

Tijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

MAGMA

Jaargang 12
Nummer 4
December 2006

Op zoek naar de sleutel

Basale MDL-research





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 patiënten-organisaties. 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
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: c.jmulder@vumc.nl

ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en andere 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 én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

COVERFOTO

Corbis

MDL - TRANSFERS

In het Antoniusziekenhuis (Mesos-Antoniusgroep) is als 7^e MDL-arts Abdul Al-toma (VUmc) gestart.

Karliën Bruin uit het AMC gaat als 1^e MDL-arts naar het TweeSteden Ziekenhuis (TSZ) in Tilburg. Frank Wolfhagens is in buitengewone opleiding MDL (EMC), nu nog internist TSZ, om lokaal de 2^e MDL-arts te worden. Ze zoeken nog een 3^e MDL-arts. Het Catharina-ziekenhuis in Eindhoven vist achter het net en moet zich aansluiten in de rij wachtden. De namen van de 3^e en 4^e MDL-arts in Apeldoorn vallen net buiten deze MAGMA.

Eric de Goede start als 5^e MDL-arts in Heerlen. Hij is opgeleid in België en praktiseerde tot op heden in Hasselt. Heerlen denkt de advertentie voor de 6^e collega te kunnen plaatsen over 1 à 1,5 jaar. Leiden lijkt een grote slag te slaan en trekt James Hardwick aan, nu nog AMC, voor de coloncarcinoopathologie. Daarnaast komt Gijs van den Brink (Genève, voorheen AMC), voor het IBD-laboratorium naar Leiden. In Leiden blijft Mienke Coenraad – nu nog in opleiding – voor de staf behouden, met speciale belangstelling voor de hepatologie. Cock Lamers vertrekt in de loop van 2007; berichten over zijn afscheid volgen te zijner tijd. In het AMC zijn 1 à 2 vacatures als gevolg van het vertrek van Hommes en Hardwick. Ze zoeken met spoed een generalist in de MDL.

Maastricht zoekt zeer actief; Joop Rijken (gepen-sioneerd ex-Heerlen), die nog hielp bij de supervisie

van de scopieën, is naar Harderwijk verhuisd. Hij helpt de collegae daar nu uit de nood. Sylvia Sanduleanu en Rogier de Ridder blijven tot nader order als staf in Maastricht.

In Leiderdorp is Roelof Janssens dit voorjaar officieel als MDL-arts gestopt, zij zoeken daarom een 3^e MDL-arts. Gooi-Noord zoekt samen met Hilversum zijn 5^e MDL-arts. In het Erasmus MC in Rotterdam is eerder dit jaar Annette Fritscher-Ravens vertrokken.

Het Spaarne Ziekenhuis in Hoofddorp laat weten op zoek te zijn naar een 4^e MDL-arts. Rijnstate Arnhem sondeert naar een 8^e MDL-arts.

In de vorige MAGMA meldde ik dat er in Nederland zo'n 30-35 vacatures zijn. Een aantal ziekenhuizen – zoals Boxmeer, Meppel en Weert, maar ook andere basisziekenhuizen, die niet met name genoemd willen worden – blijkt echter wel te denken over het aantrekken van een 1^e MDL-arts, maar acht zich bij de huidige markt vrijwel kansloos en meldt zich daarom niet. Dit betekent dat de nu bekende vacatures een onderschatting vormen van het reële beeld. Veertig vacatures tot 2008 lijken een betere afspiegeling van de werkelijkheid. Het aantal praktiserende MDL-artsen bedraagt 260, hiervan zijn 253 lid 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-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).

VU medisch centrum, Elly Klínenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; UMC St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Universitair Medisch Centrum Groningen, Gerard Dijkstra; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Bas Oldenburg; Leids Universitair Medisch Centrum, Cock Lamers.

Mouwen opstropen!

Nederland heeft een sterke onderzoekstraditie op het gebied van maag-, darm- en leverziekten. Hoewel het nooit formeel is onderzocht, heeft Nederland waarschijnlijk het hoogste aantal gepromoveerde MDL-artsen in Europa. De staalkaart van het basale onderzoek in deze editie van MAGMA geeft goed weer hoe breed het veld is waarop we aan het werk zijn.

Er is echter geen enkele reden nu zelfgenoegzaam achterover te leunen, want het klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland staat onder druk. Door tijdrovende procedures wijken bedrijven steeds vaker uit naar landen als België en de Verenigde Staten. Met name bij grote klinische studies verliest Nederland terrein. Dat is heel vervelend, ook voor het basale onderzoek, want basaal en klinisch horen bij elkaar: van *bench to bedside* en van *bedside to bench*.

We zullen de mouwen moeten opstropen om onze positie in de sterk competitieve onderzoekswereld te versterken of minimaal te behouden. Wat kunnen we doen?

We moeten aandacht besteden aan toponderzoek tijdens de NVGE-voor- en najaarsvergadering. Tijdens de laatste zijn minisymposia gehouden waar toponder-

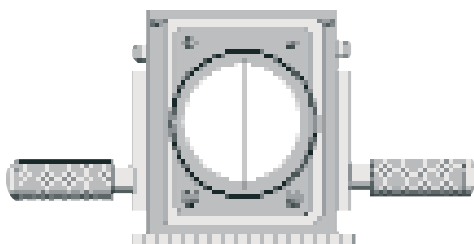
zoekers zoals Hans Clevers, Antonio Moschetta en Fernando Azpiroz voordrachten hielden. Een uitstekende zaak, die we moeten doorzetten.

We kunnen de relatie versterken tussen klinische en basale wetenschappers om zo te komen tot sterk translationeel gericht onderzoek. We moeten jonge onderzoekers stimuleren zich te richten op het translationele domein.

Zo veel mogelijk opleidingsassistenten zouden in onderzoek moeten participeren en een promotietraject moeten kunnen doorlopen in een AGIKO-constructie, waarbij de klinische opleiding afgewisseld wordt met onderzoeksjaren.

Uiteraard moeten we maximaal meeliftten met landelijke initiatieven zoals het Parelsnoer-initiatief, waarbij 30 miljoen euro is vrijgemaakt voor het opzetten van landelijke – UMC-gebonden – bloed- en weefselbanken, die translationeel onderzoek een nieuwe impuls zullen geven. Dat de IBD-biobank geldt als de *showcase* van dit initiatief, bewijst dat we het nog niet zijn verleerd.

Melvin Samsom
- voorzitter -



Een nieuw forum voor jonge onderzoekers

The First Young IBD Research Meeting

Al jarenlang wordt in Nederland baanbrekend onderzoek verricht naar inflammatoir darmlijden. Veel onderzoekers en artsen beginnen hun promotie of opleiding bij een van de IBD-onderzoeksgroepen. Mogelijkheden om tijdens deze periode elkaar te ontmoeten, van elkaar te leren of te oefenen met het presenteren van onderzoeksdata, zijn schaars. Ook is de samenwerking tussen de verschillende centra helaas beperkt. Daarom werd in september 2006 *The First Young IBD Research Meeting* in Utrecht georganiseerd; een nieuw forum voor jonge IBD-onderzoekers. Het programma, gemodereerd door Guido Tytgat, bestond uit vier presentaties gegeven door onderzoekers zelf, en een tweetal achtergrondlezingen verzorgd door Maikel Peppelenbosch en Chris Mulder. In totaal bezochten 43 onderzoekers en artsen de bijeenkomst. Inspirerende en verhelderende voordrachten over apoptose, mapkinase, gemodificeerde bacteriën als therapie, roken bij IBD, mycobacterium avium als mogelijk pathogeen, NOD2 en genetica bij de ziekte van Crohn werden gegeven. De leerzame dag werd afgesloten in een ontspannen sfeer met een borrel en diner. *The First Young IBD Research Meeting* is een succes te noemen en zal volgend jaar april opnieuw worden georganiseerd.

Nanne de Boer
VUmc, Amsterdam
khn.deboer@vumc.nl



Alle sprekers en beide voorzitters (v.l.n.r.): Zuzanna Zelinkova, Maikel Peppelenbosch, Guido Tytgat, Nanne de Boer, Michelle Borm, Henri Braat, Chris Mulder en Frans van de Heide.

Sectie Experimentele Gastro-enterologie (SEG) van de NVGE

MIRJAM VISSERS

Al vanaf 1988 coördineerden Peter Jansen, Jan van Hattum en Jan Taminiou de *International Teaching Sessions*, die vanaf 1989 op initiatief van Stefan Meuwissen werden gekoppeld aan basale workshops. Deze workshops werden in 1992 onder leiding van Jaap Koningsberger en Hein Verspaget omgezet in gestructureerde researchcolloquia. Hieruit ontstond binnen de NVGE op 21 maart 1997 formeel de Sectie Experimentele Gastro-enterologie (SEG) als forum voor basaal onderzoek van het spijsverteringsorgaan (zie ook het artikel *Basaal onderzoek naar ziekten van maag, darm en lever* elders in dit nummer). In het voorjaar van 2002 is de voormalige werkgemeenschap 'Darmfunctie' van ZonMW, voorheen MW-NWO, formeel opgegaan in de SEG van de NVGE.

De SEG stelt zich tot doel het bevorderen van het basale onderzoek in de gastro-enterologie op een zo breed mogelijk terrein en op alle gebieden tussen gen en (dis)functie. Ook het bevorderen van de toepassing van die kennis rekt zij tot haar taak. Daarnaast wil zij de specifieke belangen van haar leden zo goed mogelijk behartigen. Onder de ongeveer 200 huidige leden van de SEG treft men naast artsen vooral niet-medische academici met verschillende specialisaties aan. De leden zijn afkomstig van universiteiten, onderzoeksinstituten, ziekenhuizen en het bedrijfsleven. De ledengroep vertegenwoordigt verscheidende disciplines, zoals celbiologie, moleculaire biologie, fysiologie, biochemie, farmacologie, microbiologie, chemie, genetica, immunologie en geneeskunde op het gebied van de maag-, darm- en leverziekten.

Door de grote vraag naar dokters vanuit de kliniek staat de beschikbare tijd voor basaal onderzoek van de gemiddelde dokter vaak onder druk. Anderzijds hebben basale onderzoekers vaak slechts beperkte kennis van de relevante problematiek 'in kliniek'. De SEG wil een podium zijn waar dokters en 'basalisten' met elkaar in contact kunnen komen en zo de drempels wegnemen die de interactie tussen deze beroepsgroepen in de weg zouden



kunnen staan. Het bestuur is daarom een afspiegeling van de verschillende beroepsgroepen in deze sectie.

Het lidmaatschap van de sectie is gratis voor NVGE-leden. Ook jonge onderzoekers wil de SEG een platform bieden om hun MDL-gerelateerde onderzoek te faciliteren. Voor jonge, niet-medisch opgeleide onderzoekers zijn daarom extra voordelen aan het SEG-lidmaatschap gekoppeld, zoals: teruggave van de NVGE-contributie en sponsoring van de drukkosten van een proefschrift (voor voorwaarden en gesponsorde proefschriften: zie SEG-gedeelte op www.nvge.nl).

Om ervoor te zorgen dat de SEG een breed forum vormt, waarbinnen basale MDL-onderzoekers hun werk presenteren en uitwisselen, worden er contacten onderhouden met de organisatoren van de werkgroep Mucosale Immunologie, de European Intestinal Transport Group en de Nederlandse Darmendag. De programma's en vergaderdata van deze groepen worden via e-mailverzendinglijsten van de leden uitgewisseld en links naar deze groepen zijn op onze website opgenomen. Het organiseren van wetenschappelijke vergaderingen, telkens tijdens de voorjaars- en najaarsvergaderingen van de NVGE, is de kernactiviteit van de SEG. Aan de hand van vrije voordrachten, die worden geselecteerd uit ingediende abstracts, wordt een dagprogramma samengesteld. Er is een *abstractprijs* (voor winnaars: zie website) en gepresenteerde *abstracts* worden gepubliceerd in de *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Ook verzorgt de SEG tijdens de NVGE-vergaderingen een *(Inter)national Teaching Session*, waarbij een actueel onderzoeksonderwerp nader wordt belicht door (inter)nationale experts, en wel op een wijze die zowel voor onderzoekers als voor MDL-artsen uitdagend en leerzaam is. Basale en translationele geneeskunde zijn essentieel om voortgang in de inzichten in MDL-ziekten te waarborgen. De vergaderingen van de SEG zijn bij uitstek het forum alwaar basale onderzoekers in de gastro-enterologie en artsen die actief zijn in het basale onderzoek, hun werk kunnen presenteren en hun netwerk kunnen opbouwen.

Bestuur van de SEG

Bestuur van de Sectie
Experimentele Gastro-
enterologie (van links
naar rechts):
Hans Kusters
(voorzitter),
Edmond Rings
(penningmeester),
Gerard Dijkstra
(secretaris),
Ric van Tol
(algemeen bestuurslid).



Basaal onderzoek naar ziekten van maag, darm en lever

NEDERLAND HEEFT INTERNATIONAAL EEN GOEDE REPUTATIE OP HET GEBIED VAN KLINISCH ONDERZOEK BIJ MAAG-, DARMS- EN LEVERZIEKTEN. VOLGENS HET LEIDS CENTRUM VOOR WETENSCHAPS- EN TECHNOLOGIE STUDIES (CWTS) PUBLICEERDEN NEDERLANDSE ONDERZOEKERS IN DE PERIODE 2001 TOT 2004 RUIM 1700 ARTIKELN IN WETENSCHAPPELIJKE TIJDSCHRIFTEN. DAT LEVERDE EEN ZEVENDE PLAATS OP IN EEN WERELDWIJDE RANGORDE. MAAR OOK IN HET BASALE ONDERZOEK IN DE GASTRO-ENTEROLOGIE EN HEPATOLOGIE LEVERT NEDERLAND EEN AANZIENLIJKE BIJDRAGE. EEN OVERZICHT VAN BELANGRIJKE RESEARCHPROGRAMMA'S OP HET GEBIED VAN MAAG-, DARMS- EN LEVERZIEKTEN.

AMC Amsterdam

Op de afdeling Gastro-enterologie & Hepatologie in het AMC wordt het fundamenteel onderzoek gecoördineerd door prof. dr. Guy Boeckstaens. Het onderzoek concentreert zich enerzijds op ontsteking en innervatie van het maagdarmsysteem (neuro-immunologisch onderzoek) en anderzijds op vroegdetectie en behandeling van kanker. Daarnaast is de lever een belangrijk gebied van fundamenteel onderzoek.

NEURO-IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK

Immunoloog dr. René van den Wijngaard voert het onderzoek uit naar het prikkelbare-darmsyndroom (PDS). PDS wordt gekenmerkt door buikklachten en een veranderd ontlastingspatroon. Overgevoeligheid voor pijnprikkels is een belangrijk mechanisme dat deze klachten veroorzaakt. Onderzoek bij dieren (ratten) heeft aangetoond dat stress en ontsteking hierbij een essentiële rol spelen. De vraag is welke stoffen de pijn veroorzaken en welke stoffen die pijn kunnen blokkeren. Dit is waarop de onderzoekers zich momenteel focussen om uiteindelijk een medicament te ontwikkelen dat de patiënt van zijn klachten kan afhelpen.

Een ander onderzoek, uitgevoerd door moleculair bioloog dr. Wouter de Jonge, concentreert zich op de vraag hoe ontstekingsprocessen op de motoriek van de dunne darm kunnen ingrijpen. Ook hiervoor is een dierproefmodel ontwikkeld. Een belangrijk deel van het onderzoek bestudeert hoe manipulatie van de dunne darm tijdens chirurgische ingrepen aanleiding geeft tot ontsteking. Deze ontsteking is recent aangetoond als belangrijkste oorzaak voor postoperatieve ileus (afwezigheid van passage van het voedsel door de darm). Doel van het onderzoek is om op basis van deze nieuwe inzichten geneesmiddelen te ontwikkelen die ileus kunnen behandelen of voorkomen. Daarnaast vindt ook onderzoek plaats naar de wijze waarop het zenuwstelsel communiceert met het immuunstelsel. Verhoogde zenuwactiviteit als gevolg van stress leidt tot verandering van het immuunstelsel. Hoe gebeurt dat in de darmen en hoe kan kennis daarover worden gebruikt om ontstekingen in de darmen te reduceren?

Het fundamentele onderzoek op het gebied van inflammatoir darmlijden (IBD) wordt geleid door dr. Pieter Stokkers en richt zich op de manier waarop witte bloedcellen reageren op de bacteriële flora van de darm. Verondersteld wordt dat patiënten met IBD dit anders doen dan mensen zonder IBD. Verder wordt labonderzoek gedaan naar genetische risicofactoren die een rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Van bekende polymorfismen in het DNA die met ziekte zijn geassocieerd, worden de effecten op de afweerreactie bestudeerd. Tevens wordt met grote associatiestudies geprobeerd, samen met de acht andere universitaire centra, nieuwe genetische risicofactoren te ontdekken.

Tot slot wordt er ook nog onderzoek verricht naar ontsteking van de alvleesklier ofwel pancreatitis. De laatste jaren is veel werk verricht met betrekking tot het verloop van de inflammatoire reactie bij experimentele pancreatitis, inclusief het beïnvloeden van deze respons met behulp van (nieuwe) immunomodulators. Bij patiënten met acute en chronische pancreatitis wordt veel onderzoek gedaan naar het voorkomen van bekende en nieuwe genetische mutaties in onder andere het trypsine- en CFTR-gen.

ONCOLOGISCH ONDERZOEK

Het oncologisch onderzoek richt zich vooral op het ontstaan van dysplasie en het vroegtijdig detecteren van kanker.

In de slokdarm is het basale onderzoek onder leiding van dr. Sheila Krishnadath gericht op het ontstaan van Barrett-mucosa bij refluxpatiënten (morfogenetisch onderzoek met behulp van onder andere SAGE en microarrays) en de factoren die het ontstaan van kanker in een Barrettslokdarm kunnen voorspellen (onder andere middels multicolour FISH op *brush cytologie-samples*) danwel versnellen (relevante factoren in Barrett-carcinogenese). Daarnaast onderzoekt de groep de mogelijkheid om middels dendritische celtherapie patiënten met slokdarmkanker specifieke immunotherapie aan te bieden.

Ook vroegdiagnostiek naar het ontstaan van colonkanker is een belangrijk onderwerp van onderzoek in het AMC. Het onderzoek is er enerzijds op gericht om via proteomics/genomics-technieken vroege markers te identificeren in de ontlastings-

- ting, weefsel of serum. Een voorbeeld hiervan is onderzoek naar een fecale RNA-test bij patiënten met colorectaal carcinoom dat wordt verricht in samenwerking met de afdeling Virologie van het AMC. In een andere onderzoekslijn wordt de rol van trofische mediators (BMP) en de betrokken signaaltransductiepaden in het ontstaan van colorectaal carcinoom onderzocht.

Pancreas carcinoom is een agressief verlopende ziekte die meestal pas laat wordt gediagnosticeerd. Bovendien is het vaak moeilijk om uit te maken of een gezwel of een cyste op beeldvorming goedaardig of kwaadaardig is. Daarom vindt bij patiënten uitgebreid onderzoek plaats naar het identificeren van differentiële markers tussen benigne en (pre)maligne aandoening in serum, cystevocht en feces met onder andere proteomics-technieken.

ONDERZOEK NAAR DE LEVER

In het AMC leidt prof. dr. Ronald Oude Elferink het Levercentrum, waar verschillende onderzoekslijnen op het gebied van leverfunctie en leverziekten worden uitgevoerd.

Een van de onderzoeken richt zich op transportprocessen in de lever. De onderzoekers concentreren zich op de rol van transporteiwitten in het galwegmembraan. Deze eiwitten spelen een rol bij de vorming van gal en bij de uitscheiding van galzouten en -lipiden. Dit is een heel bijzonder proces, want gal is zo giftig en agressief dat het elk biologisch membraan oplost. Het canaliculair membraan moet dus over formidabele verdedigingsmechanismen beschikken. Onderzoek wordt gedaan bij erfelijke leveraandoeningen waarbij dit verdedigingsmechanisme is beschadigd.

Adenosinetriphosfaat of ATP is een verbinding die in de celstofwisseling een sleutelrol vervult als drager van chemische energie. ATP-afhankelijke transporteiwitten bepalen in belangrijke mate de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Onderzoek bij genetisch gemodificeerde muizen moet de rol van deze transporteiwitten duidelijk maken. De resultaten zijn van belang voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en voor onderzoek naar interacties tussen medicijnen.

Het AMC doet ook onderzoek naar het mechanisme van cholestatische jeuk. In vele cholestatische aandoeningen, zoals PBC, zwangerschapscholestase en obstructieve cholestase, is jeuk een van de eerste symptomen. Het mechanisme hiervan is onbekend maar de algemene gedachte is dat galcomponenten (zoals galzouten) die zich ophopen in het plasma, hiervoor verantwoordelijk zijn. In dit onderzoek wordt signaaloverdracht in neuronen bestudeerd en wordt het effect van galcomponenten hierop onderzocht.

Een aantal erfelijke leverziekten kan uitsluitend worden genezen door levertransplantatie. Doordat dit nog altijd een

ingrijpende operatie is, en donorlevers zeer schaars, zijn alternatieven noodzakelijk. In dit onderzoek worden verschillende virale vectoren geconstrueerd waarmee therapeutische genen aan levercellen kunnen worden afgeleverd. Diermodellen voor het Crigler Najjar-syndroom en Progressieve Familiële Intrahepatische Cholestase worden in dit onderzoek gebruikt. Een klinische trial met AAV voor het Crigler Najjar-syndroom staat op stapel. Men tracht ook correctie van leverziekten te bereiken door levercellen te transplanteren. Deze cellen nestelen zich in de lever van de ontvangermuizen waar deze cellen zich onder de juiste omstandigheden kunnen vermenigvuldigen (onderzoekers: dr. Jurgen Seppen en dr. Pieter Bosma).

Ten slotte wordt de regulatie van het metabolisme van lipiden en aminozuren in de lever bestudeerd. Ontregeling van dit metabolisme kan onder andere leiden tot leververvetting hetgeen weer kan ontaarden in ontsteking (hepatitis). Omdat overgewicht vaak gepaard gaat met leververvetting, is dit een veelvuldig voorkomend probleem. Getracht wordt om deze regulatie zodanig te ontrafelen dat middelen kunnen worden ontwikkeld die leververvetting tegengaan (onderzoekers: prof. dr. Wout Lamers en prof. dr. Peter Jansen).

VUmc Amsterdam

Binnen de vakgroep MDL van het VUmc wordt onderzoek gedaan naar basale immunologische en genetische mechanismen die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor chronische inflammatie van de tractus digestivus, in het bijzonder chronische inflammatoire darmziekten (IBD).

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat de genetische gevoeligheid voor IBD uiterst complex is. De afgelopen jaren is veel vooruitgang geboekt met het identificeren van de genen die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor IBD. Het bekendste voorbeeld zijn mutaties in het CARD15/NOD2-gen, die voorkomen bij een subgroep van patiënten met de ziekte van Crohn. Deze mutaties komen echter slechts voor bij een minderheid van de patiënten, en de meerderheid van de genen moet nog worden gevonden.

Met het National Institute of Health in de Verenigde Staten is aan de VU een ambitieus programma gestart om genen te identificeren die betrokken zijn bij ontsteking van de darm middels genetische analyse van muismodellen. Hoewel IBD, zoals dat bij mensen voorkomt, niet bij muizen wordt gevonden, komen darmontstekingen voor bij muizen die sterke gelijkenis tonen met humane IBD. Enerzijds zijn er muizen waar IBD geïnduceerd kan worden middels klysma's met een chemische stof. Anderzijds zijn er muizen met een bekend genetisch defect



die spontaan een colitis ontwikkelen die sterke gelijkenis vertoont met IBD. Opvallend daarbij is, dat er muizenstammen zijn die wel gevoelig zijn voor de ziekte en stammen die ongevoelig zijn.

Groot voordeel van muizenonderzoek boven humaan onderzoek is dat muizen binnen een bepaalde stam genetisch volstrekt identiek zijn, in tegenstelling tot de grote genetische diversiteit tussen mensen. Met andere woorden: zowel de genetische als klinische heterogeniteit wordt sterk gereduceerd in diervormen. Bovendien kunnen potentieel storende omgevingsfactoren, zoals voeding, worden gecontroleerd en identiek worden gehouden. Dit maakt de kans op gen-identificatie veel groter. Het idee is dat middels deze benadering genen – en daarmee pathogenetische mechanismen – kunnen worden ontdekt die ook relevant kunnen zijn voor humane IBD.

Door gevoelige en ongevoelige stammen onderling met elkaar te kruisen gedurende twee generaties, ontstaat een populatie muizen waarin iedere muis een unieke combinatie heeft van genetisch materiaal van beide voorouders. Sommige nakomelingen zullen het gen/de genen die de colitisgevoeligheid bepalen, hebben gekregen van de gevoelige stam. Door middel van zogenaamde *whole genome screens* kunnen de chromosomale gebieden worden geïdentificeerd die co-segregeren met de gevoeligheid voor de ziekte. De daadwerkelijke genen en mutaties kunnen vervolgens worden geïdentificeerd volgens verschillende benaderingen: formele genetische studies waarbij steeds kleiner wordende chromosomale gebieden worden teruggekruist van de gevoelige muizenstam op de resistente stam; microarray-onderzoek, waarbij met behulp van genenchips wordt gekeken welke genen in het geïdentificeerde chromosomale gebied anders tot expressie komen in de gevoelige versus de resistente stam, en ten slotte kandidaatgenstudies, waarbij die genen die zich in het geïdentificeerde gebied bevinden, worden onderzocht waarvan op grond van functie aannemelijk is dat ze betrokken zouden kunnen zijn bij de gevoeligheid voor de ziekte.

Deze benadering hebben wij toegepast op diverse muismodellen voor IBD. Dat heeft geleid tot identificatie van verschillende genen en mutaties daarin. Eén van de genen betreft het interleukine-12-gen. Het is al langer bekend dat dit cytokine een belangrijke rol speelt bij de ziekte van Crohn, getuige onder meer de sterk verhoogde expressie van dit cytokine in de darm bij patiënten met deze ziekte en het therapeutisch effect van anti-interleukine-12. Wij hebben inmiddels het moleculaire mechanisme op basis waarvan de sterk verhoogde IL-12-productie bij gevoelige muizen ontstaat grotendeels ontrafeld. Of dit mechanisme ook relevant is voor humane IBD, wordt momenteel onderzocht.

Andere onderzoekslijnen die voortvloeien uit de resultaten van de *genome screens*, betreffen de rol van NF κ B-sig-naaltransductie en de rol van *tight junction proteins* (eiwitten die een belangrijke rol spelen in het handhaven van de mucosale integriteit). Deze mechanismen worden zowel in diervormen als in patiëntenmateriaal onderzocht. Meer recent zijn in samenwerking met dr. Reina Mebius studies gestart naar de rol van het stroma van de darmwand in de regulatie van de immun-respons in de darm, met als doel te onderzoeken welke rol het stroma speelt in de organisatie van het lymfoïdesysteem van de darm en de betrokkenheid hiervan bij inflammatie.

Het is de hoop dat deze studies leiden tot zowel een beter inzicht in pathogenetische mechanismen als tot nieuwe aanknopingspunten voor therapeutische interventie.

De onderzoeksgroep bestaat uit: dr. Gerd Bouma (MDL-arts *io*), drs. Toon Zwiers (biochemicus), drs. Michelle Borm (*aio*), prof. Georg Kraal (immunoloog), dr. Reina Mebius (immunoloog) en drs. Brenda Olivier (*aio*).

Leiden

De basale research bij het LUMC zal een wat andere oriëntatie krijgen na het recente terugtreden van prof. dr. Cock Lamers als afdelingshoofd, de benoeming van dr. Ad Masclee in Maastricht en de komst van dr. Daan Hommes met enkele medewerkers vanuit het AMC. Het onderzoek op het gebied van de maag-darmhormonen en de neurogastro-enterologie/motiliteit zal daardoor plaatsmaken voor een krachtige impuls ten behoeve van het basaal en klinisch onderzoek naar dikkedarmkanker en chronische ontstekingsziekten in het maagdarmkanaal (voor dit laatste zie ook het artikel over het *Initiative Crohn and Colitis Ulcerosa*, elders in dit nummer).

ONDERZOEK VAN HET DEGRADOOM

De groep rond dr. ir. Hein Verspaget onderzoekt wat wordt genoemd het 'gastro-intestinale degradoom'. Dit degradoom omvat mechanismen die betrokken zijn bij weefselbeschadiging en herstel in ontstekingen van het maagdarmkanaal en de lever, die tevens een rol spelen in invasiviteit, (neo-)angiogenese en metastasering van kanker in maag, darm en lever. Het accent ligt daarbij nu op onderzoek naar functie en regulatie van proteolytische enzymen, als matrix metalloproteinasen en plasminogeen-activatoren, op eiwit- en genetisch niveau. Zo wordt de interactie van deze proteasen met groeifactoren en cytokines onderzocht, zowel op *in vitro*-modellen als in translationeel onderzoek met patiënten. Daarnaast wordt onderzocht of deze mechanismen bijdragen aan de effectiviteit van (immuun)inter-

- ▶ venties en de progressie van (nog goedaardige) afwijkingen als levercirrose, chronische darmontstekingen of poliepen in de dikke darm tot kanker. Het onderzoek moet leiden tot beter inzicht in de pathogenese van deze afwijkingen, met als uiteindelijk doel deze voorlopers van kanker beter te behandelen.

Op het gebied van erfelijke tumoren werkt de afdeling nauw samen met de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren middels dr. Hans Vasen, waardoor in samenwerking programma's worden ontwikkeld op het gebied van *genomics*, screening en interventiestudies. Deze studies worden gedaan in welomschreven groepen met erfelijke kanker, zoals erfelijke non-polypoidis-dikkedarmkanker en familiale adenomateuze polyposis of erfelijke pancreastumoren. Daarnaast lopen er studies naar chemopreventie van het colorectaal carcinoom, waarbij het hele spectrum van *in vitro*-studies met cellen, muismodellen en interventiestudies bij patiënten inzicht moeten verschaffen in mogelijkheden en effectiviteit.

ONDERZOEK VAN DE LEVER

Het onderzoek op het gebied van leverziekten heeft een sterke stimulans gekregen door de aanwijzing van het LUMC als levertransplantatiecentrum. Samen met dr. Bart van Hoek worden er studies uitgevoerd naar de klinische betekenis van het degradoom bij leverziekten en transplantatie. Tevens zijn er enkele andere onderzoekslijnen waaronder die naar de functie van het *innate* immuunsysteem bij levertransplantatie, met name het MBL (Mannose Binding Lectine)-complement-activatiesysteem.

Rotterdam

Onder coördinatie van dr. Hans Kusters, hoofd van het Laboratorium van de afdeling Gastro-enterologie en Hepatologie van het Erasmus MC/Universitair Medisch Centrum Rotterdam, wordt gewerkt aan vijf hoofdlijnen.

PATHOGENESE CHRONISCHE SLOKDARMONTSTEKINGEN

Door reflux veroorzaakte chronische ontsteking van de slokdarm kan leiden tot een Barrett-slokdarm; bij 1 op 10.000 patiënten is dat een voorbode van een adenocarcinoom in de slokdarm. Het opsporen en toetsen van merkers die kunnen voorspellen of een kwaadaardige tumor zich zal ontwikkelen, is dan ook een belangrijke lijn binnen het onderzoek. Erfelijke factoren, zoals polymorfismen in genen die een sturende rol hebben in de immuunrespons, zijn geassocieerd met de mate

van ontsteking en de kans op het ontstaan van Barrett-slokdarm en slokdarmkanker. Uitzoeken hoe dit proces precies verloopt en hoe het bijdraagt aan het ontstaan van slokdarmkanker, is een belangrijk onderzoeksdoel. Nieuwe kennis draagt bij aan verbetering van diagnostiek en behandeling van slokdarmkanker. Dr. Hans Kusters, dr. Peter Siersema en prof. dr. Ernst Kuipers leiden dit onderzoek.

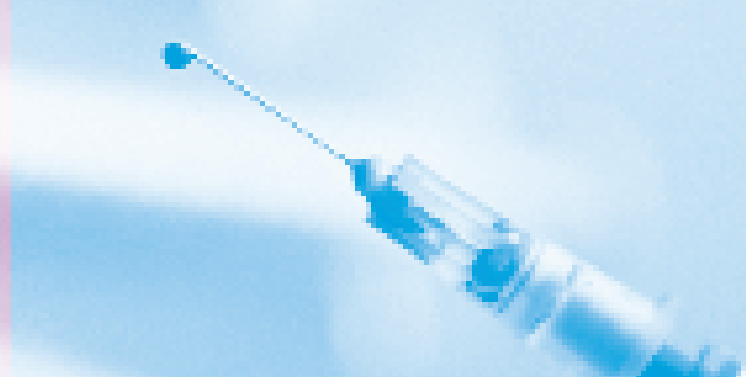
PATHOGENESE INFECTIES *HELICOBACTER SPECIES*

De *Helicobacter*-onderzoeksgroep (dr. Arnoud van Vliet, dr. Hans Kusters en prof. dr. Ernst Kuipers) richt zich op de pathogenese van gastro-intestinale en hepatobiliaire infecties met bacteriën van het genus *Helicobacter*. Infectie met *Helicobacter* veroorzaakt chronische ontsteking, en dit kan leiden tot het ontstaan van zweren of kanker, zoals bekend is van *Helicobacter pylori* en peptische zweren en maagkanker. Verschillende soorten *Helicobacter*-bacteriën lijken te zijn betrokken bij andere ziekten, zoals inflammatoire darmziekten en leverkanker.

Een belangrijke vraag is hoe *Helicobacter*-soorten zich aanpassen aan de specifieke condities in het geïnfecteerde orgaan, zodat zij zich daar levenslang kunnen vestigen. Het onderzoek aan *Helicobacter pylori* richt zich op resistentie tegen de lage pH in de maag, resistentie tegen antibiotica, en op de aanhechting van *H. pylori* aan maagepitheel en de daarbij betrokken signaalroutes. Ook onderzoekt men de mogelijkheden tot profylactische en therapeutische vaccinatie tegen *H. pylori*. Enterohepatische *Helicobacter*-species, zoals *Helicobacter hepaticus*, dienen als modelorganisme in het onderzoek naar de relatie tussen *Helicobacter*-infectie en leverkanker of inflammatoire darmziekten.

CHRONISCHE VIRALE HEPATITIS

Infecties met hepatitisvirussen zijn een belangrijke oorzaak van leverfalen, cirrose en hepatocellulair carcinoom. Zowel infecties met het hepatitis B-virus (HBV) als hepatitis C-virus (HCV) kunnen leiden tot chronische infecties ten gevolge van een inadequate immuunrespons tegen het virus. De onderzoekslijnen binnen de virale hepatitisgroep worden in het lab gecoördineerd door dr. Andrea Woltman (HBV), dr. André Boonstra (HCV) en prof. dr. Harry Janssen, en richten zich zowel op basale vraagstellingen als op translationeel onderzoek. Het basale onderzoek richt zich op de immunologie van zowel HBV- als HCV-infecties, en bestudeert onder andere de rol van dendritische cellen, NK-cellen en regulatoire T-cellen in de chroniciteit van virale hepatitis. In deze studies worden zowel de perifere als de intrahepatische HBV- en HCV-specifieke immuunresponsen gekarakteriseerd. Het translationele onder-



zoek richt zich op het effect van diverse antivirale therapieën op de specifieke immuunrespons tegen het HBV- of HCV-virus. Een beter begrip van deze mechanismen kan bijdragen aan behandelinnovaties voor HBV- en HCV-geïnfecteerde patiënten.

LEVERTRANSPLANTATIE

Dr. Jaap Kwekkeboom en dr. Luc van der Laan coördineren in het MDL-laboratorium het onderzoek verricht naar levertransplantatie. Levertransplantatie is een adequate behandeling voor vele fatale leveraandoeningen. Complicaties veroorzaakt door het gebruik van immuunsuppressieve medicatie en herinfectie door het hepatitisvirus vormen echter nog steeds obstakels voor de kwaliteit van leven en langetermijntransplantatiesucces. Het onderzoek richt zich met name op immunologische en therapeutische aspecten van levertransplantatie, zowel in klinische als experimentele setting. Zo is er recent onderzoek gedaan naar de impact van specifieke immunosuppressieve medicatie op hepatitis C-virusrepletie en regulatoire T-celfrequenties na transplantatie en wordt de complexe rol van leverdendritische cellen in transplantatafstoting en tolerantie onderzocht. Verder wordt ernaar gestreefd om therapeutische toepassing van intraveneuze immunoglobulinen voor preventie van afstoting en gentherapie ter preventie van hepatitis C-virusherinfectie verder te ontwikkelen.

DIAGNOSTIEKLABORATORIUM

In het diagnostieklaboratorium worden functionele (adem)testen ontwikkeld en uitgevoerd. Naast de ^{13}C *Helicobacter* wordt gewerkt aan leverfunctieademtesten met behulp van ^{13}C methacetine en ^{13}C galactose. De diagnostiek participeert verder in veel klinische studies en wordt aangestuurd door dr. Hanneke van Vuuren en dr. Hans Kusters. Voor verdere informatie zie de website: www.gastrolab.nl.

Nijmegen

Doel van het onderzoek van de afdeling MDL van het UMC St. Radboud is vergroting van het begrip van enkele veelal erfelijke gastro-intestinale aandoeningen. Daarnaast is een onderzoekslijn gericht op klinische voeding. Het onderzoek op de afdeling wordt steeds ingegeven door een vraagstelling vanuit de klinische praktijk. Daarvoor heeft de MDL-afdeling haar onderzoek ingebed in een ziekenhuisomgeving, waardoor de afstand tussen ziekbed en laboratoriumtafel klein is. Op die manier ontstaat een optimale interactie tussen artsen en onderzoekers in het laboratorium en kunnen klinische problemen

snel worden vertaald in een onderzoeksvraagstelling.

Momenteel richt het onderzoek binnen de afdeling MDL zich op: het ontrafelen van de pathogenese van erfelijke levercysten; identificeren van genetische aspecten van chronische pancreatitis; moleculaire pathologie van inflammatoire darm-aandoeningen (IBD) en het verkrijgen van meer inzicht in het ontstaansmechanisme van gastro-intestinale maligniteiten en, meer in het bijzonder, tumoren van het bovenste (mond, keel, slokdarm en maag) en onderste deel van de tractus digestivus (dikke darm); en verheldering van het mechanisme gelegen achter de immuunmodulerende effecten van parenterale voeding.

ERFELIJKE LEVERCYSTEN

Polycysteuze leverziekte (PCLD) is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij de lever doorzaaid is met vochtgevulde cysten. Het MDL-laboratorium (prof. dr. Joost Drenth) heeft een bijzondere belangstelling voor deze ziekte. Recent hebben de onderzoekers het gen voor deze ziekte ontdekt. Dit gen, PRKCSH, codeert voor een eiwit, hepatocystine genaamd. Hepatocystine maakt als de *beta*-subeenheid onderdeel uit van glucosidase II. Dit enzym is gelokaliseerd in het endoplasmatisch reticulum (ER) en is nauw betrokken bij de kwaliteitscontrole van eiwitten die door het ER worden geleid. Naast PRKCSH is nog minimaal één ander gen, SEC63, geassocieerd met PCLD. SEC63 maakt onderdeel uit van een complex van eiwitten die de toegang van eiwitten tot het ER reguleren. Het is nog onduidelijk hoe de afwijking in deze genen aanleiding geeft tot het ontstaan van levercysten. Het uiteindelijke doel van dit project is de pathogenese van PCLD te ontrafelen om zodoende een geneesmiddeltherapie voor deze patiënten te ontwikkelen. Voor meer informatie zie www.livercyst.org.

CHRONISCHE PANCREATITIS EN PANCREASKANKER

Het onderzoek naar genetische factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van chronische pancreatitis en pancreaskanker (prof. dr. Jan Jansen en prof. dr. Joost Drenth), houdt zich bezig met de vraag welke variaties in genen betrokken zijn bij het ontstaan van chronische pancreatitis. Onderzocht wordt hiervoor de betekenis van deze variaties in genen, coderend voor ontgiftingsenzymen (fase 1- en fase 2-detoxificerende enzymen) en voor enzymen die nodig zijn bij de omzetting van alcohol. Daarnaast wordt onderzoek gedaan in het kader van een groot Europees onderzoeksnetwerk naar andere kandidaatgenen die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van chronische pancreatitis en pancreaskanker. Er is inmiddels een grote biobank opgebouwd.

► GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

In de kliniek zijn zo'n 1000 IBD-patiënten bekend. Van een deel van hen is biologisch materiaal aanwezig. De onderzoekers (dr. Dirk de Jong) willen functionele implicaties van genetische variaties vastleggen die samenhangen met de aard van de ziekte, de reactie op behandeling en het ontstaan van complicaties.

Gastro-intestinale tumoren komen veel voor. Verreweg de meeste gevallen (ongeveer 90%) betreffen niet-erfelijke vormen (zonder familiale achtergrond), die ontstaan via een cascade van mutaties. Mutaties worden veroorzaakt door reactieve chemische verbindingen die in het lichaam zelf worden gevormd of die via voeding, genotmiddelen (alcohol, roken), medicijnen, luchtvervuiling et cetera, het lichaam binnenkomen. Normaal gesproken beschikt de mens over een zeer complex en efficiënt ontgiftingssysteem (biotransformatie), dat dergelijke stoffen onschadelijk maakt en ervoor zorgt dat ze via feces of urine kunnen worden uitgescheiden. Deficiënties in biotransformatie-enzymen (veroorzaakt bijvoorbeeld door 'slechte' voeding of genetisch bepaald) kunnen ertoe leiden dat toxische stoffen niet snel genoeg worden ontgift, waardoor vitale delen van de cel (het DNA) kunnen worden beschadigd en kanker kan ontstaan. Bestuderen van het ontstaansmechanisme en/of modulerende factoren bij het ontstaan van niet-erfelijke vormen van gastro-intestinale maligniteiten (hoofd/hals-, slokdarm-, coloncarcinoom) is essentieel om in de toekomst preventief te kunnen optreden. Als bekend is welke enzymen in het ontgiftingsproces een sleutelrol vervullen, kunnen medici zich in de toekomst richten op preventie van deze vormen van kanker, door deze enzymen door medicatie of gerichte voedingsadviezen specifiek te stimuleren. In dit verband zijn op de MDL-afdeling al meerdere interventiestudies bij patiënten en gezonde vrijwilligers uitgevoerd, waarbij is gekeken naar de invloed van bepaalde voedingscomponenten of medicamenten op het ontgiftingssysteem van het maagdarmkanaal. Aangetoond is dat genetische polymorfismen in de ontgiftingsenzymen GST en UGT als modulatoren van het risico op hoofd/hals-, slokdarm- en coloncarcinoom optreden. Daarnaast worden epidemiologische studies, celkinetische studies en interventiestudies gedaan bij patiënten met een genetisch risico op darmkanker, zoals FAP (Familiaire Adenomateuze Polyposis) en HNPCC (Hereditaire Non-Polyposis Colon Carcinoom). Hierbij wordt nauw samengewerkt met de STOET en de Universiteit Wageningen (onderzoekleiders: dr. Wilbert Peters, biochemicus, en dr. Fokko Nagengast).

PARENTERALE VOEDING

Om patiënten met ernstig darmfalen thuis te kunnen voeden, wordt gebruikgemaakt van totale parenterale voeding (TPV). Het UMC St. Radboud (dr. Geert Wanten) draagt zorg voor het grootste deel van de Nederlandse populatie die volledig afhankelijk is van TPV. Helaas wordt het gebruik van TPV gecompliceerd door een aanzienlijk verhoogde kans op infecties. Het onderzoek is erop gericht het mechanisme achter deze immuunmodulerende effecten van TPV op te helderen. Hierdoor kunnen we de samenstelling van de voeding dusdanig aanpassen dat minder infecties ontstaan. Gevonden is bijvoorbeeld dat vetten in TPV de *in vitro*-functie van leucocyten beïnvloeden. In het huidige onderzoek worden deze immuunmodulerende effecten in de *in vivo*-setting onderzocht.

Groningen

In het onderzoek op het gebied van MDL-ziekten in Groningen, onder leiding van hoogleraar celbiologie, prof. dr. Maikel Peppelenbosch, zijn grofweg twee aandachtsgebieden te onderscheiden: inflammatoire darmziekten en dikkedarmkanker. Het onderzoek naar dunnedarmtransplantatie staat in de kinderschoenen.

INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

Een van de aandachtsgebieden binnen inflammatoire darmziekten is die van de genetica. Zo blijken mensen met een bepaalde genetische afwijking eerder in aanmerking te komen voor de ziekte van Crohn. De vraag is waarom die genetische afwijking de ziekte van Crohn veroorzaakt en een andere genetische afwijking niet. Bij dit onderzoek wordt samengewerkt met een ziekenhuis in Peking, waar mensen een andere genetische achtergrond hebben en andere genetische afwijkingen. Van belang is te begrijpen waarom mensen die niet een bepaalde genetische afwijking hebben, toch de ziekte van Crohn krijgen. Daarbij wordt onder meer gekeken naar de samenwerking van de bacteriële flora met het immuunsysteem in het darmslijmvlies.

Momenteel worden – na twee jaar onderzoek – de resultaten in Peking en Nederland met elkaar vergeleken.

Een andere lijn binnen inflammatoire darmziekten richt zich op de milieu-invloeden, zoals stoppen met roken. Rokers die stoppen, blijken vaker colitis ulcerosa te krijgen. Hoe kan dat en wat is daartegen te doen? Voor dit onderzoek, waaraan vrijwilligers deelnemen, is ook een dierproefmodel opgezet.

Bij experimentele therapie gaat het vooral om genetisch



gemodificeerde bacteriën. Doel is slimme organismen te ontwikkelen en deze in te zetten om gastro-intestinale processen te beïnvloeden. Nadeel bij dit onderzoek is dat genetisch gemodificeerde organismen veel emoties oproepen en wereldwijd een slechte reputatie genieten, niet zelden door het economisch misbruik dat ervan wordt gemaakt.

Het sterk fundamenteel gerichte onderzoek houdt zich onder meer bezig met vragen als: waarom zijn bepaalde delen van de darm ontstoken en andere niet? Wat is daarvan de moleculaire basis? Komt dat bijvoorbeeld doordat op bepaalde plaatsen de lokale bacteriële darmflora anders zijn? Of het immuunsysteem? Of beide? Wellicht dat de darm op een geheel andere manier is georganiseerd dan in het algemeen wordt aangenomen. Het onderzoek op dit gebied vraagt veel tijd, energie en geld.

DIKKEDARMKANKER

Onderzoek naar dikkedarmkanker richt zich onder meer op chemopreventie van coloncarcinoom. NSAID is het bekendst binnen chemopreventie. Ook met aspirine neemt de kans op dikkedarmkanker af. Toch is aspirine door de bijverschijnselen (zoals hersen-, maag- en darmbloedingen) niet geschikt. Met behulp van moderne technieken, zoals de PEP-chip, die de biochemie van een cel in één keer in kaart brengt, wordt onderzoek gedaan naar de werking van stoffen om zo tot een betere manier van chemopreventie voor dikkedarmkanker te komen. Daarbij wordt ook naar de patiënt zelf gekeken. Bij bepaalde typen genetische afwijkingen heeft chemotherapie geen zin.

Van belang bij de behandeling van dikkedarmkanker is ook het onderzoek naar groei en differentiatie van de dikke darm. Hoe vernieuwt de dikke darm zich en waar gaat het genetisch mis, zodat een kwaadaardige tumor ontstaat?

Utrecht

Het Universitair Medisch Centrum Utrecht richt zijn onderzoek onder leiding van prof. dr. Cisca Wijmenga, hoofd Humane Genetica, hoofdzakelijk op coeliakie-onderzoek. De algemene doelstelling is te achterhalen wat er vanuit genetisch oogpunt mis is met coeliakiepatiënten. Twee lijnen worden daarbij aangehouden: onderzoek waarbij vooral gekeken wordt naar de genetische achtergrond van de patiënt en onderzoek waarbij dunnedarmbiopten van coeliakiepatiënten en gezonde mensen worden vergeleken.

Mensen hebben zo'n 25.000 genen, waarvan een deel betrokken is bij coeliakie. Bekend is dat het HLA-gen bij coeliakie van belang is. Maar met het HLA-gen kan niet alles worden

verklaard. Circa zestig procent van coeliakie is nog onontgonnen terrein. Een eerste succes op dat terrein is inmiddels geboekt door de ontdekking van myosine IXB, dat naar alle waarschijnlijkheid een rol speelt bij de doorlaatbaarheid van de dunne darm, waardoor gluten eerder in het menselijke lichaam kunnen lekken. HLA en myosine IXB lijken in Nederland de hoofdverdaders te zijn van coeliakie. Met HLA én myosine IXB kan circa zestig procent van coeliakie worden verklaard. Dat reduceert het onontgonnen gebied tot veertig procent.

Myosine IXB is wellicht ook betrokken bij ontstekingsziekten in het algemeen, omdat het bij IBD een rol lijkt te spelen. Inmiddels wordt myosine IXB en z'n invloed op de auto-immuunsystemen bij reuma, diabetes en astma onderzocht. Blijkt de doorlaatbaarheid van de dunne darm ook hierbij een belangrijke factor, dan is het mogelijk met behulp van die kennis een goede therapie te ontwikkelen.

Met behulp van een nieuwe techniek (*cDNA microarray*) wordt onderzocht welke genen een rol spelen in de dunne darm die beschadigd raakt door gluten. Dat wordt gedaan door de boodschapper van het RNA te isoleren uit dunnedarmbiopten, die zijn afgenomen bij een eerder klinisch onderzoek. Daarnaast is er ook RNA afkomstig uit een gezonde dunne darm. Door deze genen te onderzoeken, is het mogelijk te achterhalen welke genen in dunnedarmbiopten van coeliakiepatiënten onder invloed van gluten juist actief zijn geworden of welke genen uitgeschakeld zijn geraakt.

De gegevens zijn pas betrouwbaar als van een groot aantal patiënten de resultaten worden vergeleken. Uiteindelijk zal deze informatie een goed beeld geven over wat nu precies gebeurt in de darm die blootgesteld wordt aan gluten. Er wordt niet alleen onderzocht wat het verschil is vóór en ná een glutenvrij dieet, maar naar verwachting wordt ook een beter inzicht gekregen waarom er zoveel verschillen zijn tussen coeliakiepatiënten. Deze informatie zal er op lange termijn toe kunnen leiden, dat beter wordt begrepen wat misgaat. Die kennis is cruciaal om nieuwe therapieën of andere behandelmethode voor coeliakie te ontwikkelen.

Maastricht

Door de wisselingen op de MDL-afdeling van het Academisch Ziekenhuis Maastricht is momenteel nog geen compleet overzicht van het onderzoek op MDL-gebied te geven. Dat overzicht wordt in de volgende MAGMA bekendgemaakt.

Lunchsessie onder leiding van H. Tilg, Innsbruck en I. Dotan, Tel Aviv

IBD en osteoporose – UEGW 2006

Osteoporose treedt op bij 15% van de patiënten met IBD. De risicofactoren voor patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn gelijk: laag lichaamsgewicht/BMI, roken, lage calciuminname, onvoldoende fysieke en steroidengebruik. Toch komt osteoporose beduidend vaker voor bij Crohn dan bij colitis ulcerosa.

PATHOGENESE

Inflammatie van de darm, zoals die optreedt bij IBD, leidt tot een activatie van het immuunsysteem, hetgeen op zijn beurt de botfysiologie verandert. Osteoclasten worden geactiveerd door pro-inflammatoire cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-Alpha), TNF-alfa remt de osteoblasten en stimuleert osteoclastdifferentiatie, IL-6 verhoogt de osteoclastactivatie en het RANK-OPG-systeem verhoogt de osteoclastogenese.

Door het gebruik van steroiden is er sprake van premature osteoblastapoptose, verminderde intestinale calciumresorptie, verhoogde renale calciumexcretie (secundaire hyperparathyreoïdie) en versnelde osteoclastische botresorptie (door productie van IL-1). Deze effecten zijn het sterkst direct na het starten van de therapie met steroiden, met name in het trabeculaire bot van de wervels.

DIAGNOSTIEK

Er wordt geadviseerd bij *alle* patiënten die langer dan twee maanden meer dan 2,5 mg steroiden per dag gebruiken, een botmetingsdichtheid (BMD) te doen. Daarnaast dient bij een lage BMI, IBD, hyperparathyreoïdie, hypogonadisme, amenorrhoe en ondervoeding een BMD overwogen te worden. De voorkeur gaat uit naar een DEXA-scan van de heup boven een *dual photon*-absorptiometrie of een kwantitatieve CT-scan. Opgemerkt dient te worden dat de uitslag van de DEXA-scan alleen een goede voorspeller is voor het fractuurrisico op dezelfde plek.

Voorafgaande aan de BMD dient het fractuurrisico te worden bepaald door inventarisatie van leeftijd, geslacht, eerdere fracturen, cumulatieve en huidige steroidengebruik, ernst van de ziekteactiviteit, hypogonadisme en vitamine D-deficiëntie (osteomalacie als gevolg van een vitamine D-deficiëntie treedt op bij 6% van de Crohnpatiënten na een partiële dunnedarmresectie).

BEHANDELING

Calcium (1 g/dag) en vitamine D (200 IE/dag) zijn zeer geschikt voor de preventie van osteoporose bij steroidgebruik en dienen, mede gezien de boven beschreven pathofysiologische mechanismen, direct bij het starten van de steroiden gegeven te worden. Ter preventie van osteoporose zonder gebruik van steroiden wordt op onze breedtegraad calcium alleen voldoende geacht (ECCO-consensusmeeting).

Calcium en vitamine D zijn, als *single agent*, minder geschikt voor de behandeling van reeds bestaande osteoporose. Bisfosfonaten remmen de botresorptie door interactie met de osteoclastenactiviteit en versnellen de botmineralisatie. Zij zijn bewezen effectief voor de behandeling van postmenopausale en steroid-geïnduceerde osteoporose. Over de door inflammatie geïnduceerde osteoporose zijn voornamelijk onvoldoende gegevens bekend. Derhalve wordt geadviseerd in zijn algemeenheid zo steroidsparend mogelijk te zijn (budesonide en budonofalk in plaats van prednison) en waar nodig snel met immuunsuppressiva te beginnen, zodat de inflammatie effectief bestreden wordt en steroiden snel afgebouwd kunnen worden. Daarnaast dienen de patiënten te worden begeleid zowel op het gebied van een adequate voedingsinname met voldoende calcium en in een *low impact* exerciseprogramma.

Rosalie Mallant

Leidse MDL-artsen van 'het eerste uur' nemen afscheid

De Leidse MDL-groep maakt in 2006 grote veranderingen door. De aandacht van de buitenwacht gaat vooral naar op de toekomst: welke mensen zullen de overstap naar Leiden maken, waar gaat het nieuwe afdelingshoofd accenten in onderzoek en zorg leggen?

Wij realiseren ons dat het vertrek medio dit jaar van twee MDL-artsen van het eerste uur, Gerrit Griffioen en Ruud van Hogezaand, daardoor wellicht wat overschaduwd wordt. Gerrit Griffioen heeft in april van dit jaar afscheid genomen tijdens een drukbezochte bijeenkomst in het oude Pesthuis in Leiden, Ruud deed dat in kleinere kring in het LUMC.

Gerrit en Ruud zijn opgeleid tot MDL-arts door twee markante leermeesters uit de vorige eeuw, Karel Haex en Jan van Tongeren. Na hun opleiding traden beide heren eind jaren zeventig/begin jaren tachtig van de

vorige eeuw toe tot het toen nog selecte gezelschap van MDL-artsen. Het genootschap telde in die dagen nog geen veertig leden en wetenschappelijke bijeenkomsten werden op de vrije zaterdagochtend gehouden!

Ruud van Hogezaand werd als leerling van Jan van Tongeren (Nijmegen) geacht een lijvig proefschrift te verzorgen. Hij stapte in de rijdende IBD-trein en verrichte met veel elan baanbrekend onderzoek naar farmacokinetiek en dynamiek van nieuwe 5-ASA-verbindingen. Vanuit Nijmegen vertrok hij naar Enschede. Na een aantal vruchtbare jaren als MDL-arts in Twente koos Ruud toch voor een academische loopbaan. In de Leidse kliniek heeft hij zich de laatste vijftien jaren vol overgave gewijd aan IBD en

Lees verder op pagina 78.

adv.

zorgde hij met hart en ziel voor de grote Leidse populatie IBD-patiënten. Zijn *finest hour* is ongetwijfeld het groeiende succes van de Leidse IBD-dag, waarin research en kliniek zo fraai verweven zijn.

Gerrit Griffioen bemachtigde eind jaren '70 een opleidingsplaats bij coryfee Karel Haex (Leiden). Zijn aanvankelijke vreugde werd enigszins getemperd toen bleek dat hij als 'voluntair' aan de slag moest. Gelukkig werd dat snel omgezet in een reguliere opleidingsplaats. Na zijn opleiding bleef Gerrit verbonden aan de Leidse MDL-afdeling. Hij was en is een allround MDL-arts bij uitstek: een begenadigd endoscopist, zorgzaam voor zijn patiënten, met een enorme klinische ervaring. Steun en toeverlaat voor velen in het ziekenhuis en daarbuiten. Op de afdeling verrichte hij vele taken. Zijn interesse was en is breed: via colonpoliepen, genetica naar *advanced endoscopy* en IBD.

Zowel Ruud als Gerrit hebben veel bijgedragen aan het onderwijs. Niet alleen als leermeester voor MDL-ers in opleiding, maar ook als docent en begeleider van studenten geneeskunde. Zij slaagden erin studenten vertrouwd te maken met de essentie van ons vak: het klinisch denken en redeneren.

Nu de gelegenheid zich voordeed, hebben Ruud en Gerrit ervoor gekozen het wat rustiger aan te doen. Ruud is vanuit de randstad verhuisd naar Zeeland en houdt domicilie in de heerlijkheid Schuddebeurs op Schouwen-Duiveland. Gerrit blijft resideren in het Groene Hart, fietst naar hartelust (nu zonder diensttelefoon), is deeltijd oppas-opa en blijft op de achtergrond nog raadsman en adviseur voor velen.

Wij zijn Gerrit Griffioen en Ruud van Hogezaand veel dank verschuldigd voor hun inzet en bijdrage aan de groei en bloei van de MDL in Nederland, maar in het bijzonder in Leiden. Wij nemen afscheid van twee allround MDL-artsen van 'het eerste uur' en wensen hun nog veel vreugde in de nieuwe levensfase!

Ad Masclee

ICC voortrekker van landelijk Parelsnoerproject

SINDS DRIE JAAR ZIJN DE HOOFDEN VAN DE SECTIES INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN (IBD) VAN DE ACHT UNIVERSITAIRE MEDISCHE CENTRA VERENIGD IN DE STICHTING INITIATIVE ON CROHN AND COLITIS (ICC). DEZE GROEP VORMT TEVEN'S EEN WERKGROEP IBD BINNEN DE NVGE EN HEEFT INMIDDELS DEZELFDE RECHTEN EN PLICHTEN ALS EEN SECTIE. IN SEPTEMBER KREEG DE GROEP GROEN LICHT OP HAAR SUBSIDIEAANVRAAG VOOR HET PARELSNOERPROJECT BIJ HET FONDS ECONOMISCHE STRUCTUURVERSTERKING (FES).

De missie van de groep is het verbeteren van de kwaliteit van leven van IBD-patiënten. De kerntaken zijn daarom zorginnovatie, onderwijs/informatie en onderzoek. Om deze kerntaken goed te kunnen vervullen, is er veel aandacht voor synergie tussen de UMC's. Schaalvergroting en harmonisatie van zorgprocessen leveren binnen een translationeel kader immers een enorme impuls aan topreferente zorg.

Het streven van de ICC is ook aansluiting te vinden met regionale ziekenhuizen op het gebied van IBD. Maar eerst wil deze relatief jonge organisatie zichzelf verder professionaliseren.

Daarna zal zij gaan zoeken naar de juiste vorm om deze samenwerking regionaal tot stand te brengen.

Een belangrijk uitgangspunt voor de samenwerking tussen de UMC's is, dat ieder centrum zijn eigen differentiatie blijft houden. Het zijn juist de verschillende lokale interesses en expertise die synergie creëren.

ZORGINNOVATIE

De belangrijkste facetten van de zorginnovatie die de ICC voor IBD heeft ontwikkeld, zijn:

- een gestandaardiseerd Elektronisch Patiënten Dossier (EPD);
- de data-integratie van enerzijds klinisch gevalideerde gegevens en anderzijds moleculaire data afkomstig van biomateriaal van IBD-patiënten (DNA, serum, feces, biopten, resectiemateriaal);
- de mogelijkheid om de databanken te koppelen en centraal te bevragen (*query builder*);
- de terugkoppeling van de uitkomsten naar de spreekkamer via het EPD.

Het geheel wordt ook wel geduid als de IBD-module, die ook voor andere ziektebeelden kan worden ingericht.

De *backoffice* van de IBD-poliklinieken zijn de lokale laboratoria. Biomateriaal wordt volgens Standard Operating Procedures verkregen en opgeslagen in speciale vriesunits. Via een Laboratory Information Management System (LIMS) worden *samples* bewaard en uitgegeven voor *high-throughput* onderzoek. De uitkomsten daarvan worden bewerkt, geautoriseerd en opgeslagen in het lokale UMC-databestand, waarin eveneens koppelingen bestaan met de overige UMC-databestanden (lab, pathologie, radiologie en dergelijke).

De uitkomsten van deze data-integra-

tie zijn, indien er wordt opgeschaald naar tienduizenden patiënten, wetenschappelijk van groot belang. Dit is essentieel voor het genetisch onderzoek bij IBD, dat hereditair immers een complexe ontstekingsziekte is. Daarnaast biedt een dergelijke infrastructuur diverse andere mogelijkheden. Ten eerste kunnen via het EPD richtlijnen worden geïmplementeerd. Meetbare indicatoren van richtlijnen worden aan het EPD gekoppeld en daarmee kan direct de doelmatigheid van diagnostiek, therapie of innovatie van zorgprocessen worden gemeten. Een tweede voorbeeld is het inrichten van Diagnose-Behandel-Combinaties (DBC's) specifiek voor topreferente zorg via koppeling binnen het EPD. In topreferente IBD-centra voldoet de huidige DBC vaak niet aan de geleverde zorg, zoals de vergoedingskwestie van dure *biologicals* als infliximab. Bij het meten van werkelijk geleverde zorg worden de kosten en volumes transparant gemaakt. Dit loopt in pas met de intentie van zorgverzekeraars, die in de toekomst prestatiecontracten wensen af te sluiten met de zorgaanbieders. De complexe tertiaire IBD-zorg wordt op deze manier zichtbaar en gekoppeld aan doelmatigheidsinitiatieven. Dat hiervoor ook echte interesse bij de zorgverzekeraar is, is tijdens recente gesprekken gebleken.

HET PARELSNOERINITIATIEF

Nadat de ICC de IBD-module gezamenlijk had ontwikkeld en – met veel support van de raad van bestuur – grotendeels in het AMC had geïmplementeerd, besloot de ICC steun te zoeken bij de Nederlandse Federatie van UMC's (NFU).

Onder leiding van prof. Gunning (AMC) werd besloten het project uit te breiden met zeven andere ziektebeelden, de 'parels'. Ieder universitair centrum heeft zo een eigen parel om op te poetsen. Op 16 december 2005 volgde definitieve steun voor dit initiatief en werd een werkgroep onder leiding van prof. Van Lier (AMC) geformeerd om financiële middelen te zoeken.

De ICC vroeg in het kader van de FES-ronde (Fonds Economische Structuurversterking – aardgasbaten) voor het



Parelsnoerproject subsidie aan bij drie ministeries (VWS, OCW en EZ). In september 2006 volgde een positief antwoord. Daarmee heeft de ICC een startkapitaal voor de ontwikkeling van het initiatief van € 70 miljoen: € 35 miljoen van het FES en € 35 miljoen van de NFU. Op 1 januari 2007 gaat het initiatief van start. De IBD-module geldt als *showcase* voor het Parelsnoerinitiatief en moet over circa anderhalf jaar operationeel zijn. Tegelijkertijd wordt begonnen met de ontwikkeling van de andere zeven parels. De ontwikkeling van die parels moet in de eerste vier jaar in een vóórgedorderd stadium zijn.

De innovatieplatforms kunnen binnen elke UMC dienen voor lokale exploitatie en harmonisatie van EPD-ontwikkeling, informed consent en biobankontwikkeling (onder andere SOP's en LIMS). Iedere UMC behoudt ook de mogelijkheid met eigen partners te werken op het gebied van ICT en bio-informatica. De bedrijfsvoering van de Nationale IBD-biobank valt buiten de scope van individuele UMC's, maar in de bestuurlijke laag zitten wel vertegenwoordigers van de NFU. De Europese IBD-associatie ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) heeft bij de ICC het verzoek ingediend om de generieke IBD-module en het biobankconcept in te dienen in het Europese Kaderprogramma (*Framework 7*). Verkenningen op dit gebied zijn momenteel gaande.

TECHNIEK

In het Parelsnoerinitiatief wordt de expertise van alle UMC's gebundeld om

voor een achttal ziekten prospectieve nationale data/biobanken te maken en in gezamenlijkheid te ontsluiten voor wetenschappelijk onderzoek of voor commerciële toepassingen. De unieke ICT-infrastructuur van Nederland biedt daartoe de technische mogelijkheden. Ieder UMC zal opslag verzorgen van zijn eigen gegevens en deze via de integratielaag beschikbaar stellen aan de andere UMC's. GRID is een ICT-concept waarin middelen (rekencapaciteit, opslagruimte) worden gedeeld in een virtuele organisatie op een flexibele en uniforme wijze. GRID levert databasevirtualisatie-technieken waarmee de klinische en moleculaire gegevens die in de UMC's zijn opgeslagen, kunnen worden gebruikt als een gecombineerde dataset. Omdat het noodzakelijk is dat (een deel van) de resultaten van onderzoeksvragen semi-permanent kunnen worden bewaard, is er behoefte aan opslagruimte van behoorlijke omvang. GRID-technologie kan zorgdragen voor een virtuele opslagruimte van enorme omvang, met een hoge beveiligingsgraad. Voor het dataverkeer tussen de UMC's is het internet niet geschikt. De bandbreedte moet worden gedeeld met een groot aantal gebruikers en doordat het een publiek netwerk is, kleven beveiligingsrisico's aan het gebruik. Met Surfnets-6 heeft Nederland een hypermodern glasvezelnet dat een hoge mate van betrouwbaarheid, beveiliging en snelheid biedt, wat kan dienen als fundament voor de op te zetten infrastructuur voor de UMC's.

ICC (van links naar rechts):

Daan Hommes (LUMC),
Dirk de Jong
(UMC St Radboud),
Bas Oldenburg
(UMCU),
Ruud van Hogeand
(voorheen LUMC),
Gerard Dijkstra
(UMCG),
Ad van Bodegraven
(VU),
Janneke van der
Woude (Erasmus MC),
Pieter Stokkers
(AMC).
Wim Hameeteman
(waarnemer voor AZM)
ontbreekt.

Percutane endoscopische jejunostomie: indicaties en techniek

De percutane endoscopische jejunostomie (PEJ) werd twintig jaar geleden voor het eerst beschreven⁽¹⁾. Toch is deze techniek lang niet zo in zwang als de percutane endoscopische gastrostomie (PEG). Het voordeel boven een PEG met verlenging in het jejunum (PEGJ) is naast de grotere diameter van de katheter ook het afwezige risico voor dyslocatie van de katheter naar de maag. Vergelijkende studies zijn dan ook in voordeel van de PEJ⁽²⁾.

Tabel 1. Indicaties en contra-indicaties voor PEJ (3;4)

Indicaties

1. Obstructie van de maag of gastroparese
2. Aspiratie of hoog risico hierop
3. Status na maagresectie of gastro-enterostomie
4. Buismaagreconstructie
5. Patiënten met complicaties van acute of chronische pancreatitis
6. Duodenale obstructie

Contra-indicaties

1. Forse ascites
2. Stollingsstoornissen die niet zijn te corrigeren
3. Onmogelijkheid om informed consent te krijgen
4. Darmperforatie

DE TECHNIEK

De patiënt krijgt profylactisch antibiotica één uur voor de procedure. Tot nu toe hebben wij ervoor gekozen de procedures onder algehele narcose uit te voeren, omdat de belasting voor de patiënt aanzienlijk is én het cruciaal is dat de patiënt stil ligt. Wij gebruiken standaard een 20 Fr. PEG-katheter (MIC-PEG van Medi Globe).

Na introductie van de (kinder)coloscoop in het jejunum gaat men op zoek naar diafanie, terwijl de scoop verder geïntroduceerd wordt. Dit is vaak het geval linksboven in de buik en meer lateraal dan bij een PEG-plaatsing, soms zelfs in de flank, waar het onmogelijk is voor de patiënt om de PEJ te verzorgen. Druk met één vinger op de buik, waarbij de impressie in het lumen van de darm wordt gezien (fig. B). Dit is soms de enige manier om een geschikte punctieplaats te vinden. Als deze eenmaal is bepaald, moet snel worden gehandeld om verplaatsing van de darm ten gevolge van de peristaltiek te voorkomen. Belangrijk is dat een dunne naald (21G) wordt gebruikt om de darm aan te prikken onder negatieve druk. Daarbij mag geen lekkage van gas optreden voordat het darmlumen wordt bereikt, omdat anders mogelijk een voorliggende darmlis is geperforeerd. Als de naald zichtbaar is, wordt deze met een lis gefixeerd tegen de buikwand⁽⁴⁾ (fig. C). De darm wordt nu aangeprikt met de trocanaal langs de dunne naald door hetzelfde traject (fig. D). Als deze zichtbaar is, wordt de lis verplaatst van de dunne naald naar de trocanaal. Van belang is om de trocar strak aan te trekken met de lis, zodat die niet loslaat, maar niet zo strak dat er een knik

in de katheter ontstaat als de naald eruitgaat, omdat dan geen draad meer in te brengen is. Vervolgens is de procedure gelijk aan PEG-plaatsing. Herintroductie van de scoop om de insteekplaats te inspecteren, is niet noodzakelijk, tenzij er veel weerstand nodig is geweest of als de markering op de katheter niet overeenkomt met de geschatte dikte van de buikwand (normaal 2-3 cm).

Bepalen van de punctieplaats met behulp van echo⁽⁵⁾ en doorlichting⁽⁶⁾ is beschreven, maar hiermee hebben wij geen ervaring. *Maple et al. 2006* hebben retrospectief aan de hand van CT-scans geprobeerd te voorspellen of de punctie succesvol zou zijn: de voorspellende waarde hiervan bleek beperkt. Wel hadden patiënten met een dikke buikwand minder kans op succesvolle plaatsing⁽⁷⁾.

Vier uur na plaatsing kan worden gestart met toedienen van water en na twaalf uur met sondevoeding. Na ongeveer vier weken is het fisteltraject gevormd en kan de katheter worden gewisseld voor een ballonkatheter. Tot nu toe hebben we dit endoscopisch gedaan, maar er zijn ook centra die dit met tractie doen⁽³⁾. Wij gebruiken de helft van het volume dat in de ballon kan, om te voorkomen dat het lumen obstrueert.

Afgelopen anderhalf jaar hebben we bij acht patiënten geprobeerd een PEJ te plaatsen. Het is belangrijk dat de patiënt al bewezen heeft sondevoeding te kunnen verdragen in het jejunum via een neus-jejunumsonde. Bij zeven van onze patiënten was sprake van maagontledingsstoornissen, één patiënt had een pharynxcarcinoom en status na een Billroth II-operatie. In 50% van de patiënten (N=4) kon een veilige punctieplaats worden gevonden, zodat de plaatsing ongecompliceerd kon worden verricht. Bij de andere vier werd geen poging gedaan op te prikken, omdat geen diafanie werd verkregen dan wel op een plek waar het onmogelijk was voor de patiënt om de stomie te gebruiken. In de grootste serie die tot nu is gepubliceerd – de Mayo Kliniek – was het succespercentage 68%⁽⁸⁾.

In aanvulling hierop hebben we inmiddels volgens dezelfde techniek – middels coloscopie – succesvol een PEC geplaatst in het coecum bij een patiënt met onbehandelbare obstipatie, voor het geven van laxantia en ter desufflatie.

Jon Kristinsson en Geert Wanten

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

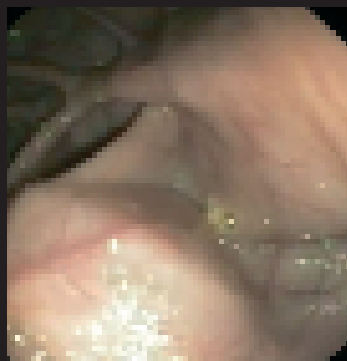
LITERATUUR

- (1) Ponsky JL, Aszodi A. Percutaneous endoscopic jejunostomy. *Am J Gastroenterol* 1984 February;79(2):113-6.
- (2) Fan AC, Baron TH, Rumalla A, Harewood GC. Comparison of direct percutaneous endoscopic jejunostomy and PEG with jejunal extension. *Gastrointest Endosc* 2002 December;56(6):890-4.
- (3) Baron TH. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy. *Am J Gastroenterol* 2006 July;101(7):1407-9.
- (4) Varadarajulu S, Delegge MH. Use of a 19-gauge injection needle as a guide for direct percutaneous endoscopic jejunostomy tube placement. *Gastrointest Endosc* 2003 June;57(7):942-5.

- (5) Sharma VK, Close T, Bynoe R, Vasudeva R. Ultrasound-assisted direct percutaneous endoscopic jejunostomy (DPEJ) tube placement. *Surg Endosc* 2000 February;14(2):203-4.
- (6) Shetzline MA, Suhocki PV, Workman MJ. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy with small bowel enteroscopy and fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 2001 May;53(6):633-8.
- (7) Maple JT, Petersen BT, Baron TH, Harewood GC, Johnson CD, Schmit GD. Abdominal CT as a predictor of outcome before attempted direct percutaneous endoscopic jejunostomy. *Gastrointest Endosc* 2006 March;63(3):424-30.
- (8) Maple JT, Petersen BT, Baron TH, Gostout CJ, Wong Kee Song LM, Buttar NS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: outcomes in 307 consecutive attempts. *Am J Gastroenterol* 2005 December; 100(12):2681-8.



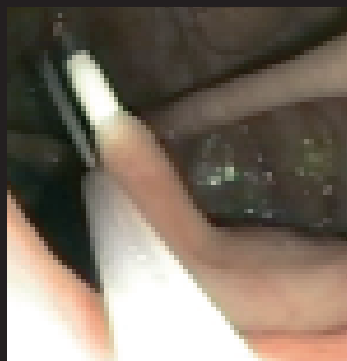
A. Coecum tegenover de klep van Bauhini.



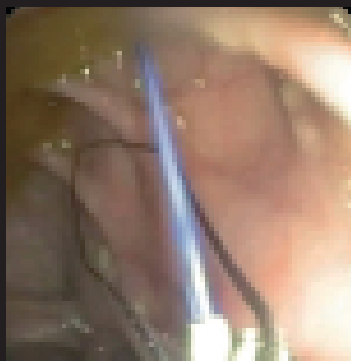
B. Impressie met één vinger.



C. 21G-naald met lis gepakt.



D. Trocar naald langs de dunne naald.



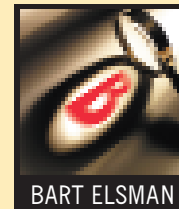
E. De draad met de lis gepakt.



F. Na plaatsing.

NEW YORK

5th Avenue 720, Abercrombie and Croft: keiharde muziek, bij de ingang een mooie dansende jongen met ontbloot bovenlijf. Mijn dochter verdwijnt in de



duistere winkel en laat me achter in één van de grote leren fauteuils. Ik voel me ouder dan ooit. Tegenover me zit een Chinese leeftijdsgenoot, die me begripvol toeknikt. Hij heeft vijf tasjes naast zijn stoel: Zara, Gap, Banana Republic, Bloomingdale, Starbucks.

Ik droom weg, terug naar Amsterdam: een scène van enkele jaren geleden. Ik kom 's avonds een endoscopiekamer binnen. Midden in de kamer een lijkleke patiënt, die aan zijn lot lijkt overgelaten. En overal bloed: in bed, op de grond. Verpleegkundigen en artsen zitten geknield rond een plas bloed: Han Lameris is een contactlens kwijt.

Het terugvinden van die contactlens bleek bepalend voor de prognose van die patiënt.

Steeds vaker doen we een beroep op de interventieradiologen als het ons niet lukt een bloeding uit een ulcus endoscopisch te behandelen. Embolisatie is meestal succesvol en zij doen het ook midden in de nacht met veel geduld en zonodig opnieuw. Tot een operatie hoeft het vrijwel nooit meer te komen. Het is eigenlijk tijd voor een RCT: endoscopische haemostase versus embolisatie als eerste behandeling.

Toch eens over praten als ik terug ben. Ik kijk op mijn horloge. Ik zit hier al meer dan een uur. De Chinese man is verdwenen. Mijn dochter gooit negen kledingstukken over me heen. Ik mag mee naar de kassa. Ik schuif de creditcard door de gleuf: altijd eerst met de verkeerde kant. Dan mag ik met een staafje een handtekening zetten op een elektronisch schermje. "Dank je wel, pappa". Een kus. We gaan koffie drinken. Ik denk niet meer aan Han Lameris.

WINTER

Patiënt doet eigen coloscopie

Prof. dr. Paul Fockens van het AMC pleit in zijn oratie van 22 september 2006 voor 'ontwrichtende vernieuwingen' op MDL-gebied: "Na bijna vijftig jaar van kleine aanpassingen en verbeteringen wordt het de komende tien jaar tijd voor radicale innovaties."

De titel van zijn oratie, *Vernieuwend kijken, kijkend vernieuwen*, doelt enerzijds op het innoveren van de apparatuur waarmee de endoscopist werkt, en anderzijds op het ontginnen van nieuwe werkerterreinen waarop de MDL-arts de endoscoop kan inzetten. Die endoscoop lijkt nog sterk op die van 1958. Dat kan anders, meent Fockens. De endoscopie moet toegankelijker, goedkoper en efficiënter worden. Daarvoor moeten paradigma's overboord worden gezet, alsook diverse traditionele concepten. Kortom, ontwrichtende vernieuwingen zijn noodzakelijk.

Voor het opsporen en verwijderen van darmpoliepen is de coloscopie de standaard. Maar de coloscopie is onprettig, belastend, niet perfect en duur.

Een mogelijkheid is de coloscopie te laten uitvoeren door minder dure medewerkers, bijvoorbeeld een verpleegkundige of een laborant. Nog beter is zelfzorg: de patiënt doet het zelf. Dat is met de huidige endoscoop niet eenvoudig. Aan de MDL-arts de taak het apparaat zó simpel te maken, dat de patiënt het wél zelf kan doen.

Dunnere endoscopen die makkelijk de hele darm door kwispelen, bieden geen oplossing: de patiënt kan het nog steeds niet zelf. De videocapsule (camerapil) misschien? Die staat nog in de kinderschoenen, alhoewel in de eerste studies bij 80% van de patiënten de darm kon worden afgebeeld. Maar ook dat is niet goed genoeg. Daarbij is het aantal patiënten dat na de camerapil alsnog een coloscopie nodig heeft om een poliep te verwijderen, een belangrijk gegeven.

Dat het bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker zich uiteindelijk richt op poliepen, staat volgens Fockens vast. Screenen is goedkoper dan het

behandelen van darmkanker. Begin dit jaar is het AMC met het eerste proefbevolkingsonderzoek gestart.

Wil het AMC een belangrijke rol vervullen bij innovaties, dan zal het moeten samenwerken met niet-medische faculteiten en het bedrijfsleven. Daarom is het goed, dat het AMC al enige jaren intensief optrekt met de TU Delft. Evenzo belangrijk is het contact met uitvinders die kleine bedrijfjes starten en durfkapitaal bij elkaar sprokkelen. Het AMC moet dergelijke innovatieve partners helpen en ondersteunen.

MDL-artsen moeten ernaar streven, dat ze het grootste deel van het diagnostische werk uit handen kunnen geven. Als endoscopisch werk nog wel noodzakelijk is, dan zijn gespecialiseerde verpleegkundigen daarvoor in eerste instantie de aangewezen personen. Wel zullen, wanneer de diagnostiek naar colonpoliepen eenvoudiger wordt, MDL-artsen meer coloscopieën moeten doen om alle gevonden poliepen te verwijderen. Bij tumoren van de kop van de alveesklier werd de bepaling van het stadium vijf jaar geleden vaak gedaan met endoscopische ultrasonografie. De laatste jaren is de CT-scan zo goed geworden, dat MDL-artsen dat niet meer hoeven te doen. Dat soort verschuivingen zal zich de komende tien jaar met steeds grotere snelheid voordoen. MDL-artsen moeten daarin een voortrekkersrol vervullen.

Blijven observeren en onderzoeken

Bijna de helft van de patiënten in een MDL-praktijk komt vanwege functionele darmziekten. Een groot probleem is dat er nauwelijks efficiënte behandelingen voor deze ziekten zijn. Blijven observeren en onderzoeken is daarom meer dan ooit noodzakelijk, aldus prof. dr. Guy Boeckxstaens van het AMC in zijn oratie op 22 september jongstleden.

Gezien de beperkte kennis van de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor darmziekten, moet volgens Boeckxstaens de uitdaging en droom van elke MDL-arts zijn: ontdekkingen doen voor nieuwe medicijnen en betere zorg. De MDL-arts moet verder kijken dan de endoscoop lang is. Hij moet bijvoorbeeld proberen te begrijpen waarom de darm is ontstoken, hoe ontstekingscellen praten met zenuwcellen en wat ertoe leidt dat de functie van zenuwcellen zo drastisch verandert. Dat vereist kennis van gastro-entereologie, neurologie, immunologie, moleculaire biologie, enzovoort. Toponderzoek is niet beperkt tot één afdeling of één universitaire instelling. Daarnaast is wetenschappelijk onderzoek steeds meer afhankelijk van complexe apparatuur en gesofisticeerde methoden van dataverwerking. Dergelijke knowhow ligt vaak bij technologische of farmaceutische bedrijven. Ook met hen is samenwerking nodig.

In de twintigste eeuw heeft de geneeskunde een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De toegenomen medische kennis en de ontwikkeling van medicijnen zijn daarbij belangrijk geweest. Die hebben uitsluitend kunnen plaatsvinden dankzij wetenschappelijk onderzoek waarvan de resultaten zijn vertaald in klinische toepassingen. Het hele proces van de ontwikkeling van een medicijn tot marktintroductie duurt gemiddeld zo'n vijftien jaar en kost ongeveer 900 miljoen dollar. Daarnaast vraagt translationeel onderzoek een bijzondere expertise en organisatie.

In de periode tussen 1991 en 2000 was het succespercentage slechts

Prof. dr. Paul Fockens,
Universiteit van
Amsterdam.





Prof. dr. Guy
Boeckxstaens,
Universiteit van
Amsterdam.

11%, dat wil zeggen: slechts één op de negen nieuwe middelen die voor het eerst bij de mens werden toegediend, is op de markt gekomen. Gebrek aan werkzaamheid en veiligheid zijn daarbij belangrijke factoren. Soms kan het jaren duren voordat het verband wordt gelegd tussen een geneesmiddel en een neveneffect. Dat komt onder meer door het gebrek aan modellen die met de menselijke situatie overeenkomen. Daarnaast moeten onderzoekers hun patiënten beter selecteren. In dat kader moeten ze zo veel mogelijk informatie verzamelen van zo veel mogelijk patiënten, bij voorkeur over de grenzen van academische centra en landen heen. Het AMC wil daarin een voortrekkersrol blijven vervullen.

Voor de toekomst staat voor Boeckxstaens als een paal boven water dat vooruitgang op MDL-gebied alleen mogelijk is, als wetenschappers en artsen blijven observeren en onderzoeken.

De nadruk in de opleiding geneeskunde wordt voornamelijk gelegd op klinische vaardigheden en praktische ervaring. Maar hoe kunnen artsen ziekten goed begrijpen als ze de biochemische processen onvoldoende kennen of niet weten hoe het lichaam precies werkt? Boeckxstaens hoopt dat daaraan meer aandacht wordt besteed. Hij is dan ook blij dat neurogastro-enterologie recent is erkend als aandachtsgebied binnen de maag-, darm- en leverziekten en binnenkort standaard deel uitmaakt van de MDL-opleiding.

Vet voor vooruitgang

De mens heeft vet nodig, niet te veel en niet te weinig. Balans, daar gaat het om. Dat meent prof. dr. Henkjan Verkade in zijn rede *Beter worden en beter maken*, uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar Kindergeneeskunde in het bijzonder de kindergastro-enterologie. In dat kader pleit Verkade ook voor een goede balans tussen algemene en subspecialistische kindergeneeskunde, en tussen patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek.

Het menselijk lichaam heeft vetten nodig, deels als brandstof en deels voor andere functies. Is er iets mis met de opname van vetten, dan kan dit bij uitstek kinderen bedreigen in het bereiken van hun bestemming. Drie soorten vet zijn vooral van belang: triglyceriden, fosfolipiden en essentiële vetzuren.

Vetopname uit de darm gaat zeer efficiënt. Vanaf circa twee maanden na de geboorte neemt het lichaam 95% van de vetten uit de voeding op. Onvoldoende vetopname leidt tot een verminderde hoeveelheid brandstof voor het lichaam – met als gevolg groeivertragingen en/of het verbranden van eiwitten en koolhydraten als compensatie hiervan – en minder bouwstoffen; een bedreigde ontwikkeling ten aanzien van specifieke functies, en tekorten aan essentiële vetzuren. Het onderzoek in Groningen richt zich onder andere op vetmalabsorptie bij te vroeg geboren zuigelingen, bij cystische fibrose en bij leverziekten.

Wat heeft dat onderzoek tot nu toe opgeleverd? Op het gebied van te vroeg geboren zuigelingen is vastgesteld dat de vetabsorptie bij kinderen gevoed met de huidige flesvoedingen nagenoeg vergelijkbaar is met vetabsorptie bij borstvoeding. De samenstelling van flesvoedingen is meer gelijkgesteld aan die van borstvoeding.

De prognose van patiënten met cystische fibrose is de laatste twee decennia met sprongen vooruitgegaan, onder andere door betere behandeling van vetmalabsorptie met enzymsuppletie. Inmiddels is duidelijk geworden, dat niet alleen de vetsplitsing maar ook de daaropvolgende absorptie van de gesplitste vetten is gestoord bij kinderen met cystische fibrose.

Verbetering van voeding verbetert de prognose van leverpatiënten en kan tijdswinst opleveren bij levertransplantaties. De effecten van gestoorde galvorming op vetabsorptie zijn bestudeerd evenals therapieën om bij leverpatiënten voldoende voedingsmiddelen beschikbaar te krijgen voor groei en ontwikkeling. Een deel van de proefdierstudies heeft informatie opgeleverd die in patiëntenstudies is of zal worden toegepast.

Volgens Verkade is de algemene kindergeneeskunde van uitermate groot belang, niet in de laatste plaats omdat relatief zeldzame aandoeningen zich primair binnen de algemene kindergeneeskunde presenteren. Binnen deze kindergeneeskunde hebben zich vele subspecialismen ontwikkeld, zoals de kindergastro-enterologie. Het gevaar bestaat dat sub- en subspecialismen



Prof. dr. Henkjan
Verkade, Universiteit
van Groningen.

binnen de kindergeneeskunde ministaatjes van expertise worden met een eigen taal en cultuur. Dat is noch binnen de geneeskunde – aan elkaar – noch aan zieke kinderen en hun ouders goed uit te leggen. Aan de ander kant zijn subspecialisaties belangrijk om kennis van ziekten en hun behandeling te vergroten en te verdiepen. Om deze vooruitgang te kunnen blijven waarborgen, zijn (kinder)arts-onderzoekers noodzakelijk, dat wil zeggen: personen die een brug kunnen slaan tussen enerzijds fundamenteel onderzoek in ziektemodellen en anderzijds translationeel onderzoek bij en daadwerkelijke behandeling van patiënten. Gezien de grote kans op een tekort aan kinderarts-onderzoekers pleit Verkade voor een actief opleidingsbeleid. Hij meent dat artsen zo vroeg mogelijk moeten beginnen met het aanleren van wetenschappelijke vaardigheden. Een gedegen wetenschappelijke training moet idealiter worden afgerond met een promotie, vóórdat wordt begonnen met klinische activiteiten in het kader van een specialistische vervolgopleiding. Verkade bepleit daarom een differentiatie van artsen met patiëntenzorg, onderwijsexpertise of onderzoekexpertise. Ofwel: ‘transdifferentiatie’, dwars door alle specialismen heen. Hierin ziet Verkade voor de toekomst ‘een spannende uitdaging’.

Live and let die

In zijn oratie *De kunst van het (niet) sterven* bespreekt dr. Han Moshage de experimentele hepatologie en gastro-enterologie. Om maag-, darm- en leverziekten beter te behandelen, is het volgens hem nodig inzicht te krijgen in de manier waarop cellen in ons lichaam doodgaan. Tegelijkertijd moeten strategieën worden ontwikkeld om deze celdood te beïnvloeden. Ook pleit Moshage voor een aanpak om kennis in Nederland niet te laten doodbloeden.

Leverziekten behoren tot de toptien van doodsoorzaken. Een belangrijke reden daarvoor is dat ze niet of slecht behandelbaar zijn. Meer inzicht in cellulaire processen bij leverziekten is daarom nodig. Dat zal tot nieuwe behandelmethoden leiden. Twee typen cellen zijn daarbij van belang: hepatocyten (verantwoordelijk voor de leverspecifieke functies) en stellaatcellen (verantwoordelijk voor de opslag van vitamine A en de productie van bindweefsel voor structuur en stevigheid van de lever).

Onderscheid moet worden gemaakt tussen acute en chronische leverziekten. Bij acuut leverfalen sterven hepatocyten in korte tijd massaal. Bij chronische leverziekten verloopt dat geleidelijker. Stellaatcellen spelen bij chronische leverziekten een kwalijke hoofdrol. Zij gaan prolifereren en produceren veel meer bindweefsel dan nodig is, wat leidt tot verbindweefseling van de lever.

Voor een betere behandeling van patiënten met leverziekten zijn strategieën nodig om enerzijds hepatocyten niet te laten sterven en anderzijds excessieve bindweefselvorming tegen te gaan, dat wil zeggen: stellaatcellen wél te laten sterven. Daarvoor moet meer inzicht worden verkregen in de wijze waarop hepatocyten sterven en stellaatcellen prolifereren.

In de celbiologie bestaan grofweg twee typen celdood. De één is apoptose (geprogrammeerde celdood), waarbij de cel actief een zelfdodingsprogramma uitvoert. Dit gereguleerde proces geeft ruimschoots de mogelijkheid gericht in te grijpen. Daartegenover staat necrose (passieve celdood), een proces waarbij de cel niet of nauwelijks iets kan beslissen. Het is veelal een brute aanslag op de cel. Herstel is niet meer mogelijk. Bij de meeste

ziekten die gepaard gaan met celdood, treden beide vormen van celdood op, waarbij één van de twee domineert.

De vraag is welke vorm van celdood domineert bij een gegeven leverziekte. Hoewel nog niet voor elke leverziekte duidelijk is wat de dominante vorm van celdood is, lijkt het erop dat bij acute hepatitis en acuut leverfalen de apoptotische celdood domineert, terwijl bij chronische, vooral cholestatische, leverziekten necrose dominant lijkt. Overigens bestaat bij deze onderzoeken een aantal praktisch problemen. Zo is nog niet bekend of het blokkeren van alleen apoptotische celdood voldoende is om het sterven van hepatocyten te voorkomen en de patiënt te redden. Veel concepten en strategieën voor leverziekten gelden ook voor chronische darmziekten, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

KENNIS

Naast het wel en wee van cellen vraagt ook de kennisontwikkeling in Nederland aandacht. Nederland heeft haar leidende positie op het gebied van onderwijs en wetenschappen in hoog tempo verkwanseld. Hoe kan het tij worden gekeerd?

Volgens Moshage moet op de eerste plaats het onderwijs worden verbeterd en aantrekkelijker worden gemaakt. Een andere verbetering: toegang tot de universiteit wordt uitsluitend bepaald door de intellectuele capaciteit en niet de financiële middelen van de student. Ambitie en boven het maai-veld uitstekende moeten van hun negatieve imago worden ontdaan. Daarnaast moet meer geld worden geïnvesteerd in wetenschap en moet de verdeling van geld over de verschillende geldstromen zorgvuldig plaatsvinden. Een structurele versterking van de eerste geldstroom voor universiteiten is noodzakelijk. Hiervoor is een omslag in het denken in politiek Den Haag een must. Tevens moet een krachtige lobby op gang komen om de verantwoordelijke politici te bekeren. Universiteiten kunnen ook zelf bijdragen aan een beter onderzoeksklimaat: samenwerking en afstemming tussen universiteiten leidt tot beter rendement. Ten slotte dient voor onderzoekers een duidelijk carrièreperspectief te bestaan.

Prof. dr. Han Moshage,
Universiteit van
Groningen.



DISEASE OUTCOME IN CROHN'S DISEASE, EUROPEAN POPULATION-BASED STUDIES

Frank L. Wolters, Universiteit van Maastricht,

28 juni 2006

Zolang geen definitief therapeutisch antwoord beschikbaar is voor patiënten met de ziekte van Crohn, blijft onderzoek naar ziekte-uitkomstparameters waardevol. Dit proefschrift beschrijft de ziekte-uitkomst van patiënten met de ziekte van Crohn gebaseerd op resultaten van een klinische follow-upstudie betreffende een Europees populatie-gebaseerd cohort van patiënten met Inflammatoire Darmziekten. De studie is gedurende tien jaar uitgevoerd door de European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Diseases (EC-IBD).

Het overlijdensrisico van patiënten met de ziekte van Crohn in het EC-IBD-cohort werd bestudeerd en bleek 80% hoger dan verwacht gedurende de eerste tien jaar na diagnose. Deze verhoging werd hoofdzakelijk veroorzaakt door gastro-intestinale en postchirurgische complicaties. Oudere leeftijd bij diagnose bleek de enige onafhankelijke positieve voorspeller voor mortaliteit. Eveneens werden opvlammingsrisico's bestudeerd en gerelateerd aan fenotypische kenmerken bij diagnose. Er bleek een 77,5% non-chirurgisch en 33,5% chirurgisch opvlammingsrisico. Meer dan de helft van alle patiënten had slechts twee opvlammingen of minder gedurende de eerste tien jaar na diagnose. Patiënten met ziekte-localisatie in de proximale tractus digestivus en jonger dan 40 jaar bij diagnose hadden een verhoogd risico op een opvlamming.

Ten slotte werden de Noord- en Zuid-Europese centra die betrokken waren in het cohort, vergeleken betreffende behandelingsregimes en uitkomst. Er werden belangrijke verschillen aangetoond. Bij patiënten in Zuid-Europa leidde medicamenteuze behandeling sneller en vaker tot remissie. Patiënten uit Noord-Europa werden vaker geopereerd, maar patiënten uit Zuid-Europa bleken meer baat te hebben bij een operatie, zowel ten aanzien van snellere klinische respons als ten aanzien van lager postoperatief overlijdensrisico. Bij mogelijke verklaringen voor deze waarnemingen zou gedacht kunnen worden aan verschillen tussen beide geografische zones in behandelstrategieën en -protocollen, genotype, rookgedrag, het vóórkomen van parasitaire gastro-intestinale infecties en dieet.

CURRICULUM VITAE

Frank Wolters (Maassluis, 1966) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Hij werd van 1995 tot 2004 opgeleid tot algemeen internist en MDL-arts in Eindhoven (Catharina Ziekenhuis) en Maastricht. Het promotieonderzoek werd gestart in 1999 en gesubsidieerd door de Europese Commissie. Vanaf 1 januari 2005 is hij werkzaam als MDL-arts in het VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg.

GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX AND BELCHING REVISITED

Arjan Bredenoord, Universiteit van Utrecht,

22 september 2006

Symptomen als brandend maagzuur en oprispingen worden niet noodzakelijk veroorzaakt door zure reflux ($\text{pH} < 4$). Ook reflux van vloeistof met een neutrale zuurgraad kan hiervoor verantwoordelijk zijn. Soms worden deze symptomen zelfs veroorzaakt door reflux van enkel lucht. Dit verklaart gedeeltelijk waarom sommige patiënten symptomatisch blijven ondanks efficiënte zuuronderdrukkende medicatie.

Deze bevindingen werden gedaan met elektrische impedantiemetingen van de slokdarm. Hiermee kunnen bewegingen van lucht en vloeistof in de slokdarm worden waargenomen. Voorheen werd gastro-oesofageale reflux altijd gemeten met een pH-sonde, waarbij enkel zure reflux-episoden werden geregistreerd.

Met impedantiemetingen was het ook mogelijk het transport van gas in de slokdarm te meten bij patiënten die overmatig boeren (aerofagie). Dit laatste blijkt niet te worden veroorzaakt door het omhoogkomen van gas vanuit de maag (maagboer), maar door lucht van buiten die de slokdarm in wordt geduwd of gezogen en onmiddellijk weer wordt uitgestoten. Dit impliceert dat aerofagie een gedragsstoornis is.

CURRICULUM VITAE

Albert Jan (Arjan) Bredenoord (1977) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Antwerpen. Tijdens de laatste jaren van zijn studie verrichte hij dierexperimenteel onderzoek naar de pathogenese van gastro-intestinale motiliteitsstoornissen tijdens sepsis. In juli 2001 volgde een wetenschappelijke stage bij de Gastrointestinal Research Unit van het UMC Utrecht bij prof. A.J.P.M. Smout. Hier maakte Arjan kennis met het klinisch-wetenschappelijke onderzoek op het gebied van de pathofysiologie van gastro-oesofageale refluxziekte. In de zomer van 2002 volgde een keuze-co-schap op de afdeling Gastroenterologie van de Mayo Clinic Rochester. In juni 2003 studeerde Arjan Bredenoord af. Aansluitend werkte hij als arts-onderzoeker in het Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein. In 2005 ontving hij de Rustgi Award van de American Gastroenterology Association en in 2006 de Young Investigator Award van de Functional Brain-Gut Research Group. Op 1 april 2006 startte Bredenoord met zijn vooropleiding interne geneeskunde in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.

Reinhold W. Stockbrugger, emeritus hoogleraar

Gezegd is gezegd: fragmenten uit een afscheidsrede

FROM ROAD MOVIE TO NEXT STOP

... Zestien jaar en een maand geleden heb ik het ambt aanvaard van hoogleraar Interne Geneeskunde en in het bijzonder de Gastro-enterologie aan de Universiteit van Maastricht. Een maand geleden heb ik dit ambt moeten afgeven wegens het bereiken van een bepaalde leeftijdsgrens. Ik betracht dit als een tamelijk administratief proces. Bij alle psychologische nadelen van een dusdanige proces blijft voor een hoogleraar het voordeel, een streep te mogen trekken onder het verleden en een vooruitblik te doen op de toekomst. Dus!...

... Dames en heren, U moet weten dat de taak van een klinisch hoogleraar redelijk gecompliceerd is. Deze is samengesteld uit (ten minste) vier deelgebieden die in wisselende maat de hele kennis op ieder gebied vereisen en die altijd met elkaar verbonden moeten worden. Alleen op deze wijze kan een effect bereikt worden dat groter is dan de som van de vier deel-effecten. Helaas is er absoluut geen standaardopleiding voor dit beroep of deze beroeping. En vaak wordt het persoonlijke optimum pas bereikt tegen het einde van een carrière, om dan plotseling en mogelijk willekeurig op te houden. De vier deeltaken die in het vervolg een voor een worden behandeld, wil ik omschrijven met de titels:

DE PATIENTEN, DE STUDENTEN, DE GENEESKUNDE, DE MENSEN EN DE CENTEN

... Arts kan je worden om vele redenen. De beste is nog steeds de wens zieke mensen – patiënten – beter of zelfs gezond te maken. Gelukkig mag

en moet de klinisch hoogleraar deelnemen aan deze primaire artsentaak. In het aanstellingscontract van het Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM) is 60% van de werkinzet voor de patiëntenzorg gereserveerd...

... Als arts plots afscheid te moeten nemen van de eigen ambulante en klinische patiënten en de dagelijkse zorg voor hen is vergelijkbaar met het doorsnijden van een navelstreng...

... In januari 1991 werd aan mijzelf en aan mijn vervanger Wim Hameeteman het recht verleend om artsen op te leiden in het specialisme Gastro-enterologie, nu MDL-ziekten. De eerste assistent in opleiding tot specialist werd Robert-Jan Brummer...

... Tot op heden zijn er in het totaal veertien MDL-artsen volledig opgeleid door onze werkgroep en hebben verder drie een partiële opleiding gevolgd...

... Nota bene: wij hebben vrienden uit eigen huis in bijna alle ziekenhuizen in Zuidoost-Nederland, een feit dat de regionale samenwerking zeer positief heeft beïnvloed...

... Een werkgroep kan vele leden hebben, voor de klinische, de wetenschappelijke en administratieve taken. Het administreren van de groep is een van de taken van het hoofd. Deze taak vergt kennis, geduld, fantasie en flexibiliteit en – niet in het minst – een neus voor centen...

... Het kader van de administratieve functie voor de actieve werkgroepen is in de afgelopen zestien jaren vaak gewisseld en heeft daardoor onredelijk veel administratief werk gebracht voor de klinisch en wetenschappelijk actieve leiders...

... Verandering van structuren is noodzakelijk en maakt deel uit van het geciviliseerde levensproces. Te veel veranderingen van sociale structuren kan echter op biologische stress lijken en verbruikt inadequaat veel energie en bevordert neurotisch gedrag...

... Een andere reden om hoogleraar te worden is de wens onderzoek te doen en de kunde in je eigen gebied te vergroten...

... In 2001 heeft dr. Silvia Sanduleanu haar proefschrift verdedigd, nadat zij – middels duizenden maagslijmvliesbiopten, maagsapmonsters, en bloedproeven, verwerkt met pathologische, microbiologische, biochemische en microbiologische methoden – meer licht in de pathogenese van zware atrophische gastritis heeft kunnen brengen, mijn lievelingsthema binnen de MDL-kunde. Wij toonden dat het de dubbelinfectie met de maagzweerbacterie *H. pylori* en andere darmbacteriën is, die het maagslijmvlies afbreekt en hierdoor mogelijk de voedingsbodem bereidt voor maagkanker...

... Hiermee ga ik in op een speciaal gebied van de MDL-ziekten, de neuro-psycho-gastro-enterologie, waarin het AZM een leidende rol heeft,



Emeritus hoogleraar Reinhold W. Stockbrugger.

niet alleen in Nederland maar zeker ook in Europa: de Medisch-Psychiatrische Unit, in het kort Med Psych Unit...

... Op de afdeling worden patiënten met zowel lichamelijke als psychische klachten behandeld, die zich vaak in een sociaal zeer belastende situatie bevinden, regelmatig aan het einde van hun krachten zijn en waar de traditionele klinische geneeskunde de hoop op verklaring en eventuele hulp heeft opgegeven. De unit is een typische *last resort*...

... *When I started my job as a clinical professor in Internal Medicine and Gastroenterology I was immediately told that the care for IBD in the University Hospital Maastricht needed further attention...*

... *I took a daring decision: under the linguistic and regional guidance of a young specialist in training for Gastroenterology, drs Maurice Russel – I decided on an epidemiological registration of all persons suffering from IBD in the area of South Limburg...*

... *Starting from this epidemiological effort, the interest in clinical but also basic sciences around IBD has been flourishing in our group...*

... *Let me stand still a very short moment at this series of young and successful investigators, each of them the stock from which you brew an academic career...*

... *I think that clinical academic institutions have to profoundly reconsider their recruitment policy to make it possible that the enormous enthusiasm, capacity, knowledge and skills given to these young successful persons can be made available for the flourishing of academic medicine. If not, the Netherlands will loose out compared to other societies that are able to create better conditions for this group of excellence...*

INTERNATIONALE BETREKKINGEN

... *Now I would like to turn to the events, that have put this Division of Gastroenterology on the international map, facts that have been particularly fascinating for myself after the long road I traveled to Maastricht...*

... *The best bet regarding the Inflammatory Bowel Diseases was our participation and finally the chairmanship in the European Collaborative study on IBD, shortly EC-IBD, founded in 1989 by another immigrant to the Netherlands – Dr Shiva Shivananda – together with the gastroenterologist Dr Marc van Blankenstein from Rotterdam...*

... *Ladies and Gentlemen, this morning, after ten years of Sisyphus-like work, the chair of the EC-IBD group has been transferred to Prof Pia Munkholm from the University of Copenhagen/Denmark. EC-IBD has in the meantime become the epidemiological branch of ECCO, the European Crohn's and Colitis Organisation...*

... *Let me speak as a Limburger about foreign politics, and particularly my relationship with the academic gastroenterology colleagues in the rest of the Netherlands: not all of them have understood, what it means to come as a foreigner from abroad and to build up a Division of Gastroenterology in a new-born academic center that at the same time serves as a Town and General District Hospital. Fortunately, against many odds, we succeeded...*

... *For the last six years I have filled the post of the treasurer in ASNEMGE. Together with changing presidents and secretaries we succeeded to establish ASNEMGE as the true representation of about 25.000 European and Mediterranean Gastroenterologist from 41 National Societies, hereby playing a decisive formative role in the joint United European Gastroenterology Federation...*

NEXT STOPS

... *Being a full professor in a clinical discipline employs every angle of your brain and soul. In a semi-surgical branch as the gastroenterology even the body gets its part.*



Silvia Sanduleanu promoveert.

It is depressing to retire from such a job. If you are a traveler of life, you better look forward to your NEXT STOPS in time...

... In de jaren 1985 tot 1990 had ik samen met mijn collega dr. Ulrich Armbricht in Duitsland een serie van 1166 patiënten in een revalidatiekliniek gescreend en daarbij vijf personen met colonkanker en 153 personen met adenomata kunnen ontdekken, tot een respectievelijke kostprijs van \$ 6.934 en \$ 430 per casus. Het idee van soortgelijke preventie ook in Nederland heeft mij niet met rust gelaten. Na veel overtuigen en lobbyen heeft de minister van Volksgezondheid – na advies van de Gezondheidsraad – het Maastrichtse colonkankerscreeningsproject als eerste in het land goedgekeurd...

... De andere NEXT STOP zal voor mij 1000 km zuidelijker zijn: het verder uitbouwen van het Problem-Based Learning in Ferrara. Negen jaar geleden ben ik met mijn gezin naar een boerderij in de Po-vlakte in Italië verhuisd...

... In 2003 werd een officieel contract gesloten tussen de medische faculteiten van Ferrara en Maastricht voor een uitgebreide educatieve samenwerking. In de twee daaropvolgende academische jaren studeerden tien Ferrara-studenten in Maastricht en twintig Maastrichtse studenten in Ferrara, gebruikmakend of van bestaande Engelstalige blokken of van Nederlandse blokken vertaald naar het Engels...

... Als voorlopige kroon op het werk werd uiteindelijk door collega Ricci en mij een volledig nieuw blok ontwikkeld: het keuzeblok *Abdominal complaints, outside Europe and North America*, dat jongleden de eerste keer voor twintig Maastrichtse en vier Ferrara-studenten in Ferrara werd gegeven. Het blok heeft als inhoud de diversiteit van de ziektes in ontwikkelde en ontwikkelende landen, alsmede de invloed van geografische, klimatologische, economische en politieke factoren op gezondheid en zorg...

CONCLUSIE, NATUURLIJK IN HET ITALIAAANS!

... *Fortunatamente i veri giovani – docenti e studenti – hanno una voglia e capacita di tolleranza e flessibilita molto alta e rinforzano un processo che nel contesto Europeo ma anche globalmente e essenziale per la sopravvivenza della nostra propria cultura colla sua filosofia, bellezza e liberta mentale. Con questo i miei sinceri complimenti per i membri delle due facolta che hanno partecipato allo scambio accademico con lavoro, fantasia e colla voglia di contribuire al tessuto umano di un nuovo rinascimento Europeo...*

VUmc: trotse eigenaar van een nieuwe MDL-afdeling

De MDL-zorg in het VUmc heeft 29 september jl. een enorme impuls gekregen. De nieuwe functiepoliclinische zorgenheid MDL werd geopend. Hiermee is 1400 m² beschikbaar gekomen voor de MDL, wat de afdeling – die altijd te klein behuist is geweest – een enorme doorstartmogelijkheid geeft.

GESCHIEDENIS

In 1980 arriveerde Stephan Meuwissen als hoogleraar MDL, toen nog gastro-enterologie, in het VUmc. In de 22 jaar van zijn regeerperiode kon veel wetenschappelijk werk, met name zuurgerelateerd, worden geproduceerd. Hoogtepunten hierin waren proefschriften van Elly Klinkenberg, Ernst Kuipers over PPI en *Helicobacter* en Gerd Bouma over IBD. De afdeling werd binnen het cluster bewust klein gehouden als gevolg van de stammenstrijd met de algemene interne geneeskunde. Met de komst van Chris Mulder, die ook zijn butsen in dezen heeft opgelopen, kon een nieuw begin worden gemaakt. Richelle Felt kwam terug uit Rotterdam en Maarten Jacobs versterkte de staf. De MDL-groep bestaat hiermee uit zes fte's en zeven stafleden.

De samenwerking met de interne geneeskunde binnen het gezamenlijke cluster van dermatologen, reumatologen, longartsen, internisten en MDL-artsen verloopt goed.

In 2003 met de komst van het nieuwe afdelingshoofd werd de intentie uitgesproken een nieuwe afdeling endoscopiepolikliniek te bouwen binnen het bestaande VUmc-gebouw vóór medio 2009.

NIEUWBOUW

In 2005 kwam er een versnelling in deze plannen, doordat de afdeling letterlijk uit zijn jas groeide. Drie tot vier stafleden, assistenten en aio's op één kamer van 16 m² was te veel van het goede. Endoscopie kon verricht worden in drie kamers, voor noodgevallen uit te breiden met een vierde insufficiënte kamer. Een nieuwe afdeling werd snel en doeltreffend ontworpen door Willem Wismeyer in samenwerking met Maarten Jacobs, werkplekmanager, en Truus van der Meulen (verpleegkundig hoofd).

Deze afdeling werd betrokken op 29 september 2006 en bestaat uit zes endoscopiekamers. Daarnaast beschikt de afdeling over zes polikliniek-kamers, vijf ruime stafkamers en drie kamers voor assistenten en aio's. De uitslaapzaal met twaalf bedden en een klinische observatieruimte voor drie bedden zetten als ware een kroon op de afdeling. De afsprakenbalie is een echt visitekaartje geworden.

OPLEIDING

De afdeling beschikt nu over vijf klinische aio's die onderzoek doen naar Peutz Jegher, thiopurines, diverticulair lijden, colonkankerscreenings-epidemiologie en prodromale verschijnselen van T-cellymfomen en binnenkort NASH en auto-immuunleverlijden. Er zal naar worden gestreefd de instroom van aio's klinisch parallel te laten verlopen aan de uitstrooi naar de opleiding voor MDL-artsen. Dit betekent dat in principe de komende jaren vrijwel geen arts-assistenten MDL worden aangenomen die niet eerst twee jaar basaal onderzoek hebben verricht. Voor het huidige tekort aan MDL-

artsen rekenen wij erop een aantal zij-instromers extra te kunnen opleiden.

Het nieuwe curriculum van het VUmc voor medicijnen vergt veel van de afdeling. Wij organiseren voor de derdejaars met de hoogste cijfers voor ons vak één keer per jaar een lunch en nemen een aantal aan als student-assistent voor research. De opleiding MDL, waarvoor tot 2002 drie á vier assistenten konden worden opgeleid, is inmiddels uitgebreid tot twaalf à dertien assistenten, waarvan zeven à acht in het VUmc en vijf in de geassocieerde regionale ziekenhuizen (KG Haarlem, opleider René van der Hulst; Lucas/Andreas Amsterdam, opleider Erik Wesdorp; MCA te Alkmaar, Hans Tuynman). De afdeling bespreekt de voortgang en aannames van de assistenten tweemaal per jaar in regionaal verband.

HET AMSTERDAMSE GUT-LEVEN

Niet alleen binnen de muren van het VUmc is het plezierig vertoeven, ook in Amsterdam is het leven prima. De samenwerking met de ziekenhuizen binnen de GUT-club dient te worden genoemd. De assistenten van het VUmc en het AMC regelen een deel van hun eigen scholing in gezamenlijkheid via DDSEP.

De komende jaren wil de MDL VUmc de omvang van het specialisme verder uitbouwen. De huidige jas (de nieuwbouw) is groot. Wij gaan ervan uit, dat wij de komende jaren kunnen groeien naar negen à tien fte's MDL. Een deel van deze vacatures moet officieel gefaciliteerd worden, maar met de huidige groei en inkomsten van de afdeling lijkt dit onontkoombaar.

Eén van de problemen was tot op heden dat wij over onvoldoende bedden op de afdeling klinisch konden beschikken. Wij denken de opnames qua capaciteit in de komende jaren te kunnen verdubbelen.

Met de komst van Jeroen Meijerink naast Miquel Cuesta lijkt de toekomst van de laparoscopische abdominale chirurgie gunstig. Tot nu toe konden wij slechts een beperkt aantal laparoscopische slokdarmresecties per jaar verrichten. Het nieuwe OK-centrum kan dit veranderen.

Wij hopen u over enige jaren over ons doen en laten nog eens te kunnen voorlichten. MDL-artsen die een (nieuwe) afdeling gaan verbouwen, moeten vooral komen kijken.

