-genen. Deze genen hebben een effect op de mate waarin verscheidene pro-inflammatoire signaalmoleculen door geactiveerde macrofagen worden uitgescheiden (Fijneman et al. 2004). Interessant genoeg liggen twee van deze genen in chromosomale gebieden waar tevens darm-TGGs en gevoeligheidsgenen voor de inflammatoire darmaandoening colitis zijn gelokaliseerd. Verder onderzoek richt zich nu op identificatie van deze Marif-genen, wat zal uitwijzen of er inderdaad sprake is van een gen dat vanwege zijn algemene functie in het medieren van ontstekingsprocessen zowel de gevoeligheid voor colitis

als voor darmkanker beïnvloedt. Identificatie van zo'n gen koppelt het moleculaire netwerk van ontstekingsreacties in macrofagen aan darmtumorgevoeligheid en verschaft ons inzicht in de manier waarop het netto-effect van het netwerk van TGGs die ontstekingsreacties beïnvloeden, in de mens kan worden gedetecteerd. Op deze wijze zullen we uiteindelijk beter kunnen bepalen wie met welke frequentie voor screening voor darmkanker in aanmerking moet komen vanwege een verhoogd risico, en tevens kunnen voorspellen of een individu veel of weinig baat heeft bij het slikken van NSAIDs om de kans op darmkanker te reduceren.

Gerrit A. Meijer en Remond J.A. Fijneman
VUMC, Afdeling Pathologie

Correspondentie per e-mail: RJA.Fijneman@vumc.nl

LITERATUUR

Pharoah PD et al., Nat Genet. 2002; 31:33-36. Demant P, Nat Rev Genet. 2003; 4:721-734.
Fijneman RJA et al., Cancer Res 2004; 64:3458-3464.

Dikkedarmkanker: 15 tot 20% minder sterfte door bevolkingsonderzoek

Citaat uit het rapport Vroege opsporing van (voorstadia van) dikkedarmkanker door bevolkingsonderzoek van de Signaleringscommissie Kanker (SCK) van KWF Kankerbestrijding: "Vroege opsporing van (voorstadia van) dikkedarmkanker door bevolkingsonderzoek zal naar verwachting leiden tot minder sterfte, waarbij een reductie van 15 tot 20% (ofwel 750 sterftegevallen) op dit moment haalbaar wordt geacht."

Oratie prof. dr. Melvin Samsom in Utrecht

Digestivist komt eraan!

Zijn voorlopige soortnaam is Digestivist en hij is een geslaagde kruising van een MDL-arts met een gastro-intestinaal chirurg. Prof. dr. Melvin Samsom introduceerde de nieuwe 'species' tijdens zijn oratie in Utrecht op 18 januari. Na Otto ten Thije en Gerard van Berge Henegouwen is Melvin Samsom de derde die de klinische leerstoel Gastro-enterologie aan de faculteit Geneeskunde in Utrecht bezet. Samsom schetste in zijn oratie een breed beeld van het vakgebied maag-darm-leverziekten. Zo stond hij uitvoerig stil bij het screenen van de bevolking op voorlopers van dikkedarmkanker. Hij besteedde aandacht aan opleidingen, aan de toekomstige rol van de endoscopieverpleegkundige en de IBD-verpleegkundige; hij sprak over multidisciplinair wetenschappelijk onderzoek en over een efficiëntere organisatie van de MDLzorg.

MAGMA koos uit de oratie twee belangrijke thema's: het ineenvloeden van het werk van de

MDL-arts en dat van de gastro-intestinaal chirurg en de consequenties van nieuwe genetische inzichten bij de behandeling van functionele maagdarmziekten.

MDL-ARTS EN CHIRURG

Het vakgebied MDL ontwikkelt zich in hoog tempo. Samsom: "Door de recente invoering van endoscopen die in plaats van de normale 8 maal vergroting tot 80 maal de beelden vergroten, zijn we in staat om nagenoeg histologische diagnostiek te bedrijven. Deze technieken zullen vooral van waarde zijn bij het opsporen van afwijkingen die tot kankervorming kunnen leiden. Daarnaast heeft de endo-echografie zijn plaats gekregen in de diagnostiek van patiënten met kanker binnen of buiten het maagdarmkanaal. Met endo-echografische technieken kunnen puncties worden verricht met als doel de aard en uitgebreidheid van processen in kaart te brengen. Hierdoor kan de therapie voor de individuele patient zoveel mogelijk op maat worden gesneden.

Daarnaast is er een ontwikkeling gaande op therapeutisch-endoscopisch gebied met een ongekende potentie. De endoscopische chirurgie is een richting die zich de komende jaren sterk zal ontwikkelen. Een start werd gemaakt met endoscopische hechttechnieken. De eerste experimenten worden inmiddels al verricht om endoscopisch verbindingen aan te leggen tussen de maag en de dunne darm. Of om tumoren in het maagdarmkanaal te verwijderen en de wond die daardoor ontstaat, endoscopisch te hechten. Recent werd er zelfs melding gemaakt van een transgastrische appendectomie: de blinde darm werd met succes via de maag verwijderd nadat de MDL-arts in de maagwand een opening had gemaakt. Er zijn inmiddels meer studies over endoscopische benadering van de vrije buikholtte."

"Gastro-enterologie en gastro-intestinale chirurgie naderen elkaar. Gastro-intestinale chirurgen opereren steeds minder traumatisch door de invoer van minimaal-invasieve laparoscopische technieken. Terwijl maag-, darm- en leverartsen steeds invasiever kunnen werken via het maagdarmkanaal." Samsom wees erop dat in Utrecht MDL-artsen en GI-chirurgen al zeer nauw samenwerken. "In de analyse en behandeling van de ziektebeelden groeien de samenwerkende artsen naar elkaar. Wellicht is het tijd om na te denken over een gemeenschappelijke opleiding, niet tot een gastro-intestinaal chirurg of MDL-arts, maar een digestivist. Een specialist op het gebied van maag-, darmen leverziekten die de vaardigheden heeft om laparoscopisch en endoscopisch in te grijpen."

GENEN EN FUNCTIONELE AANDOENINGEN

Samsom stond uitvoerig stil bij de genetische factoren die een rol spelen bij functionele maagdarmklachten; dat wil zeggen klachten waarbij geen slijmvlieslaesies zijn waargenomen, noch tumoren of andere afwijkingen die de klachten kunnen verklaren. Uit onderzoek blijkt dat veranderingen in de motoriek en gevoelsfunctie van het maagdarmkanaal vaak een belangrijke rol spelen. De vraag is in welke mate die veranderingen optreden onder invloed van externe factoren zoals een ander eetpatroon (nurture), onder invloed van genetische verschillen (nature).

"Recente studies naar het voorkomen van gastro-oesofageale refluxziekte in een grote populatie een- en twee-eiige tweelingen toonde de genetische component aan bij refluxziekte. Populaties van een- en twee-eiige tweelingen vormen waardevol patientenmateriaal, omdat twee-eiige tweelingen ongeveer de helft van het erfelijke materiaal delen, terwijl een-eiige tweelingen het volledige erfelijke materiaal gemeen hebben. Deze studies laten zien dat genen een belangrijke bijdrage leveren bij het ontstaan van refluxziekte. En onderzoek naar de specifieke genen betrokken bij de refluxziekte is in volle gang. Gastro-oesofageale refluxziekte kan dus afhankelijk van het pathofysiologische mechanisme onderverdeeld worden in verschillende subgroepen, waarbij waarschijnlijk variaties in meerdere genen betrokken zijn.

ZUURREMMING

De standaardbehandeling van refluxziekte is het remmen van de zuurproductie in de maag. De effectiviteit van deze zuurremmende therapie is afhankelijk van een variatie in het gen dat voor het enzym codeert dat dit geneesmiddel afbreekt. Variaties in het erfelijke materiaal hebben dus niet alleen invloed op het ontstaan van de ziekte, maar ook op het effect van geneesmiddelen. Het farmarcogenetische onderzoek dat zich hiermee bezighoudt, zal zonder enige twijfel van grote invloed zijn op de behandelingwijze in de toekomst.

Meer en meer zullen wij worden geconfronteerd met ziektebeelden die niet een ziektebeeld blijken te zijn. De behandeling van het ziektebeeld moet worden aangepast aan de dominante oorzaak. Hierbij moeten we rekening houden met de manier waarop de individuele patient omgaat met het toegediende medicament. Diagnostiek en behandeling op maat gesneden."

'Sneller beter': aandacht voor ondervoeding bij ziekte

"Het hoort nu eenmaal bij het ziektebeeld." Dat is in de geneeskunde lang de standaardreactie geweest als lichamelijke functies achteruitgingen als gevolg van onvoldoende voeding. Inmiddels zou iedere professional beter moeten weten.

De overgang van 'gezond' naar 'ziek' brengt in het lichaam processen op gang die sterk te maken hebben met de inname van voeding. Er is een minder efficiënte benutting van de opgenomen hoeveelheid voedingstoffen, in het bijzonder eiwitten. Een verminderde inname aan essentiële voedingstoffen leidt dan tot ziektegerelateerde ondervoeding die de genezing bemoeilijkt. Bij tumoren bijvoorbeeld reageert het lichaam beter op therapie bij een juist aanbod van voedingstoffen, in het bijzonder eiwit en energie.

In de afgelopen 25 jaar is het belang van interventie door voeding tijdens behandeling van zieke mensen steeds meer onderschreven. Nieuwe technieken worden toegepast om patienten te

voeden die niet normaal kunnen eten. Deze technieken maken de toediening van voedingstoffen beter hanteerbaar dan bij orale voeding. De interesse voor deze nieuwe technieken bij verpleegkundigen, medici en paramedici is doorgaans groter dan hun belangstelling voor orale voeding. In de 'prevalentiemeting decubitus en andere zorgproblemen' zijn in 2004 ook zes vragen meegenomen over ziektegerelateerde ondervoeding. De resultaten (tabel 1) logen er niet om. Het probleem komt vaak voor. Ook de Raad van Europa heeft onderzoek laten doen naar voedingszorg in de Europese ziekenhuizen (Beck et al. 2002). Voor het doorbreken van de vijf belangrijkste knelpunten (barrieres) zijn richtlijnen opgesteld. Ze zijn kort samengevat in tabel 1.

Cora F. Jonkers-Schuitema, dietist, AMC Amsterdam

LITERATUUR

Beck AM et al; Clin Nutr. 2002; Aug; 21(4):351-4.

Tabel 1:Richtlijnen Raad van Europa voor voedingszorg in medische instellingen

	Knelpunt	Richtlijn
1	onduidelijke toedeling verantwoordelijkheden	organisatie verbeteren
2	gebrek aan kennis bij alle disciplines	opleidingen verbeteren
3	te weinig invloed van de patient	maaltijd individueel en flexibel; extra's bestellen
4	gebrek aan samenwerking	'voedselketen' introduceren en samenwerking verbeteren
5	geringe betrokkenheid management	voeding is deel van de zorg, geen hotelservice

Inst. verstandelijk gehandicapt

<p>Tabel 2:Prevalentiemeting decubitus en andere zorgproblemen 2004</p>
--

Academisch Ziekenhuis	Aantal patienten	Ondervoeding (%)*
	1.923	33,4
Algemeen Ziekenhuis	10.457	29,5
Verpleeghuis	10.113	25,7
Verzorgingshuis	2.084	17,8
Thuiszorg	4.065	26,3
Revalidatiecentra	226	28,6
	248	13,3
Psychiatrisch ziekenhuis	75	19,7

* Ondervoeding gedefinieerd als: >10% ongewenst gewichtsverlies in zes maanden of >5% ongewenst gewichtsverlies afgelopen maand.

Sinds 2003 loopt het project 'Sneller Beter' van het Ministerie van VWS. Doel is het bevorderen van een snelle en betere patientenzorg. Ziektegerelateerde ondervoeding was in dit project niet opgenomen als aandachtspunt. De NVD (Nederlandse Vereniging van Dietisten) en NESPEN (Netherlands society clinical nutrition and metabolism) hebben hierover contact opgenomen met het ministerie. Inmiddels zijn afspraken gemaakt over de aansluiting van het al langer lopende project 'Wie beter eet wordt sneller beter' bij het bredere project 'Sneller Beter'. Deze afspraken worden de komende maanden geconcretiseerd. Een multidisciplinaire stuurgroep, bestaande uit deskundigen op het gebied van (klinische) voeding en de beroepsorganisaties, zal hierover adviseren. De stuurgroep staat onder voorzitterschap van prof. dr. Chris Mulder (VUmc).

Voor informatie over dit project:
Ellen H.A. van der Heijden,
projectcoördinator 'Wie beter eet
wordt sneller beter', PIT Actief,
ellen.vander.heijden@pitactief.nl.

Lustrumcongres Nederlandse Coeliakie Vereniging

In 2005 bestaat de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV) 30 jaar. De NCV viert dit lustrum op 23 april 2005, onder andere met een wetenschappelijk congres in het VUmc onder voorzitterschap van prof. dr. Chris Mulder (VUmc). Onderwerpen die aan bod komen, zijn onder

meer: New genes in Coeliac Disease, Small bowel immunohistology in practice en Bone marrow transplantation for Coeliacs. Gastspreker uit de VS is dr. P. Green (Diagnosis of Coeliac Disease in the USA). Meer informatie over het programma is te verkrijgen via email: cjmulder@vumc.nl.

De NCV organiseert op dezelfde dag tevens uiteenlopende activiteiten voor leden en niet-leden in het hoofdgebouw van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Zie ook: www.coeliakieverening.nl.

Allergiebeurs

In de Doelen in Rotterdam vindt op zaterdag 21 en zondag 22 mei 2005 de Allergiebeurs plaats. Eén van de sessies zal volledig gericht zijn op coeliakie en ook zal het belang van gezonde voeding aan bod komen. Meer informatie over de beurs staat op de site: www.allergiebeurs.nl.

Onderwijsdagen arts-assistenten

Alle arts-assistenten (op drie na) in opleiding tot MDL-arts hebben in Lunteren deelgenomen aan de eerste onderwijsdagen voor arts-assistenten MDL. Het doel was om in tegenstelling tot het steeds grootschaliger cursorisch onderwijs in een relatief klein gezelschap een selectie van onderwerpen te bediscussieren. Kleinschalig en interactief, dat zijn de kenmerken van de onderwijsdagen.

Onder auspiciën van Chris Mulder en Peter Jansen was er een intensief programma opgesteld waaraan elke academische regio een actieve bijdrage leverde. Gekozen was voor een format waarbij naar aanleiding van een casus gediscussieerd werd onder leiding van een terzakekundige moderator. Naar aanleiding van de casus werden vervolgens twee kleinere onderwerpen in detail besproken door twee andere assistenten uit dezelfde regio. Ieder besproken onderwerp werd afgesloten met een state-of-the-art lecture door een van de moderatoren. De eerste dag stond in het teken van het pancreas en voeding. Op het programma stonden acute en chronische pancreatitis, pancreascarcinoom en short bowel-syndroom. Als moderatoren traden op Marco Bruno en Ton Naber.

Pathologie van slokdarm en maag kwamen de tweede dag aan de orde. De onderwerpen Barrett's oesophagus, NHL en MALT-lymfomen, maagcarcinoom en intestinale metaplasie van de maag werden besproken. Moderatoren waren Peter Siersema en Joep Bartelsman. De discussie stond onder leiding van Peter Jansen.

Een samenvatting van de evaluatieformulieren leert dat alle deelnemers zonder uitzondering enthousiast zijn, dit onderwijs als een goede aanvulling op het bestaande onderwijs zien en het voor herhaling vatbaar vinden.

Namens de onderwijscommissie,
Rutger Quispel
Monique van Leerdam

**Verstikkende regelgeving grootste knelpunt
Nederlanders somber gestemd over medisch-wetenschappelijk onderzoek**

Het gaat niet goed met het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Door de verstikkende regelgeving raakt ons land internationaal achterop. Dat zeggen Nederlandse onderzoekers en het publiek in een enquête van TNS-NIPO die medio december werd gepresenteerd op het Clingendael Health Forum, georganiseerd door de farmaciecommissie van de Amerikaanse Chamber of Commerce. TNS-NIPO ondervroeg 240 medisch- wetenschappelijke onderzoekers en peilde de mening van 1000 Nederlanders.

De Chamber of Commerce ondervroeg leden van de grootste fracties in de Tweede Kamer en concludeerde dat een meerderheid onverkort vasthoudt aan de regels rond dierexperimenteel onderzoek; genetische modificatie en onderzoek met patienten. Uit de enquête blijkt dat onderzoekers ruim 15% van hun werktijd kwijt zijn aan het aanvragen van de noodzakelijke vergunningen en aan vergaderen. Ze hebben de indruk dat de regeldruk de laatste vijf jaar flink is opgelopen en dat dit ten koste is gegaan van de Nederlandse onderzoekspositie. Veel onderzoekers zeggen dat zij, als ze opnieuw moesten kiezen, weer medisch-wetenschappelijk onderzoek zouden gaan doen, maar dan bij een buitenlandse onderzoeksinstituut.

De Nederlandse onderzoekers geven, net als het publiek, prioriteit aan onderzoek naar veel voorkomende, chronische ziekten die nu niet of niet goed behandelbaar zijn, zoals Alzheimer en diabetes. Ook veel voorkomende tropische ziekten, zoals malaria, krijgen prioriteit. De ondervraagde politici blijken op dit punt wederom anders te denken: zij vinden dat vooral onderzoek moet worden gedaan naar geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen.

De Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen concludeert dat de politiek ver afstaat van wat publiek en onderzoekers willen. Ook vanuit de patientenorganisaties werd zeer bezorgd gereageerd op de uitkomsten van het onderzoek.

Het Peutz-Jegherssyndroom: kenmerken en diagnostiek

In Nederland zijn enkele tientallen families met het Peutz-Jegherssyndroom (PJS) bekend. Het erfelijke syndroom wordt gekenmerkt door de combinatie van abnormale pigmentvlekjes op lippen, wangslimvlies en vingers; hamartomateuze poliepen in de dunne darm, dikke darm en maag; en verschillende vormen van kanker, zowel in als buiten de tractus digestivus. Voor PJS-patienten wordt vanaf kinderleeftijd controle door een kinder-MDL-arts en daarna door een MDL-arts aanbevolen.

Tabel 1:Belangrijkste kenmerken van het Peutz-Jegherssyndroom

Overervingspatroon	Autosomaal dominant
--------------------	---------------------

Prevalentie	Zeldzaam, enkele tientallen families in Nederland bekend
Kliniek	Onschuldige pigmentvlekjes op de lippen en het wangslimvlies, bij uitzondering afwezig. Vanaf de kinderleeftijd verschijnselen door poliepen in de darm: buikpijn, acute buik (invaginatie), prolaps van een rectumpoliep, rectaal bloedverlies, anaemie; kans op short-bowelsyndroom door dunnedarmresecties. Op volwassen leeftijd hoge kans op uiteenlopende vormen van kanker; de kans op kanker voor STK11-mutatiedragers is ongeveer 60% tot de leeftijd van 60 jaar
Genetische basis	STK11-gen op chromosoom 19p
DNA-diagnostiek	Kans op detectie van een pathogene mutatie circa 60%

PJS IN NEDERLAND

In 1997 is het gen gevonden dat met de meeste Nederlandse PJS-families is geassocieerd, het zogenaamde STK11-gen op chromosoom 19p. Erfelijkheidsonderzoek en -voorlichting naar PJS vinden plaats in de regionale Poliklinieken Familiaire Tumoren/Klinisch-Genetische Centra. De STK11- mutatiediagnostiek wordt in Nederland verricht in het VUmc in Amsterdam en in de Erasmus Universiteit Rotterdam. Families met PJS worden landelijk geregistreerd bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) in Leiden. Nederlandse PJS-families hebben bijgedragen aan een recente internationale studie naar het kankerrisico voor STK11-mutatiedragers (Lim et al. 2004). Enkele gegevens uit deze studie zijn in tabel 2 weergegeven. Mede op basis van die gegevens zijn recent in de Nederlandse PJS-werkgroep van de StOET de landelijke richtlijnen voor periodiek onderzoek bij PJS herzien (zie tabel 4).

Tabel 2: Kankerrisico bij het Peutz-Jegherssyndroom (Lim et al. 2004)

Type kanker	Kankerrisico voor STK11-mutatiedragers bij de aangegeven leeftijd*					
	20 jr	30 jr	40 jr	50 jr	60 jr	70 jr
Alle	1%	3%	19%	32%	63%	81%
Gastro-intestinaal	-	1%	10%	18%	42%	66%
Borst	-	-	8%	11%	32%	-
Gynaecologisch	-	3%	6%	13%	13%	-
Long	-	-	1%	2%	7%	7%

DNA-DIAGNOSTIEK

Bij de patient met klinische verschijnselen van PJS kan de diagnose door de klinisch-geneticus op DNA-niveau worden bevestigd door bloedonderzoek te laten verrichten op mutaties in het STK11-gen. De klinisch-moleculair geneticus verricht dit onderzoek, dat enkele maanden in beslag neemt. In ongeveer 60% van de families ingestuurd voor DNA-diagnostiek wordt een pathogene STK11-mutatie gevonden. Als geen mutatie wordt gevonden, kan dat verschillende betekenissen hebben:

1. er is wel een mutatie in het STK11-gen, maar deze kan met de huidige technieken niet worden aangetoond;
2. er is een mutatie in een ander nog onbekend gen, dat ook geassocieerd is met PJS;
3. er is geen sprake van PJS, maar er is een andere oorzaak van de klinische verschijnselen.

Als een STK11-mutatie is aangetoond, kan vervolgens bloedonderzoek bij verwanten plaatsvinden om na te gaan wie wel en wie geen drager is van de aanleg voor PJS. In deze situatie heeft een negatieve DNA-uitslag bij een familielid maar een enkele betekenis: het familielid heeft de aanleg voor PJS niet geerfd. Een en ander is samengevat in tabel 3.

Omdat als regel de abnormale pigmentaties al bij de geboorte of op de vroege kinderleeftijd aanwezig zijn, is klinisch de diagnose PJS meestal te stellen zonder ondersteuning door DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek is vooral van belang om de diagnose te onderbouwen in klinisch onduidelijke gevallen.

patient met abnormale pigmentaties op lippen/wangslimvlies en/of hamartomateuze polyposis van het maagdarkanaal, al dan niet met een positieve familie-anamnese voor deze verschijnselen

Klinische verdenking op PJS, verwijzing naar een Polikliniek Familiaire Tumoren/ Klinisch Genetisch Centrum

Familieonderzoek: verzamelen en revisie van medische/ histologische gegevens van de patient en van zijn/haar verwanten; DNA-diagnostiek naar een STK11-mutatie

STK11-mutatie bij de patient gevonden :diagnose PJS bevestigd

Geen STK11-mutatie bij de patient gevonden: geen onderbouwing van de klinische diagnose; de definitieve diagnose berust op de klinische patient- en familiegegevens

DNA-diagnostiek bij familie lid:

Geen DNA-diagnostiek bij verwanten mogelijk

STK11-mutatie aanwezig: aanleg voor PJS

STK11-mutatie niet aanwezig: geen aanleg voor PJS

Registratie van de familie met PJS (met al dan niet aangetoonde STK11-mutatie) bij de StOET

De situatie kan onduidelijk zijn wegens variabele expressie: zo hebben niet alle patienten met PJS-pigmentafwijkingen. Op de kinderleeftijd is het van belang dat PJS-patienten bekend zijn in een gespecialiseerd centrum, vooral voor situaties waarin acute buikverschijnselen optreden. Daarom verrichten wij in de families met een STK11-mutatie al op de vroege kinderleeftijd DNA-diagnostiek om de diagnose bij het jonge kind te kunnen bevestigen of te kunnen uitsluiten. Ten slotte: niet alle pigmentaties op de lippen wijzen op PJS; er zijn verschillende, deels onschuldige, oorzaken voor lip-pigmentaties.

PREVENTIEVE MAATREGELEN

Op de kinderleeftijd wordt periodieke controle door de kinder-MDLarts aanbevolen, op volwassen leeftijd door de MDL-arts. Bij acute buik is opname in een gespecialiseerd centrum aangewezen. Er zijn uiteenlopende aanbevelingen over periodieke controles gepubliceerd. Er zijn geen recente studies waarin de waarde van screening is onderzocht. De aanbevelingen van de Nederlandse PJS-werkgroep zijn weergegeven in tabel 4.

Fred H. Menko, Johan J.P. Gille, Hans F.A. Vasen Afdeling Klinische Genetica en Antropogenetica, VUmc, Amsterdam en Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden
Correspondentie: fh.menko@vumc.nl

Beginleeftijd*	Soort onderzoek	Frequentie*
Kinderleeftijd	Algemene controle**	Jaarlijks
18 jaar	Gastroscopie	5-jaarlijks
18 jaar	Dunnedarmfoto	5-jaarlijks

25 jaar	Colonoscopie	3-jaarlijks
35 jaar	Borstonderzoek; mammografie	Jaarlijks
35 jaar	Gynaecologisch onderzoek; echoscopie	Jaarlijks

Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen; preventieve of symptomatische behandeling bij afwijkingen

** Zelden verschijnselen door hormoonproducerende testis- en ovariumtumoren

De referenties bij dit artikel kunt u vinden op www.mdl.nl.

Jan Peutz en Harold Jeghers Jan Peutz werd geboren in 1886 en werkte in het begin van de vorige eeuw als internist in het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag. In 1921 publiceerde hij in het Nederlandsch Maandschrift voor Geneeskunde zijn bevindingen: "Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen". Harold Jeghers in Baltimore, die met Peutz contact had over deze publicatie, rapporteerde in 1949 zijn bevindingen over tien patiënten met dezelfde aandoening in het New England Journal of Medicine, in twee artikelen over "Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits". Verdere informatie over deze historie is te vinden bij Keller et al. 2001.

<p>Ingezonden brief</p> <p>Maagzuurremmers en longontsteking</p>	<p>MDL-artsen Martini verzetten zich vergeefs tegen substitutie</p> <p>De ziekenhuisapothek van het Groningse Martini Ziekenhuis levert generieke omeprazol af, ook als de MDL-arts een ander middel op het recept zet. De MDL-artsen van het Martini Ziekenhuis hebben beargumenteerd bezwaar aan getekend, maar ziekenhuis(apothek) en</p>
<p>Met belangstelling lazen wij in MAGMA (december 2004) het nieuwsbericht over onze publicatie in JAMA over de verhoogde kans op longontsteking tijdens het gebruik van maagzuurremmers. Als belangrijkste bezwaar werd aangevoerd dat de berichtgeving (in de media "red.") 'kort door de bocht' was en dat de kans op het oplopen van longontsteking tijdens het gebruik relatief klein was. Bovendien geeft het artikel ten onrechte de interpretatie dat onder de (ex)gebruikers van zuurremmers in onze studie longaandoeningen, hartaandoeningen en diabetes vaker voorkwamen dan onder de niet-gebruikers. Ook het commentaar van E. van Vliet uit de onderzoeksgroep van de</p>	

<p>Rotterdamse MDL-arts Siersema, die concludeert dat "het bekend is dat gastro-oesophageale reflux kan leiden tot pneumonie, zodat het vinden van pneumonie bij personen die zuurremmers gebruiken, ook verklaard zou kunnen worden door het feit dat deze personen reflux van maaginhoud hadden in de luchtwegen (gastric astma)" verdient nadere toelichting. Dit geldt eveneens voor de opmerking "dat longontsteking en andere luchtweginfecties niet als bijwerking in de registratiestatistieken van maagzuurremmers zijn opgenomen, ook niet na jarenlange ervaring en miljoenen patienten die er wereldwijd mee zijn behandeld".</p>	<p>zorgverzekeraar zetten door.</p>
<p>Het is jammer dat dit nieuwsbericht een artikel dat gepubliceerd is in een van de meest prestigieuze medische tijdschriften, afdoet met "kort door de bocht". In zo'n geval zou het manuscript zeker niet het review-proces van een dergelijk toptijdschrift hebben kunnen doorstaan. Wij zijn het met de berichtgever eens dat de kans op longontsteking door gebruik van maagzuurremmers relatief klein is, maar we kunnen op een eenvoudige manier uitrekenen dat er op grond van de door ons gepubliceerde gegevens in de observatieperiode toch ten minste 3500 extra longontstekingen zijn opgetreden in Nederland door het gebruik van maagzuurremmers, waaraan ten minste 150 patienten moeten zijn overleden (1).</p>	<p>Het belangrijkste bezwaar van de MDL-artsen tegen het 'blindelings' en ongevraagd substitueren naar generiek omeprazol is, dat hier gaat om een groep gecompliceerde dyspeptische patienten voor wie betrouwbare medicatie van groot belang is. Een tweede bezwaar is dat de meeste generieke omeprazol niet is voorzien van stevige wetenschappelijke literatuur. Voorschrijven van dergelijke medicijnen is in strijd met het uitgangspunt van het Gronings Transmuraal Formularium:</p>
<p>Wij hebben vanzelfsprekend uiterst zorgvuldig gezocht naar een representatieve controlegroep om de kans op longontsteking bij gebruikers van maagzuurremmers mee te vergelijken. Daarin zaten de 292 personen die longontsteking kregen nadat ze met maagzuurremmers waren gestopt, maar verder wat betreft longaandoeningen, hartaandoeningen en diabetes volstrekt vergelijkbaar waren met de patienten die ten tijde van de longontsteking nog wel maagzuurremmers gebruikten. Deze 292 personen maakten dus geen onderdeel uit van het cohort maagzuurremmergebruikers waarop onze gegevens zijn gebaseerd, zoals door de berichtgever wordt gesuggereerd. Ook zijn wij het niet eens met de bewering dat gastric astma veroorzaakt wordt door reflux van maaginhoud in de luchtwegen. Gastric astma zou mogelijk kunnen worden veroorzaakt door (micro)reflux, maar ook het gevolg kunnen zijn van een reflexmatige reactie van het autonome zenuwstelsel tussen de slokdarm, waarin op dat moment maaginhoud reflueert en de luchtwegen, dan wel van hyperreactiviteit. Kortom, het exacte mechanisme is nog steeds niet bekend (2). Het is zelfs zo dat de, volgens de berichtgever "bekende relatie tussen GERD en longontsteking", in twijfel wordt getrokken door de American</p>	<p>wetenschappelijk bewijs is de basis voor selectie van geneesmiddelen die bij voorkeur worden voorgeschreven. De Groningse MDL-artsen schreven in 99% van de gevallen een van de vier zuurremmers voor die een plaats hadden gekregen op het GTF. Dit formularium is tot stand gekomen in het kader van de Proeftuin Farmacie samen met de MDL-artsen van het UMCG, Martini Ziekenhuis, huisartsen, apothekers en zorgverzekeraar.</p> <p>De MDL-artsen van het Martini Ziekenhuis</p>

<p>Gastroenterological Association, omdat deze onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd (3). Luchtweginfecties zijn inderdaad niet opgenomen in de registratiestatistieken van maagzuurremmers. Toch is deze bijwerking bij navraag tien keer gemeld bij de nationale registratiecommissie (Landelijke Registratie en Evaluatie van Bijwerkingen). Het zou naar onze mening kunnen zijn dat er onvoldoende aan gedacht wordt om een betrekkelijk vaak voorkomende aandoening als pneumonie, als bijwerking van een geneesmiddel te zien. Wij zijn het met James C. Gregor, schrijver van de JAMA-editorial over ons artikel, eens dat artsen altijd waakzaam moeten zijn bij hun prescriptie en zeker bij chronisch gebruik van waardevolle geneesmiddelen.</p> <p>Tot slot vinden wij het jammer dat, in tegenstelling tot andere berichten in MAGMA, dit nieuws anoniem werd gepresenteerd. R.J.F. Laheij en J.B.M.J. Jansen</p> <p>LITERATUUR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. European Lung White Book 2003, pagina 58. ISBN 1-904097-30-8. 2. Shan-Ping J et al. World J Gastroenterol 2003; 9:1123-25. 3. www.gastro.org/edu/GERDmonograph.pdf. <p>NASCHRIFT REDACTIE</p> <p>Nieuwsberichten in MAGMA zijn voor verantwoordelijkheid van de redactie en nooit ondertekend. Het verwijt 'kort door de bocht' geldt niet de publicatie in JAMA, maar de vele publicaties in de algemene media waarop patiënten reageerden, zowel bij hun arts als bij de MLDS en de betrokken fabrikanten.</p>	<p>beschouwen de 'generiek-affaire' als een wezenlijke aantasting van het breed gedragen Formularium. Ze verwachten echter dat de zaak opnieuw aan de orde komt, nu het eerste generieke omeprazol van de markt is gehaald.</p> <p>Het stoort de artsen ook, dat de gezondheidszorg meer en meer gedreven wordt door economische principes met resultaat op korte termijn. Dat doet onrecht aan inspanningen van de innoverende industrie, die jarenlang veel geld beschikbaar heeft gesteld voor onderzoek en nascholing, waaruit vele opleidingsplaatsen en promovendi zijn voortgekomen.</p> <p>Michiel van Haastert, Namens MDL-groep Martini Ziekenhuis Groningen</p>
--	--

<p style="text-align: center;">Maken complicaties wijziging nodig?</p> <p style="text-align: center;">Onrust over beleid bij COX-2-remmers en NSAID's</p> <p>Bij ongeveer 2-4% van alle NSAID- en acetylsalicylzuur-gebruikers kan men een maagzweer of zweer in de twaalfvingerige darm verwachten, terwijl gevaarlijke complicaties, zoals PUB's (Perforaties, Ulcera en Bloedingen) bij ongeveer 1% gezien worden. Recent onderzoek in eigen land heeft uitgewezen dat de mortaliteit en morbiditeit bij PUB's van</p>	<p style="text-align: center;"><i>Zusje</i></p> <p>De kapsalon van Yvonne in het AMC is een populaire ontmoetingsplaats van patiënten, collega's en excollega's, die met het hoofd onder de droogkap of gewikkeld in zilverpapier niet altijd direct te herkennen zijn. Je hangt je</p>
---	---

maag en dunne darm in de afgelopen zeven jaar niet zijn verminderd.

Er waren hooggespannen verwachtingen dat de COX-2-selectieve remmers of COXIB's hierin verbetering zouden brengen. Grote trials wezen uit dat PUB's hiermee inderdaad tot ongeveer de helft gereduceerd zouden kunnen worden. Helaas is nu grote onrust ontstaan, eerst door het van de markt halen door Merck van VIOXX (Rofecoxib) en recent door een waarschuwing van Pfizer voor haar preparaat CELEBREX (Celecoxib) in verband met een verhoogde kans op cardiovasculaire complicaties (CVC's).

Deze bijwerkingen komen niet geheel onverwacht. COX-2-remmers geven immers, net als conventionele NSAID's, aanleiding tot vochtretentie en hypertensie. Ze kwamen aan het licht in een aantal grote poliep- en coloncancerpreventietrials. Dankzij de grote aantallen van enige duizenden patiënten bij poliep- en coloncancerpreventietrials en dankzij de lange duur van twee tot drie jaar kon de betekenis van het probleem worden ontdekt. In de APC-preventiestudie (n=2000) met Celebex (gesponsord door het NCI) bleek de frequentie van CVC's 0,9% bij placebo, 2,2% bij 400 mg en 3,0% bij 800 mg gebruik. Toen vlak voor de kerst bleek, dat een van de meest verkochte en gewoon bij de drogist verkrijgbare NSAID's, naproxen, ook een verhoogde kans op CVC's geeft, zat de schrik er bij menigeen dan ook goed in!

Hoewel deze veiligheidsaspecten, zoals gezegd, niet geheel onverwacht in beeld zijn gekomen, halen zij toch voor een deel de recent opgestelde beleidsregels voor preventie van PUB's bij NSAID's onderuit.

CORRECTIES NODIG?

In de laatste tien jaar zijn er vier landelijke richtlijnen opgesteld voor maagklachten, NSAID-gebruik en het beleid bij preventie en het optreden van complicaties. Over de NHG-standaard standaard 'Maagklachten' uit 1996 kunnen we kort zijn. Er werd daarin geen uitspraak gedaan over enige vorm van preventie met maagbeschermende middelen. Ook in het Gezondheidsraadrapport 'Maagklachten' uit 2000 werd hierover niet veel gezegd (dit ging meer over HP-eradicatie).

De herziening van de NHG-richtlijn in 2003 volgt voor het beleid bij conventionele NSAID's bijna geheel de CBO-consensus, ook uit 2003, die meer duidelijkheid geeft. Hier werden maatregelen ter preventie altijd aanbevolen in de populatie boven de 70 jaar of

witte jas in de kast, krijgt na een wasbeurt een kop koffie, neemt plaats voor de spiegel en valt na 'Hoe had je het deze keer gehad willen hebben?' tijdens het knippen een beetje in slaap.

Ik schrok wakker toen ik werd aangesproken door een leuke jonge vrouw in doktersjas, die mij de hand wilde schudden: "Ik had u al eerder willen aanspreken om u ervoor te bedanken, dat u mij achttien jaar geleden een zusje gegeven heeft!"

Verbijsterd en vol onbegrip worstelde ik met de mouwloze kapmantel en schudde haar in een wolk van afgeknipte haren de hand. Wat kon er gebeurd zijn? Ik kon natuurlijk gemakkelijk herinneringen uit het verleden verdringen, maar zoals prins Bernard was ik echt nooit geweest. Gelukkig kwam er snel een verklaring: haar ouders wilden indertijd nog een kind, maar ondanks onderzoek en interventies op een infertiliteitsafdeling was dat na acht jaar niet gelukt. Haar vader zag ik toen voor een second opinion op de polikliniek. Hij bleek wegens colitis ulcerosa sulphasalazine te gebruiken. Nadat hij op mijn advies op mesalazine was overgestapt, werd haar

<p>met een voorgeschiedenis van ulcera of complicaties. Preventie kon overwogen worden bij de bekende risicogroepen en bij een leeftijd van 60-70 jaar. Bij eerder doorgemaakt ulcuslijden en NSAID-gebruik dient HP-diagnostiek te worden ingezet en naar bevinden te worden gehandeld. Het lijkt er wel op, dat eradicatie tot een verlaagd risico voor PUB's leidt. Er is echter nog wel reden tot twijfel op dit punt.</p> <p>In de CBO-consensus werden COX-2-remmers, PPI's en misoprostol als volledig vergelijkbaar genoemd. Met dit laatste middel zijn de ervaringen in het algemeen niet gunstig in verband met de diarree die optreedt bij hogere doseringen (400-800 mg). Mijns inziens moeten we nu wegens de recent beschreven bijwerkingen ook de plaats van de COX-2- selectieve remmers herzien.</p> <p>Ik concludeer dan ook dat we voor 2005 zouden moeten uitkomen op het volgende beleid. Gebruik preventie boven de 60 jaar en dan in het bijzonder bij de bekende risicogroepen. De toepassing van een PPI voor maag-darmprotectie heeft dan de voorkeur boven elke andere vorm van preventie. Verscheidene PPI's zijn sinds kort ook officieel voor deze indicatie geregistreerd.</p> <p>Gerard van Berge Henegouwen, MDL-arts UMC Utrecht</p>	<p>moeder binnen enkele maanden zwanger.</p> <p>Sulphasalazine was al sinds de jaren veertig hÃ©t medicament van keuze bij colitis ulcerosa, voordat pas in 1979 (Levi A.J. et al., The Lancet) bleek, dat het mannen ongewenst doch reversibel onvruchtbaar maakte in meer dan 60% van de gevallen.</p> <p>We zullen nooit weten hoeveel meer burgers er op de wereld zouden rondlopen, als deze bijwerking eerder bekend was geweest. "Het is nog een heel leuk zusje ook!" zei ze, terwijl ik haar in de spiegel zag weglopen. Met opgeheven hoofd liet ik mij verder behandelen.</p>
---	--

Even stilstaan bij tien jaar MAGMA

Dr. Paul Fockens kreeg op 14 december 2004 het eerste exemplaar aangeboden van MAGMA, jaargang 10, nummer 4. Fockens is voorzitter van het Nederlands Genootschap van Maag-darm-leverartsen

ALTANA Pharma bv (voorheen Byk Nederland) maakt de uitgave van het eigen tijdschrift van het Genootschap al tien jaar mogelijk, zonder enige inmenging in redactionele aangelegenheden.

Marketingmanager Paul Flapper van ALTANA Pharma bv benadrukte dat de onderneming zal doorgaan met de ondersteuning van MAGMA, onderzoeksprogramma's, symposia, congressen en cursussen. Maag-darm-leverziekten zijn een belangrijk aandachtsgebied voor ALTANA Pharma bv. In de eerste editie van MAGMA schreef algemeen directeur Dietrich Venn: "Als innovatief farmaceutisch bedrijf ziet Byk het als haar verantwoordelijkheid om naast het op de markt brengen van farmaceutische specialites een positieve bijdrage te leveren aan de wetenschappelijke know how en het klinisch handelen binnen het vakgebied en zo mee te werken aan een optimale en economisch verantwoorde zorg voor de patienten." Die visie geldt volgens Flapper nog steeds.

Paul Fockens bevestigt dat MAGMA zich een goede positie heeft verworven in MDLNederland. Het tijdschrift wordt goed gelezen en heeft een duidelijke bijdrage geleverd aan de verspreiding van kennis en de profilering van maag-darm-leverziekten als eigenstandig specialisme.

Hepatitis B nu te genezen

patienten die lijden aan chronische hepatitis B, kunnen dankzij het medicijn PEG-interferon alfa nu genezen. Door de behandeling wordt het immuunsysteem in de lever sterk gestimuleerd om zelf het virus op te ruimen. Dit blijkt uit een wereldwijd onderzoek, gecoördineerd door de MDL-afdeling van het Erasmus MC en gepubliceerd in The Lancet.

Hepatitis B is een virusinfectie van de lever die veel voorkomt bij mensen met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar. Het virus wordt via seksueel of bloedcontact overgebracht. Eenmaal chronisch kan hepatitis B leiden tot levercirrose en leverkanker. Wereldwijd hebben rond de vierhonderd miljoen mensen een chronische hepatitis-B-infectie en jaarlijks sterven een miljoen patienten aan de gevolgen van chronische hepatitis B. Bij het gepubliceerde onderzoek waren 266 patienten betrokken. Bij 35% trad daadwerkelijk genezing op. Bij hen kwam de ziekte niet meer terug.

Uit het onderzoek kwam ook naar voren dat het hepatitis-B-virus verschillende stammen

ofwel genotypen heeft. Patienten met genotype A of B reageren beter op de behandeling dan patiënten met genotype C of D. De genotypes zijn over de wereld verspreid. Zo komt genotype A het meest voor in Noord-Europa en in Noord-Amerika. Genotype B en C komen het meest voor in Oost-Azië en genotype D in het mediterrane gebied. De behandeling met PEG-interferon duurt ongeveer een jaar. De behandeling is kostbaar en geeft nogal wat bijwerkingen, zoals een griepig gevoel en vermoeidheid. Nu bekend is welke genotypen goed reageren op PEG-interferon, kan een meer individueel behandelplan worden gemaakt.

Hepatitisweek De vierde Landelijke Hepatitisweek wordt gehouden van 11 t/m 15 oktober 2005 in De Eenhoorn aan het Stationsplein te Amersfoort. Het congres wordt georganiseerd door het Nationaal Hepatitis Centrum in samenwerking met tal van beroeps- en patiëntenorganisaties. De week is gericht op het vergroten van aandacht, kennis en het bewustzijn van virale hepatitis bij de

	beroepsgroepen. Er zijn symposia, workshops, themabijeenkomsten en er verschijnen nieuwe publicaties.
--	---

ENDO CLUB NORD: veel spektakel

Op 5 en 6 november trok ENDO CLUB NORD, internationaal forum voor praktijkgeoriënteerde gastro-intestinale endoscopie maar liefst 1900 deelnemers. Zij kregen in zeven sessies 35 live endoscopieën te zien. Vele anderen keken overal ter wereld mee via snelle beeldverbindingen. Van de beloofde wetenschappelijke dialoog kwam weinig terecht. Het werd een show van experts met uitgesproken expert-opinies. Het begon met de nieuwe snufjes. Zo werd de BAR-X getoond; een ballon- probe met vele bipolaire windingen voor ablatie van Barrett-epitheel. De ballon blaast zich op en geeft een kortdurende coagulatiepuls af. Dankzij de vele fijne windingen van de probe blijft het coagulatie-effect beperkt tot een afstand van 700 micron. Net genoeg voor een veilige ablatie van het epitheel. Daarna toonde professor Haruhiro Inoue, bekend van de endoscopische mucosale resecties van Barrett-epitheel, de cytoscopie, waarbij tijdens de scopie microscopische beelden in vivo werden gemaakt van normaal, dysplastisch epitheel en mucosaal carcinoom.

GALWEG

Natuurlijk ontbraken de galwegen niet. Ze werden bij voorkeur met een babyscoop gecannuleerd, waarbij galstenen met ultra-sound werden aangevallen.

Soms leek het erop dat men indruk wilden maken door met zoveel mogelijk apparatuur de galwegen in te gaan. Zo was te zien hoe een steen werd verwijderd door met een scoop percutaan naar binnen te gaan en hem met de lithotryptor te vergruizen. Na een schakelmoment met een andere kamer kwam het beeld terug van dezelfde patient. Nu had men de steen in een dormia gevangen en verwijderde hem retrograad. Natuurlijk wel onder direct zicht van de scoop die nog steeds percutaan werd opgevoerd.

WETENSCHAP

Discussie kwam er, de dag erna, toen alle acrobatiek in videomontages werd nabeschouwd. Hier was tijd voor kritiek en vragen. Maar echte wetenschap werd het niet, zoals professor Axon uit Leeds, de toehoorders fijntjes liet weten: "Er worden een hoop nieuwe therapeutische endoscopische technieken op de markt gebracht, maar aan voldoende wetenschappelijke onderbouwing ervan ontbreekt het vaak."

Pieter Stokkers

Afscheid van Adriaan Douwes, kindergastro-enteroloog

Adriaan Douwes is bijna 33 jaar werkzaam als kinderarts/gastro-enteroloog in het VU medisch centrum. Hij gaat op 1 maart 2005 met pensioen. Als een van de eerste kindergastro-enterologen van Nederland heeft hij op veel gebieden pionierswerk verricht. Hij maakte de waterstofademtest geschikt voor gebruik bij kinderen. Hij was de eerste die zich verdiepte in de problematiek van voedselallergie bij Nederlandse zuigelingen. Hij ontwikkelde zijn eigen succesvolle behandelprogramma voor functionele obstipatie bij kinderen. Hij verdiepte zich als een van de eersten in het lastige gebied van slikproblemen bij zuigelingen en wist recent het hongerprovocatieprogramma voor jonge kinderen met pathologische voedselweigering - in Utrecht gestart, maar daar inmiddels zieltogend - in het VUmc met groot succes te reanimeren.

In de tijd dat de (kinder)gastro-enterologische wereld zich het hoofd brak over de klinische en diagnostische valkuilen van koolhydraatmalabsorptie, bracht de waterstofademtest (WAT) licht in de duisternis. Bij de fermentatie die volgde op aflevering van niet-geabsorbeerd materiaal in het colon, wordt waterstof gevormd, dat vervolgens diffundeert naar het bloed en binnen enkele minuten via de longen het lichaam verlaat. Waar de WAT vooral werd en wordt ingezet voor onderzoek naar primaire lactasedeficientie, heeft Adriaan indertijd laten zien dat er meer toepassingsgebieden zijn. Hij was de eerste die aantoonde dat zelfs zuigelingen (althans zijn dochter) lactose deels naar het colon lieten ontsnappen. De aandacht is inmiddels overigens (helaas?) verlegd naar andere horizonten: deden we in het VUmc in de hoogtijdagen 200 WAT's per jaar, nu zijn het er ten hoogste 10.

Niet alleen op klinisch en op onderzoeksgebied heeft Adriaan zijn sporen ruimschoots verdiend, hij is door de jaren heen ook zeer actief geweest in commissies, redacties en overlegorganen, waarin hij zich onder meer sterk maakte voor gezonde voeding voor zuigelingen en oudere kinderen. Op internationaal gebied was hij onder andere bestuurslid van de European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Ook haalde hij in 1990 het belangrijkste kindergastro-enterologische congres ter wereld naar Amsterdam: the 3rd Joint Meeting of ESPGAN and NASPGN. Zijn laatste wapenfeit was de samensmelting van de afdelingen kindergastroenterologie van VUmc en LUMC, waarover u onlangs in dit blad kon lezen. Daarmee heeft hij er in elk geval voor gezorgd dat zijn afdeling, ondanks de nu toeslaande bezuinigingen, met vertrouwen de toekomst tegemoet kan zien. Op 10 maart vindt in de Amstelzaal van het VUmc het symposium "In spin... Uit spuit" plaats; aansluitend kan men tijdens een receptie in de foyer afscheid nemen van Adriaan.

Frank Kneepkens, kindergastro-enteroloog, VUmc

DONOR-DONORTRANSPLANTATIE VAN DE LEVER

Een 16-jarige vrouw met een blanco medische voorgeschiedenis, Patiente A, werd opgenomen met een gedecompenseerde levercirrhose, Child-Pugh klasse C. Anamnestic had zij een week tevoren Arthrotec gekregen vanwege een gezwollen linker knie. Zij ontwikkelde naast klachten

van algehele malaise, perifere enkeloedeem en had een progressieve ascitesbuiik. Zij had nooit eerder bloedtransfusies gekregen, geen intraveneus drugsgebruik en geen andere (alternatieve) medicatie. Op de echoabdomen werd een kleine cirrotische lever met normale flow, een forse splenomegalie en veel ascites gevonden. Bij gastroscopie: graad 2 oesofagusvarices.

Biochemisch waren er verlengde stollingsparameters, een trombopenie, albumine 15, ammoniak 84, bili 51/34, AF 257, gGt 36, ASAT 100, ALAT 38, LDH 477. ASMA positief, hepatitis-serologie negatief. Het levernaaldbiopt liet een beeld passend bij auto-immuunhepatitis zien met uitgebreide verkavelende fibrose/cirrose.

Patiënte werd behandeld met Prednison en Azathioprine. Verwijzing naar het LUMC en plaatsing op de levertransplantatiewachlijst in bloedgroep B volgden. Haar klinische conditie verslechterde met slechts een partiele remissie van haar auto-immuun hepatitis. Gezien haar moeilijke bloedgroep en kleine postuur zou zij naar verwachting lang op een levertransplantatie moeten wachten. Ruim een jaar na initiele presentatie van Patiënte A werd een andere Patiënte (B) in onze kliniek auxiliair getransplanteerd wegens een acuut leverfalen door tuberculostatica-gebruik. Na herstel van de eigen lever van Patiënte B werd met instemming van Patiënte A besloten tot het hertransplanteren van deze extended linker donorlever van Patiënte B naar Patiënte A.

De donorlever kwam goed op gang. Wel werd het post-operatieve beloop gecompliceerd door choledocholithiasis waarvoor steenextractie, CMV-reactivatie en een HUS. Patiënte A maakt het thans uitstekend. Het hergebruik van de donorlever na het overlijden van de ontvanger, veelal direct na transplantatie, is enkele malen beschreven. Van deze living nonrelated orthotope levertransplantatie van een eerder auxiliair gebruikt transplantaat is echter nog geen eerdere beschrijving in de literatuur voorhanden. Onze casus beschrijft een optimaal gebruik van een donorlever in een tijd met donorschaarste en een olopende wachlijst.

Jonathan Lai, MDL-arts i.o.,
mede namens B. van Hoek en J. Ringers, LUMC, Leiden

PORTALE HYPERTENSIE NA LEVERTRANSPLANTATIE

Een jonge vrouw onderging in 1989 een levertransplantatie. Initiele immuunsuppressie: r-ATG, azathioprine (AZA), prednison en cyclosporine (CyA). In 1990 werd AZA 1 mg/kg opnieuw geïntroduceerd. De transplantaatfunctie was steeds goed; wel viel retrospectief op, dat er een langzame daling van de trombocyten was en de milt groter werd. Veertien jaar na transplantatie presenteerde patiënte zich met een slokdarmvaricesbloeding. De diagnose werd gesteld op portale hypertensie, veroorzaakt door nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH).

In de grootste autopsieserie was de prevalentie 65/2500 (2,6%), maar slechts 3/65 (4,7%) hadden ook portale hypertensie (1). De meest frequente klinische presentatie is met varicesbloeding of symptomen van hypersplenisme. Door de goede leversynthesefunctie wordt over het algemeen aangenomen dat de prognose goed is. patiënten kunnen echter een progressief beloop met leverdecompensatie krijgen (2). Hepatotoxische middelen verklaren tot 60% van de NRH.

Met name de vroege diagnose is lastig, verhoging van de cholestatische leverenzymen en lichte verhoging van de serumtransaminasen. De karakteristieke microscopische afwijking is een nodulaire afwijking zonder fibreuze septa. Een reticulinekleuring laat deze afwijking het beste zien: micronodulariteit met een behoud van de acinaire structuur, levercelatrofie in het centrum van de nodus en een 'druk'-aspect door celproliferatie en -regeneratie aan de rand van de nodus. Wanless 1990 beschouwt NRH als een ziekte van vasculaire oorsprong; obliteratie van kleine portaalvene takken werd bij alle patienten gezien.

middels endoscopie, TIPS of chirurgische shunt. Splenectomie moet vermeden worden, gezien een hoog risico op gecombineerde v. lienalis- en v. porta-trombose. Het lijkt erop dat alle thiopurines NRH kunnen geven; we denken dan aan azathioprine, 6MP en 6TG (lanvis). In hoeverre de een dat meer geeft dan de ander, dient te worden onderzocht.

Rob de Man, afdeling MDL, Erasmus MC Rotterdam

LITERATUUR

1. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11:787-97. 2. Gane E, Portmann B, Saxena R, Wong P, Ramage J, Williams R. Nodular regenerative hyperplasia of the liver graft after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:88-94.

OPROEP

Wetenschappelijk onderzoek MDL in Groote Schuur Ziekenhuis Studentenstage Kaapstad, Zuid-Afrika

De afdeling MDL in het Groote Schuur Ziekenhuis in Kaapstad is een multidisciplinaire GE-chirurgische unit. Het ziekenhuis heeft een belangrijke functie in Kaapstad en vervult een verwijfsfunctie in Zuid-Westelijk Afrika tot in Namibie. De afdeling bestaat uit gastro-enterologie algemeen, een levertransplantatie- unit en een colorectale unit. De MDL-zorg wordt verzorgd door twee fulltime MDL-artsen, zes parttime specialisten en drie MDL-artsen-in-opleiding. Op de afdeling worden gemiddeld 64 nieuwe patienten per week gezien. Er is met meer dan 1000 IBD-patienten sprake van een grote belangstelling voor inflammatoir darmlijden. De gangbare endoscopische verrichtingen van maag, darm en ERCP worden verricht. Helaas beschikt men nog niet over meer geavanceerde apparatuur zoals endo-echo.

De laatste jaren hebben meerdere leden van deze MDL-afdeling uit het Groote Schuur Ziekenhuis een bezoek gebracht aan MDL Nederland in het kader van de zogenaamde Oost-Europacursussen (HDDW) in Zwolle, Arnhem en later in Amsterdam. Dit heeft erin geresulteerd dat een van de stafleden recent gedurende vier maanden in het VU medisch centrum heeft gewerkt.

MOLECULAIRE MECHANISMEN VAN ANTIBIOTICUMRESISTENTIE IN HELICOBACTER PYLORI

Monique Gerrits, 2 december 2004, Erasmus Universiteit Rotterdam

Ruim vier miljoen Nederlanders zijn besmet met *Helicobacter pylori*, een bacterie die de maagmucosa koloniseert. Een infectie met deze bacterie is chronisch en resulteert meestal in maagontsteking, maar kan ook leiden tot peptische zweren en maagkanker. Eradicatie van *H. pylori* leidt in de meeste gevallen tot regressie en/of genezing van *H. pylori*-gerelateerde ziekten. Momenteel berust de enige succesvolle behandeling van *H. pylori*-infecties op het eradiceren van de bacterie door het gebruik van antibiotica.

Door de lage pH in de maag zijn slechts een beperkt aantal antibiotica effectief voor de behandeling van *H. pylori*. Het intensieve gebruik van deze middelen in het algemeen heeft ertoe geleid dat het aantal antibioticumresistente *H. pylori*-stammen toeneemt, met als gevolg dat de eradicatorie van *H. pylori* steeds gecompliceerder wordt. Om deze reden is het raadzaam om de prevalentie van antibioticumresistentie in *H. pylori* in kaart te brengen.

Aangezien op dit moment de meeste *H. pylori*-infecties gediagnostiseerd worden met behulp van niet-invasieve testen (bijvoorbeeld ureum-ademtest, serologie, stool-antigentest) is informatie over antibioticumgevoeligheid van deze bacterie meestal niet voor handen. Indien de gevoeligheid wordt bepaald met standaard, op kweek gebaseerde, technieken (E-test, agardilutie en diskdiffusie), kunnen de verkregen waarden moeilijk met elkaar worden vergeleken door het ontbreken van standaardisatie. Moleculaire testen daarentegen zijn sneller, reproduceerbaar en gemakkelijk te standaardiseren; zij bieden dus een aantrekkelijk alternatief. Echter, voordat deze testen ontwikkeld kunnen worden, dient kennis van moleculaire mechanismen van antibioticumresistentie bekend te zijn.

Onderhavig onderzoek was voornamelijk gericht op het ontrafelen van moleculaire mechanismen van tetracycline, amoxicilline en metronidazolresistentie in *H. pylori*, en het toepassen van deze informatie voor moleculaire testen.

dat deze resistentie wordt veroorzaakt door een enkele drievoudige basenpaarverandering, AGA926-928TTC, in beide 16S rRNA-genen. Op basis van deze kennis was de auteur van het bovengenoemde proefschrift in staat om een tweetal sneldiagnostiektesten te ontwikkelen. De eerste techniek, de PCR-RFLP (Restrictie Fragment Lengte Polymorfisme), is eenvoudig, snel en goedkoop en kan vrijwel in ieder diagnostisch laboratorium worden uitgevoerd. De tweede test, een real time PCR op basis van Light-Cycler-technologie, is snel en zeer accuraat en indien deze test direct wordt uitgevoerd op een maagbiopt, dan kan de uitslag van de test nog worden verkregen op de dag van endoscopie.

In *H. pylori* wordt amoxicillinresistentie veroorzaakt door verschillende mutaties in het *pbp1A*-gen, terwijl metronidazolresistentie wordt teweeggebracht door een of meerdere willekeurige mutaties in het *rdxA*- en *frxA*-gen. Daar beide resistentiemechanismen berusten op een breed scala aan mutaties, is het niet voor de hand liggend dat op korte termijn DNAgebaseerde sneldiagnostiektesten worden ontwikkeld voor de detectie van amoxicilline- en metronidazolresistentie.

CURRICULUM VITAE

Monique Gerrits is geboren op 4 september 1972 te Zevenaar. Tijdens haar opleiding Hoger Laboratorium Onderwijs specialiseerde zij zich in de Medische Microbiologie en Biotechnologie. Zij liep tweemaal stage: bij het Medisch Microbiologisch Laboratorium van het Diakonessenhuis te Utrecht en bij de afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie van de Vrije Universiteit te Amsterdam. In april 1996 accepteerde zij een functie als medisch-researchanaliste bij de VU. Hier verrichtte zij onder leiding van dr. J.G. Kusters vierenhalf jaar lang onderzoek aan *Helicobacter pylori*. Per 1 januari 2001 werd deze samenwerking voortgezet bij de MDL-afdeling van het Erasmus MC te Rotterdam. In mei 2002 startte Monique Gerrits onder leiding van prof. dr. E.J. Kuipers, dr. J.G. Kusters en dr. A.H.M. van Vliet haar promotieonderzoek. Zij ging op internationaal werkbezoek bij de afdeling Clinical Pharmacology and Gastroenterology Unit van de Sao Francisco University te Braganca Paulista, Brazilië. Monique Gerrits blijft werkzaam op de MDL-afdeling van het Erasmus MC.

Geïnteresseerden kunnen het proefschrift opvragen via:
m.m.gerrits@erasmusmc.nl.

Op dit moment werkt daar een MDL-arts-in-opleiding (Philip Friederich), die na een jaar Groote Schuur zijn opleiding in het AMC zal vervolgen. De MDL-afdeling Groote Schuur zou de komende jaren graag Nederlandse studenten huisvesten voor een wetenschappelijke stage van drie a vier maanden. Het liefst zou men studenten zien die hun co-schappen grotendeels hebben gelopen en die als zodanig ook - naast hun wetenschappelijk onderzoek - de rapporten, overdrachten en besprekingen zouden kunnen meelopen. Geïnteresseerden kunnen contact opnemen met David Epstein, MDL-arts Groote Schuur Ziekenhuis Kaapstad, email: epstein@curie.uct.ac.za, telefoon: 0027-21-404-3040.

Degenen die meer willen weten over de huidige problemen in de Zuid- Afrikaanse gezondheidszorg raad ik het artikel 'Health Care Reform and the Crisis of HIV and AIDS in South Africa' aan van Solomon R. Benatar, New England Journal of Medicine 2004; 7:81-92.

Chris Mulder, VUmc
e-mail: cjmulder@vumc.nl

'Eigenlijk wilde ik niet weg uit Nederland'

Omdat haar man als fysicus in Leiden een promotieplaats kreeg aangeboden, verhuisde de jonge arts Verena van den Brandt-Gradel in 1976 naar Nederland. In het Slotervaart Ziekenhuis volgde zij de interne opleiding en bij Guido Tygat in het AMC de MDL-opleiding. Een jaar in het Anthonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis zorgde voor voldoende kennis over de oncologische aspecten van het vak. Toen ze haar opleiding in 1984 afrondde, lagen de kaarten omgekeerd: de heer Van den Brandt verloor zijn baan in Delft en werd in Zwitserland met open armen ontvangen.

In het kleine Aarau (ruim 15.000 inwoners) heeft Verena van den Brandt sinds ruim tien jaar haar eigen 'Praxis'. Daarvoor werkte ze op de afdeling gastro-enterologie van het academisch ziekenhuis in Bern. Een snelle blik op de ledenlijst van het Zwitserse Genootschap van MDL-artsen leert dat ze tegenwoordig hooguit vijf vrouwelijke collega's heeft tegenover ruim 175 mannelijke collega's

Verena van den Brandt: "Het is in Zwitserland voor een jonggetrouwde vrouw haast onmogelijk om een opleiding tot medisch specialist te volgen. Je moet voortdurend verhuizen om in verschillende ziekenhuizen delen van je opleiding te kunnen doen. Dat lukt bijna niet als je getrouwd bent, want probeer als man en vrouw maar eens elk een baan te krijgen in dezelfde plaats. In de praktijk komt het erop neer dat mannen een carrière opbouwen en vrouwen in veel mindere mate. Lange tijd was ik de enige vrouwelijke MDL-arts in Zwitserland. In Nederland is de opleidingssituatie veel gemakkelijker. In het Slotervaart kon ik mijn volledige interne opleiding doen en vervolgens kreeg ik een plaats voor de MDL-opleiding in het Wilhelmina Gasthuis/AMC. Het schakelt allemaal veel gemakkelijker."

CULTUURSHOCK

Gaan werken in een Zwitsers ziekenhuis - de opleidingen zijn onder bepaalde voorwaarden wederzijds erkend - was voor Verena van den Brandt een ware cultuurshock. "Ik was gewend geraakt aan de losse, collegiale omgang in Nederland. Daar werd je als specialist-in-opleiding gestimuleerd zelf initiatief te nemen en een eigen stijl te ontwikkelen, ook in de omgang met patienten. Daar is in Zwitserland - nog altijd - geen sprake van. De verhoudingen zijn autoritair en eigen initiatief wordt nauwelijks op prijs gesteld. De specialist- in-opleiding doet wat de professor zegt, en daarmee uit. Eigenlijk had ik helemaal niet weg gewild uit Nederland. Ik heb me daar altijd heel goed op mijn plaats gevoeld. Het was omdat mijn man een baan kon krijgen in Zwitserland, anders was ik zeker gebleven."

MAATSCHAPPEN

Met haar eigen praktijk kreeg Van den Brandt ook weer de ruimte het werk op haar eigen manier te doen. "In mijn eigen praktijk heb ik alle vrijheid. Ik heb mijn eigen personeel en mijn eigen apparatuur. In de 'gastropraxis' zijn coloscopie, gastroscopie en sonografie de meest voorkomende verrichtingen. Ingewikkelde zaken zoals ERCP doen mijn collega's en ik in het plaatselijke overheidsziekenhuis. De andere kant van de medaille is, dat ik fulltime moet werken en mijn uiterste best moet doen om patienten te krijgen en te houden. We zijn in het kanton Aargau (560.000 inwoners) met zeven MDL-artsen die

een eigen praktijk hebben. Door de concurrentie komen wachtlijsten hier niet voor. Patienten kunnen meteen terecht; uitslagen van de patholoog-anatoom heb ik binnen twee of drie dagen en ook voor een MRI of CT-scan kunnen patienten binnen enkele dagen terecht. We hebben hier in dit kleine plaatsje drie volledige rontgenpraktijken. Het werkt allemaal heel snel. Hoe lang dat nog zo kan blijven, vraag ik me overigens af. Ik heb bijvoorbeeld in de afgelopen tien jaar alleen al in endoscopieapparatuur ruim een kwart miljoen euro geïnvesteerd. Apparatuur wordt steeds beter, maar ook steeds duurder. Voor een eenpersoonspraktijk is dat op den duur niet meer op te brengen. Ik denk dus dat we ook hier toegaan naar maatschappen, zoals dat bij de rontgenologen

nu al het geval is. Dat zal het ook gemakkelijker maken werk en prive beter op elkaar af te stemmen."

VRIJE KEUZE

Wanneer inschakeling van andere specialisten - zoals de oncoloog of de chirurg - nodig is, ervaart Van den Brandt een plezierige keuzevrijheid. "Ik kan voor elke patient een optimale keuze maken. De ene chirurg is goed met oude mensen, de andere goed met jonge. De een weet hoe je moet omgaan met een sportman of sportvrouw, de ander heeft daar geen gevoel voor. In Nederland moest je toch eigenlijk wel kiezen voor de chirurg die verbonden was aan je eigen ziekenhuis."

IMPORT EN EXPORT

Wat Nederland van Zwitserland zou kunnen leren, is dat bij een andere organisatie van de gezondheidszorg de wachtlijsten tot het verleden kunnen behoren. Het werken met kleinere praktijken biedt de patient een groter keuzevrijheid en leidt tot een 'klantvriendelijke' benadering. Uit Nederland zou

Verena van den Brandt graag de informele en collegiale omgang willen 'importeren' evenals een deel

van de solidariteit die is ingebakken in het Nederlandse zorgverzekeringssysteem. "Je ziet hier bijvoorbeeld dat de opvang van patienten met een psychische stoornis veel problemen heeft. Verzekeringen vergoeden die behandeling meestal niet en veel van deze patienten hebben geen werk of een slecht betaalde baan en kunnen de behandeling dus ook niet zelf betalen. Dat is in Nederland beter geregeld."