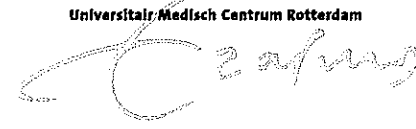


Erasmus MC

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0724

Van Sub- naar Superspecialisme

Over doen en laten in de MDL-Geneeskunde

Dr. Ernst J. Kuipers

Rede. Ernst J. Kuipers. 2002. 004

**VAN SUB- NAAR SUPERSPECIALISME
OVER DOEN EN LATEN IN DE MDL-GENEESKUNDE**

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
gewoon hoogleraar in de Klinische Gastroenterologie
aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit te Rotterdam op vrijdag 14 juni 2002

door

Dr. Ernst J. Kuipers

**Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren,**

Inleiding

'Als bron van menselijke ellende, van lichamelijk lijden en psychische depressie staan de maagziekten vooraan in de rij der kwalen die het leven kunnen verbitteren'. Aldus professor Pel, een van de eerste hoogleraren in Nederland met bijzondere belangstelling voor Maag- Darm- en Leverziekten, werkzaam in het Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam rond 1900 (1). Nu, 100 jaar na Pel, heeft het Erasmus MC een zelfstandige afdeling Maag-, Darm en Leverziekten en een leerstoel klinische gastroenterologie ingesteld. Dit schept mogelijkheden en verplichtingen tav patiënten-zorg, onderwijs en onderzoek. Ik ga die uitdaging graag aan, tezamen met de medewerkers van onze afdeling, en ik zal u laten zien waarom.

Alvorens inhoudelijk op de leeropdracht in te gaan meneer de Rector, zal ik u kort vertellen wat voor vlees u in de Rotterdamse kuip haalt. Binnen Nederland had u het niet verder van huis kunnen zoeken. Mijn ouders kwamen beide uit Noord Groningen. Mijn moeder stamt af van Jan Sijbolt en zijn vrouw Geertruid, een boerengezin rond 1650 te Warfum (2). Ondanks de afstand Rotterdam - Groningen is er overeenkomst tussen 'geen woorden maar daden', en het Groningse 'nait soez'n', waarbij de Groninger overigens nog korter van stof is dan de Rotterdammer. Mijn vier broers en ik groeiden op in de Noord Oost polder en studeerden in Groningen. Ik heb daarna gewerkt in ziekenhuizen in Enschede, Deventer, Groningen, Amsterdam, en vervolgens aan de Vanderbilt University Medical Center in Nashville TN, Music City USA, een stad met een fantastisch universitair medisch centrum en een onnavolgbare hitparade, bij onze komst bijvoorbeeld aangevoerd door het nummer 'You ain't much fun since I quit drinking'. Na anderhalf jaar keerden we met onze eerste zoon terug naar Nederland. Op de dag van de verhuizing kwam de uitnodiging voor een gesprek in Rotterdam. De rest is u bekend.

Het MDL-vakgebied

Dat brengt mij op de leerstoel klinische gastro-enterologie. Het vakgebied van de Maag-, Darm en Leverziekten is oud. Door de eeuwen heen kende men al aandoeningen als galstenen, diarree, en maagzweren. De vermoedelijk eerste MDL-kliniek werd in 1885 opgericht door Boas in Berlijn.

Nederland volgde in 1913 met de oprichting van de Vereniging van Artsen voor Maag, Darm en Spijverteringsdoeningen, één van de eerste specialistische beroepsverenigingen in ons land. De leden hadden veelal een eigen röntgen apparaat in de achterkamer, en ook endoscopie bestond al. Als u een plaatje ziet van een dergelijke endoscopische procedure zal het niet verbazen dat MDL-artsen echter destijds geen droog brood verdienden, er waren dan ook slechts een handvol in Nederland. Dat veranderde de laatste 25 jaar, eerst door snelle ontwikkelingen op het gebied van de endoscopie, later tevens door de toegenomen kennis omtrent oorzaak en behandeling van leverziekten, inflammatoire darmziekten, en tumoren van de tractus digestivus. In alle zusterfaculteiten leidde dat tot de instelling van leerstoelen MDL. Hieraan heeft Nederland zijn sterke internationale positie te danken met als memorabele aandachtsgebieden endoscopie en inflammatoire darmziekten in het AMC, motiliteit in Leiden en Utrecht, voeding in Nijmegen, ontsteking en oncogenese in de VU, IBD in Maastricht, en hepatologie in Groningen en Rotterdam. Het MDL-vakgebied richt zich op alle organen van het maag- darmkanaal van slokdarm tot anus inclusief lever, galwegen, en alvleesklier. In die tractus digestivus, dat systeem van organen, hangen tal van processen nauw samen. Verstoring van deze samenhang kan leiden tot een groot scala aan verschillende aandoeningen, welke aanleiding geven tot zo'n 15% van de ziekenhuisbezoeken en kosten van geneesmiddelen in ons land. Ik zal een aantal aspecten hiervan bespreken, met het focus op ziekten waarbij chronische ontsteking en nieuwvorming een rol spelen.

Ontsteking en nieuwvorming van de tractus digestivus

Hepatobiliaire pathologie

Als de MDL in Rotterdam ter sprake komt, denkt men allereerst aan de hepatologie, oftewel de leverziekten. Dat is terecht. Het zijn Groningen en Rotterdam waar al jaren een leerstoel hepatologie aanwezig is, recent aangevuld met Utrecht. We mogen hopen dat ook de andere universiteiten zullen volgen aangezien dit een belangrijk onderdeel van de MDL-geneeskunde is. De leverstage die wij bieden aan MDL-artsen in opleiding is uniek in Nederland. De dia toont een van onze arts-assistenten, bezig met een drainage van buikvocht bij een patiënt met levercirrose. De Rotterdamse kliniek is bijzonder gezien de nauwe interactie tussen hepatologie, gastroenterologie, chirurgie, pathologie en virologie, waardoor een goede combinatie van klinische zorg en onderzoek mogelijk is.

De Rotterdamse groep heeft zich geprofileerd op het gebied van virale hepatitis, levertransplantatie, en chronische cholestatische syndromen, oftewel ziekten van gestoorde galuitscheiding. De impact van de virale hepatitis zorg wordt geïllustreerd door het gegeven dat een artikel betreffende therapie van hepatitis B van onze groep in de top 20 staat van meest gerefereerde biomedische artikelen van de laatste 2 jaar (3). Het levertransplantatieprogramma vormt een belangrijke topreferente zorgtaak van de afdelingen heelkunde en MDL, waarbij we momenteel geconfronteerd worden met een snelle stijging van het aantal patiënten op de wachtlijst en een gebrek aan donorleveren. Dit leidt tot de heikele, maar cruciale vraag hoe te starten met een 'living-related' donor programma, waarbij een naaste een deel van zijn / haar gezonde lever afstaan aan een patiënt. Het derde hepatologische aandachtsgebied, de cholestatische syndromen, komt mede tot uiting in de landelijke PBC en PSC studies, mede gecoördineerd door collega Henk van Buuren. Dit plaatje toont de participerende centra op het gebied van PSC, primair scleroserende cholangitis, een chronische ontstekingsziekte van de galwegen waarbij deze langzaam stuk gaan. Deze patiënten hebben een verhoogde kans op galweg- en darmkanker. Dit blijkt tezamen op te treden bij 25% van de Nederlandse PSC patiënten binnen 20 jaar na het stellen van de diagnose.

Reflux, Barrett en het slokdarmcarcinoom

De tractus digestivus is het orgaansysteem in het menselijk lichaam met het hoogste voorkomen van kanker. Ongeveer 10% van alle Nederlanders ontwikkelt vroeg of laat een maligniteit van de tractus digestivus. In ruim de helft hiervan gaat het om een dikke darm kanker, echter carcinomen van de slokdarm, maag, lever en alvleesklier komen eveneens frequent voor. Dit frequent voorkomen van kwaadaardige ziekten heeft te maken met factoren als hoge weefsel-turnover, contact met agressieve en carcinogene stoffen als galzouten, en nitrosaminen, en met het frequent voorkomen van chronische infectie en ontsteking. Als gevolg hiervan hebben MDL-artsen veel van doen met diagnostiek en behandeling, maar ook met preventie, screening en surveillance van premaligne en maligne aandoeningen. Een goed voorbeeld is het carcinoom van de slokdarm. De dia toont links een normale slokdarm, rechts het endoscopisch beeld van een onregelmatige tumor onderin de slokdarm. Dit type tumor is de snelst toenemende vorm van kanker in de westerse wereld. De ziekte wordt mede veroorzaakt door chronische ontsteking van de slokdarm als gevolg van langdurige terugvloed van maagzuur, zich vaak uitend als zuurbranden. Die reflux komt veel voor, en wordt standaard behandeld met zuurremmers of chirurgie.

Nieuwe endoscopische behandelingsmethoden zijn echter in ontwikkeling. Wij hebben in het afgelopen jaar drie verschillende technieken in Nederland geïntroduceerd. De technieken berusten op respectievelijk hechten van de slokdarm-maag overgang, lokale electrocoagulatie of het submucosaal inspuiten van polymeren. Aanvullende methoden worden momenteel door ons in een varkensmodel onderzocht. Ondanks deze therapieën kan reflux lijden tot metaplastisch cilindrisch epitheel in de slokdarm, de zgn. Barrett slokdarm. Barrett slokdarm verhoogt de kans op slokdarmkanker. Deze treedt in 0.5 – 1% van de Barrett patiënten per jaar (4, 5). Surveillance van deze patiënten, waarbij de slokdarm een tot twee jaarlijks intensief endoscopisch en microscopisch wordt onderzocht, leidt tot veel werk en hoge kosten enerzijds, en onrust en angst bij patiënten anderzijds. Onderzoek van collega Jan Dees toonde aan dat de opbrengst van surveillance in de huidige vorm gering is (5). We proberen winst te behalen met verbetering van endoscopische technieken ter verhoging van de detectiegevoeligheid van afwijkend weefsel. Daarbij moet u denken aan beeldvergroting, a.h.w. endoscopie met een microscoop en aan gebruik van additionele technieken zoals fluorescentie-endoscopie en spectroscopie. Het is echter de vraag of gebruik van deze technieken de prognose van Barrett patiënten reëel verbeterd. Dit is een belangrijk onderwerp van onderzoek.

Als alternatief kunnen we echter denken aan de mogelijkheid van een agressieve eenmalige behandeling van Barrett slokdarmen i.p.v. surveillance. Dit kan bijvoorbeeld met behulp van photodynamische therapie, waarbij Barrett slijmvlies eerst lichtgevoelig wordt gemaakt en vervolgens met laserlicht selectief wordt verwijderd. Onze eerste resultaten suggereren dat dit in 70% van de gevallen kan leiden tot tenminste subtotale of totale reductie van het Barrett slijmvlies. U ziet hier een voorbeeld van een Barrett slokdarm voor, tijdens en na dergelijke therapie. Een alternatieve behandelingswijze vormt endoscopisch mucosale resectie, waarbij slokdarm slijmvlies inclusief evt. vroege tumoren endoscopisch worden weggesneden. U ziet hier een voorbeeld van een patiënt met een vroeg-carcinoom van de mid-oesofagus, en rechts het beeld na zo'n endoscopische resectie. Voor dergelijke evaluatie en evt. therapie van patiënten met slokdarmaandoeningen hebben wij het afgelopen jaar tezamen met pathologen en chirurgen onder de vlag van het IKR een slokdarmpanel opgericht (slokdarmpanel@mdl.azr.nl).

Tot zover over risicofactoren en voorstadia van slokdarmkanker. Voor patiënten met slokdarmkanker zelf zijn de genoemde therapieën van photodynamische behandeling en mucosale resectie over het algemeen ontoereikend.

Wij hebben recent een landelijke enquête verricht onder specialisten om te vernemen welke diagnostiek en therapie men dan wel toepast voor slokdarmcarcinoompatiënten. Dit bleek sterk van kliniek tot kliniek en van behandelaar tot behandelaar te verschillen.

Tabel 1

Patiënt, 55 jaar, goede conditie, T4 slokdarmca met doorgroei in pleura, geen metastasen

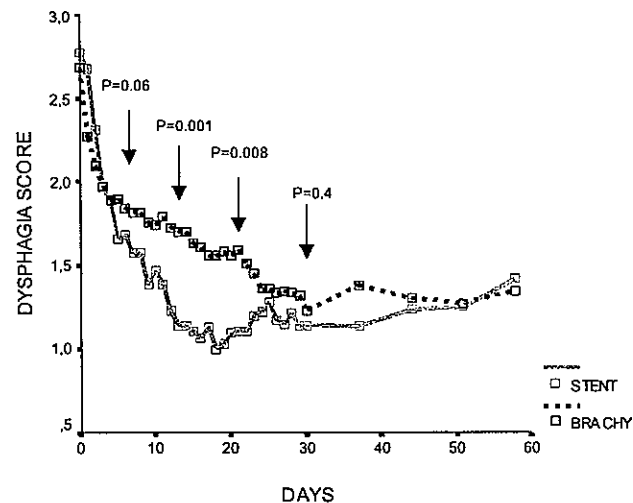
Gekozen therapie	%
Chirurgie	22
Chemotherapie	19
Stentplaatsing	27
Externe bestraling	15
Intralumenele bestraling (brachytherapie)	8
Externe + intralumenele bestraling	39
(Herhaalde) dilatatie	1

Als voorbeeld toont Tabel 1 de behandelingen die de respondenten kozen voor een hypothetische jonge patiënt in goede conditie maar met een grote primaire tumor. De potentiële behandelaars spraken de voorkeur uit voor totaal verschillende behandelingen, variërend van chirurgie tot enkel dilatatie, oftewel van agressief tot zeer terughoudend. Een vergelijkbare spreiding werd ook op andere onderdelen van de enquête gevonden. Dit roept om het opstellen van goede richtlijnen en nascholing. Collega Peter Siersema heeft hiertoe het voortouw genomen voor een landelijke CBO consensus voor diagnostiek en behandeling van slokdarmcarcinoom. Bovendien onderschrijft dit het belang van goede regionale centra voor de evaluatie en behandeling van patiënten met deze levensbedreigende aandoening. Het AMC en het Erasmus MC zijn de twee belangrijkste centra in Nederland op dit gebied, waarbij de afdelingen gastrointestinale chirurgie, oncologie, radiotherapie en MDL nauw samenwerken. Jaarlijks ziet onze Erasmus Slokdarm Tumorwerkgroep ruim 200 patiënten met een slokdarmcarcinoom. Ongeveer 40% van die patiënten wordt geopereerd. Een dergelijke concentratie van operaties is zinvol en leidt tot een significante verlaging van de peri-operatieve mortaliteit (6).

Zestig procent van de patiënten met een slokdarmcarcinoom wordt echter niet chirurgisch behandeld, meestal vanwege het feit dat de tumor te ver voortgeschreden is. Voor hen staat endoscopische therapie op de voorgrond, waarbij meestal een slokdarmstent wordt geplaatst. Dit is een buis in de slokdarm welke blijvende voedselpassage mogelijk maakt (7). U ziet hier Peter Siersema bezig met het plaatsen van een dergelijke stent. De wens tot uniformering van de zorg voor slokdarmpatiënten vraagt tot slot, naast richtlijnen en multidisciplinaire regionale teams, ook om vergelijkende studies. De Erasmus Slokdarm Tumorwerkgroep houdt zich daar al jaren mee bezig. Als voorbeeld toon ik u gaarne de interim-analyse van een multicentrische studie, gesubsidieerd door Zorg Onderzoek Nederland, naar de effectiviteit van stenting versus intralumenele bestraling worden (Figuur 1).

Figuur 1

Het effect van slokdarmstentplaatsing of intralumenele bestraling op de voedselpassageklachten bij patiënten met slokdarmkanker



Het blijkt dat patiënten die met een stent behandeld worden een significant snellere reductie hebben van hun passageklachten, terwijl beide therapieën niet verschillen tav mediane overleving. Uit deze studie komt tevens naar voren dat patiënten baat lijken te hebben bij verpleegkundige follow-up aan huis, hetgeen verder wordt uitgewerkt.

Ook studies naar optimalisering van de diagnostiek zijn nodig, o.a. voor de plaatsbepaling van nieuwe technieken zoals PET scanning, een nieuw isotopenonderzoek. Als voorbeeld van deze techniek ziet u hier een dia van een onzer patiënten, waarbij het kwaadaardig gezwel van de slokdarm donker aankleurt door het opnemen van het ingespoten radioactief middel, waarbij de andere donkere spot in de hals berustte op een uitzaaiing. Tot zover over de slokdarm.

Helicobacter pylori, chronische gastritis en het maagcarcinoom

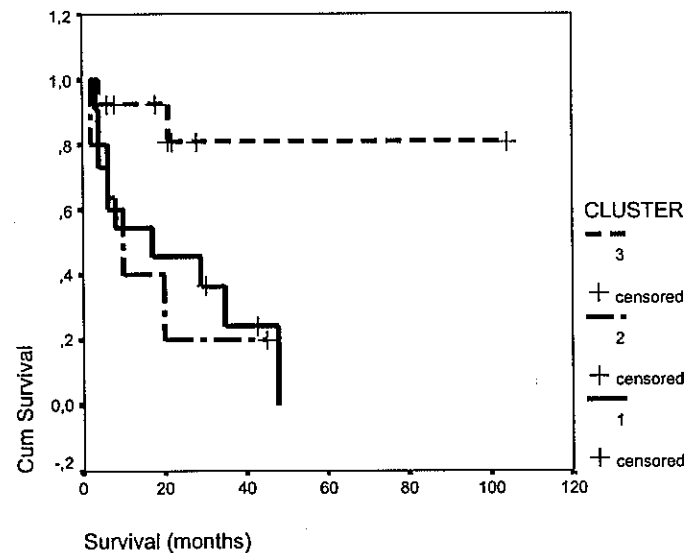
Ook in de maag is er een nauwe relatie tussen chronische ontsteking en het ontstaan van maagkanker en voorstadia daarvan. Maagkanker is wereldwijd de tweede meest voorkomende soort kanker met jaarlijks 870.000 nieuwe gevallen. De ziekte is sterk gerelateerd aan infectie met *H. pylori*, wat leidt tot een chronische maagslijmvliesontsteking (8). Hierbij speelt ammonia productie door het bacteriële urease enzym een centrale rol. Tot voor kort werd gedacht dat dit een ongereguleerd fenomeen was, maar recent NWO gesteund onderzoek op ons laboratorium leert dat het urease enzym wel degelijk een complexe regulatie kent, iets wat mogelijkheden voor interventie biedt (9). Andere aanknopingspunten voor therapie kunnen komen uit onderzoek naar de gastheerspecificiteit van Helicobacters. Met hulp van collega Rob Robijn hebben wij de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar het voorkomen van Helicobacters in zoogdieren. Dit leidde o.a. tot de identificatie van een Helicobactergeïnfecteerde tijger met maagzweren, het beest werd succesvol behandeld met antibiotica (10). Belangrijker was echter de ontdekking dat ieder zoogdier zijn eigen type Helicobacter met zich draagt, en dat zelfs binnen één gastheer de betreffende bacteriestam in de tijd evolueert (11). Als we kunnen achterhalen wat gastheerspecificiteit bepaalt, zou dat tevens tot interventie kunnen leiden. Die diversiteit aan Helicobacters zet tevens de zoektocht aan naar Helicobacters op andere plaatsen dan de maag. Als voorbeeld toont deze dia onze recente intrigerende data die suggereren dat patiënten met leverkanker zonder virale hepatitis een leverinfectie kunnen hebben met non-pylori Helicobacters. Wat dit betekent kunnen we op dit moment slechts over speculeren.

We weten dus dat chronische maagslijmvliesontsteking kan leiden tot maagkanker, maar hoe dat gebeurt is nog onvolledig bekend.

Recent onderzoek, in samenwerking met Stanford University uitgevoerd door Janneke Weiss, promovendus op de VU van Gerrit Meijer en mijzelf, laat zien dat maagcarcinomen qua profiel van genetische afwijkingen verschillen (12). Dit plaatje toont een zogeheten microarray. Deze techniek komt erop neer dat DNA van tumoren vergeleken wordt met DNA uit normale cellen, waarbij het genoom in vele kleine stukjes wordt opgeknipt. Een groene kleur betekent dat de tumor ter plaatse van het betreffende stukje relatief teveel DNA heeft, een rode kleur dat de tumor ter plaatse DNA mist. Teveel en te weinig DNA kan allebei leiden tot ongebreidelde groei, oftewel kankervorming. Deze plaatjes worden gescand en schematisch zie je dan dat de geteste maagtumoren qua DNA afwijkingen in drie groepen uiteen vallen. Deze indeling lijkt bovendien gerelateerd aan de overleving van patiënten (Figuur 2).

Figuur 2

Overleving na maagresectie voor adenocarcinoom gerelateerd aan patroon van chromosomale aberraties in de oorspronkelijke tumor



Aan de hand van dergelijke analyses kunnen patiënten hopelijk uiteindelijk beter worden behandeld doordat het behandelingsprotocol meer op maat kan worden gemaakt.

Ook in het geval van maagkanker valt echter de meeste winst te halen uit preventie. Recent hebben we, met steun van AstraZeneca, een internationale studie verricht naar het effect van *H. pylori* eradicaatie op gastritis. *H. pylori*-positieve refluxpatiënten die omeprazol, een sterke zuurremmer slikten, werden al dan niet behandeld met *H. pylori* eradicaatie. Bij aanvang en na 1 en 2 jaar werden zij beoordeeld op symptomen, endoscopie en histologie. Het bleek dat *H. pylori* eradicaatie leidt tot herstel van het maagslijmvlies, terwijl de zuurremmende therapie onverminderd effectief bleef (13). Deze normalisatie van het maagslijmvlies blijkt preventief te werken op het ontstaan van maagkanker. Onderzoekers uit Hong Kong behandelden *H. pylori* positieve personen met eradicaatietherapie of placebo. Het bleek zeer recent dat tijdens 7 jaar follow-up geen maagcarcinomen ontstonden in een groep van 525 personen die *H. pylori* eradicaatie hadden gehad, terwijl 5 kankers optraden bij 463 personen die geïnfecteerd waren gebleven met *H. pylori* (14). Op basis van deze en andere gegevens gaan we steeds meer nadenken over preventieve *H. pylori* eradicaatie, waarbij allereerst gedacht wordt aan patiënten die sterke zuurremmers gebruiken, maar ook aan eerstegraads familieleden van patiënten met maagcarcinoom, en aan families met erfelijke maagkankersyndromen. In de toekomst kan een *H. pylori* vaccin daarbij mogelijk behulpzaam zijn, m.n. voor landen waar *H. pylori* en maagkanker veel voorkomen.

Colonpoliep en coloncarcinoom

Ook op het gebied van dikke darm kanker, oftewel coloncarcinoom zijn er veel ontwikkelingen, waaronder toegenomen kennis over ontstaanswijze van deze ziekte. Voorheen werd gedacht in termen van het zgn. Vogelstein model, waarbij een opeenstapeling van DNA afwijkingen de ontwikkeling van benigne poliep naar carcinoom induceerden. Dat klassieke beeld moet echter worden bijgesteld. U ziet hier data van Gerrit Meijer, die dezelfde DNA micro-array techniek die ik toonde voor de maag, ook toepaste op dampoliepen. Poliepen bleken te kunnen worden geclusterd in 4 groepen op basis van hun DNA profiel. Coloncarcinomen bleken in twee groepen in te delen (15). Dit betekent vermoedelijk dat ogenschijnlijk gelijke tumoren kunnen ontstaan op basis van verschillende genotypes zoals in dit schema weergegeven. Naast deze verschillende wegen van ontwikkeling blijkt dat erfelijke factoren vaker een rol spelen bij de coloncarcinogenese dan in het verleden werd gedacht (Tabel 2).

Tabel 2

Erfelijke darmkankersyndromen

	Darmkanker risico (%)	Betrokken gen	Succes % genetische screening
HNPCC	100	MMR	60
FAP	80	APC	80
Peutz Jeghers syndroom	40	STK11	50
Juvenile polyposis	50	SMAD, BMPR1A	50
Cowden syndroom	15	PTEN	90

Steeds meer genetische factoren zijn te identificeren, o.a. in de toekomst door chiptechnologie. Dit maakt gericht klinisch advies mogelijk. Ik ben dan ook verheugd met het gezamenlijke project met de afdelingen klinische genetica en oncologie, gesteund door de Raad van Bestuur ter verbetering van de patiëntenzorg op dit gebied.

Wanneer we praten over poliepen en over erfelijkheid, komen opnieuw de termen preventie, screening, en surveillance naar voren. In het colon kan hiervoor evenals in de slokdarm en maag gebruik worden gemaakt van nieuwe endoscopische technieken zoals magnifying endoscopie, en fluorescentie. Ook hier zullen moleculair-biologische technieken deze optische technieken uiteindelijk verdringen. Een alternatief voor coloscopie vormt mogelijk virtuele coloscopie. U ziet hier een plaatje van een dikke darm opgenomen met CT. De gedachte is dat deze methode op termijn kan worden ingezet voor populatiescreening. Die mogelijkheid moeten we echter niet overschatten. Vorig jaar bleek in een Amerikaanse poliep studie dat 35% van de gescreende asymptomatische personen laesies had in de darm (16). Tel daarbij op dat CT of MRI colografie naar schatting 15% vals positieve resultaten geeft, dan zou inzet van virtuele scopie leiden tot de noodzaak voor secundaire coloscopie in zo'n 50% van de onderzochte populatie. Dit maakt mij sceptisch over de kans dat virtuele endoscopie geschikt zal zijn voor bevolkingsonderzoek. De ontwikkeling van virtuele coloscopie is desalniettemin zinvol. De methode zou bijvoorbeeld een zegen zijn voor diegenen die frequent gescreend moeten worden ivm een erfelijke belasting op darmkanker. Meer mogelijkheden liggen mijn inziens in de toekomst bij DNA testen in ontlasting. De gedachte is dat preneoplastische cellen ander DNA vrijgeven bij hun celdood dan normale darmcellen.

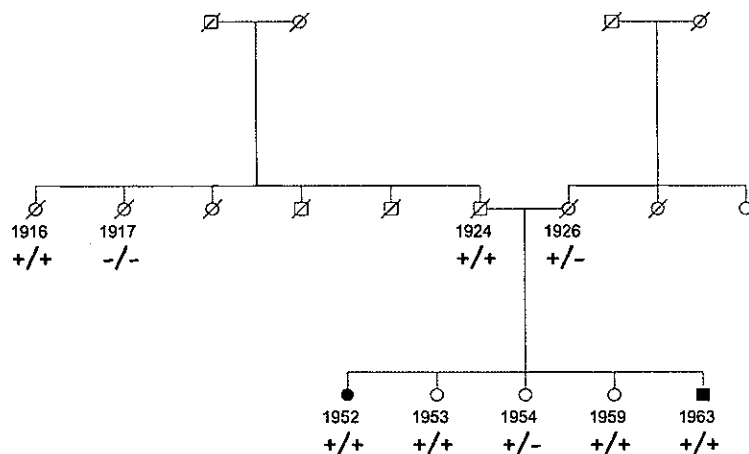
Dergelijk afwijkend DNA valt te detecteren in ontlasting (17). Niet alleen laesies in het colon, maar ook hoger in de tractus kunnen zo aan het licht komen. Ik heb u laten zien dat tumoren van de tractus vaak jarenlang vooraf gegaan worden door herkenbare voorstadia. Ik noemde Barrett slokdarm, *H. pylori* gastritis, en colonpoliepen. De Gezondheidsraad heeft het afgelopen jaar de minister van WVC geadviseerd om landelijk bevolkingsonderzoek naar darmoliepen en darmkanker te overwegen (18). Hiervoor zijn tal van mogelijkheden met variabelen als te gebruiken screeningsmethode, en leeftijd en interval van screenen. Deze mogelijkheden worden door collega Kaspar Geul alhier nader onderzocht met behulp van wiskundige modelberekeningen. Per 1000 personen in de Nederlandse bevolking gaan ongeveer 230 levensjaren verloren aan vroegtijdig overlijden door darmkanker. De genoemde modelberekeningen suggereren dat bijvoorbeeld met een screeningsprogramma waarbij personen een eerste coloscopie ondergaan op de leeftijd van 50 jaar, welke endoscopie vervolgens wordt herhaald bij degenen met poliepen bij het eerste onderzoek, een ruime winst aan levensjaren kan worden behaald ten koste van gem. minder dan twee endoscopieën per persoon. Ondanks het Gezondheidsraad advies en ondanks de theoretische opbrengst is men, mede op basis van recente literatuur betreffende het effect van screening bij borstkanker, terughoudend om nieuwe screeningsprogramma's in te voeren. Die gereserveerdheid is deels begrijpelijk. Er wordt echter aan voorbij gegaan dat niet de arts of de overheid, maar de consument zelf vraagt om screening. De vraag is dus niet meer of we colonscreening moeten doen, maar hoe we het moeten doen. Er ligt inmiddels een voorstel tot het starten van een screeningstrial in Nederland waar wij graag actief onze bijdrage aan zullen leveren.

IBD

Het terrein bij uitstek van recente grote vorderingen in de MDL-geneeskunde betreft de idiopathische inflammatoire darmziekten, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Er komt inzicht in genetische aanleg en cellulaire mechanismen. Het eerste Crohn gen is gevonden, aanwezig in 15% van de patiënten, m.n. bij patiënten met een terminale ileum lokalisatie (19). Niet alle dragers van deze mutatie krijgen overigens Crohn. Deze dia toont een van de Rotterdamse families waarbij de genmutatie voorkomt, echter een aantal familieleden hebben tot op hoge leeftijd geen Crohn ontwikkeld (Figuur 3) (20).

Figuur 3

Familiair voorkomen van Morbus Crohn (in zwart) en homozygoot dragerschap voor NOD2 mutaties (+/+). Van de zes homozygote dragers in twee generaties hebben twee Morbus Crohn ontwikkeld, de overige vier familieleden hebben deels tot op hoge leeftijd (nog) geen Morbus Crohn (ref. 20)



Dit onderschrijft de hypothese dat er sprake moet zijn van genetische aanleg en externe factoren. Op basis van deze kennis zijn er snelle ontwikkelingen op het gebied van medicamenteuze therapie, elk met hun eigen aangrijpingspunt zoals schematisch in deze dia weergegeven. Plaatjes en schema's kunnen veel zeggen op dit terrein, maar misschien maakt gewoon een patiëntenvoorbeeld beter duidelijk waar ik het over heb. Dit is de zeer ernstig ontstoken dikke darm van een 22-jarige patiënte met de ziekte van Crohn. Zij werd naar ons verwezen vanwege al jaren aanhoudende ernstige ontsteking van dunne en dikke darm ondanks herhaalde chirurgie, en tal van medicijnen. Ze was mager en ondervoed, en was van school gegaan vanwege teveel ziekteverzuim. En zo ziet de darm er nu al meer dan jaar uit tijdens therapie met methotrexaat en tweemaandelijks infusies met anti-TNF, oftewel Remicade. Patiënte is zeer sterk opgeknapt en o.a. zelfstandig gaan wonen. Dergelijk herhaalde infusie van Remicade leidt tot langdurige ziekteremissie bij ongeveer 30% van de patiënten die initieel op het middel reageren. Deze medicamenteuze therapie kost veel geld, maar dat lijkt in geen verhouding te staan t.o.v. de kwaliteit van leven en de besparing van kosten van herhaalde opnames, chirurgie, etc.

Desalniettemin heeft de overheid pas recent besloten om Remicade voor de ziekte van Crohn gedeeltelijk te vergoeden. We gaan vreemd om met geneesmiddelenvergoedingen. Binnenkort verloopt het patent van omeprazol, de al genoemde sterke maagzuurremmers. Het Nederlandse systeem werkt zo dat na verlopen van een patent preparaten door de apotheker mogen worden vervangen door een generiek middel met dezelfde stof nagemaakt door een andere firma. De patiënt krijgt hiervoor gemiddeld een korting van 4%. De apotheker kan echter gemiddeld een korting van 80% bedingen. Voor de zuurremmers praten we over een jaarlijkse markt van ruim 300 miljoen euro. Deze praktijk is volstrekt legaal, maar het geld zou beter gebruikt kunnen worden voor introductie van nieuwe, effectieve middelen.

Functionele stoornissen maag-darmkanaal

Tot slot wil ik iets zeggen over de categorie functionele stoornissen van het maag-darmkanaal, dwz aandoeningen waarbij de anatomie en integriteit van het betreffende orgaan normaal is, maar de functie afwijkt. Ter illustratie wil ik u eerst een mooi voorbeeld noemen, gepubliceerd in 1678 door een zekere Thomas Willis (21). Hij beschrijft een man met een slokdarmaandoening. 'A very rare case of a man of Oxford with an almost perpetual vomiting. He would eat until the oesophagus was filled up to the throat, nothing sliding down into the ventricle'. (Dat is de maag; EJK). 'At length, when he languished away for hunger and in danger of death, I prepared an instrument for him like a rod, of a whale bone with a little round button to the top. The sick man having taken a meal, presently putting this down in the oesophagus, he did thrust down into the ventricle, its orifice being opened for food. And by this means he has taken his sustenance for fifteen years and is yet alive and well!'. Dit is een klassieke beschrijving van een patiënt met achalasie, een chronische spasme van de sfincter op de overgang van slokdarm naar maag. Deze röntgenfoto toont een dergelijke patiënt, het contrastmiddel wat de patiënt gedronken heeft, blijft in de slokdarm staan, en nog altijd is dilatatie van de sfincter, nu niet met een walvisbot maar met een balloncatheter de primaire behandeling. In het Erasmus MC werden ruim 400 achalasiepatiënten protocollair behandeld en vervolgd, oorspronkelijk door Evelien Ong, nu door Pieter Scholten. De serie toont dat ballondilatatie helpt bij 2/3 van de patiënten, en opnieuw even effectief is bij hernieuwde klachten. Tevens blijkt dat, zoals eerder werd vermoed, deze patiënten mogelijk door de chronische stase en bijkomende ontsteking, net als Barrett patiënten een verhoogd risico hebben op slokdarmkanker. Verdere studies, o.a. in samenwerking met het AMC zijn bezig.

Ook de functionele bekkenbodemandoeningen hebben onze aandacht, zich uitend in een supraregionale patiëntenzorg functie samen met de Heelkunde. De eerste promotie op dit gebied voor onze afdeling staat nog dit jaar gepland, en de tweede is hard op weg. Voor patiënten-zorg en onderzoek maken we o.a. gebruik van 3-dimensionale endo-echografie van de bekkenbodem. u ziet hier een plaatje van zo'n opname die het mogelijk maakt om afwijkingen van de bekkenbodem ruimtelijk te beoordelen.

Onder de categorie functionele maagdarmaandoeningen horen tot slot ook de functionele dyspepsie en het prikkelbaar darmsyndroom. Patiënten met deze klachten vormen een belangrijke categorie op de spreekuren van huisarts en specialist. Nieuwe geneesmiddelen zijn hiervoor al lang in ontwikkeling. Daarnaast past ons als behandelaar enerzijds terughoudendheid met onderzoek en anderzijds goede informatieverstrekking, leidend tot bijstelling van het concept wat mensen vaak hebben, namelijk dat men recht heeft op gezondheid, zoals bijv. geïllustreerd in een recent interview in ons lijfblad Arts en Auto (22). Gezondheid wordt daarbij vaak geïnterpreteerd als een lijf zonder klachten, helaas is dit echter nog altijd vrijwel een *contradictio in terminis*. Verbetering van dit begrip onder consumenten komt de patiënt ten goede en voorkomt overbodige medische consumptie.

De positie van de MDL geneeskunde in Nederland

Dames en heren, het zal u duidelijk zijn dat de MDL-arts een breed vakgebied heeft waarbij met velen nauw wordt samengewerkt. Het Erasmus MC heeft gekozen voor een decentrale besturingsvorm, die afdelingen zoals de onze tot zelfstandige eenheden maakt. De discussie over specialisatie en zelfstandigheid is niet nieuw. Tot in het begin van de 20^e eeuw bestonden ziekenhuizen veelal uit een beperkt aantal, grote klinische afdelingen. Vanaf de twintiger en dertiger jaren ontwikkelden zich echter nieuwe specialismen tot zelfstandige afdelingen. Dat proces gaat continu door, dankzij de steeds verder voortschrijdende kennis en mogelijkheden. Dit beloop wordt niet door iedereen als positief gezien. Collega Gans, hoofd van de afdeling Interne Geneeskunde in het Academisch Ziekenhuis Groningen, voerde in zijn recente oratie een pleidooi voor een geïntegreerde afdeling interne geneeskunde waarbij patiënten primair door een breed georiënteerde algemeen specialist worden gezien en subspecialisten alleen onder coördinatie van de algemeen specialist worden geconsulteerd (23).

Ik citeer zijn argumenten: 'Subspecialisatie heeft geleid tot vergaande vertechnisering en fragmentatie van de zorg, en verdunning van de verantwoordelijkheid, en daarbij onduidelijkheid en onzekerheid bij de patiënt in de hand werkend'. 'Bovendien', vult collega Gans aan, 'is subspecialistische zorg doorgaans duurder dan generalistische zorg, en maakt zij vanzelf meer gebruik van technologieën'. Ik ben het op genoemd vlak met collega Gans oneens. De term subspecialisme of deelspecialisme suggereert onderafdelingen van een groter vak. De praktijk is echter anders. Vakken worden niet onderverdeeld, vakken ontwikkelen zich door groei van kennis en kunde, er ontstaan superspecialismen. Vanuit de niet-snijdende vakken kennen we als voorbeelden o.a. cardiologie, longziekten, reumatologie, en ook maag-, darm- en leverziekten. Deze ontwikkeling is volstrekt geen uiting van afzetting tegen of uitholling van de interne geneeskunde. Moeder en dochters hebben elkaar nodig, zowel perifeer als academisch, voor patiëntenzorg, opleiding en onderzoek. De uitstekende samenwerking tussen de afdelingen MDL en interne geneeskunde in het Erasmus MC is daarvan een schoolvoorbeeld. Verdere specialisatie is een continu proces. De huidige ontwikkelingen binnen de MDL illustreren dat bij uitstek. Het vak is nog maar net volwassen geworden, of er ontstaan al weer aandachtsgebieden. Ik noem de hepatologie, de inflammatoire darmziekten, de gastrointestinale oncologie, de motiliteit, en de therapeutische endoscopie.

Die ontwikkelingen scheppen ook verplichtingen. Academische MDL geneeskunde moet zich bezig houden met de ontwikkeling van die aandachtsgebieden, en patiëntenzorg bedrijven in nauwe samenhang met geaffilieerde klinieken, daarbij gebruik makend van de huidige situatie dat in alle regio's en vrijwel alle perifere ziekenhuizen MDL-artsen zitten. Snel toegankelijk zijn en snel terugverwijzen zijn daarvoor noodzakelijk hoofdtermen. De perifere MDL-arts van zijn / haar kant moet hierbij omschakelen van de net aangenomen rol als solitaire superspecialist in een interne maatschap, naar een maat in een veelal uitbreidende groep MDL-artsen, met oog voor de vakontwikkeling in de academie. Ik sluit me graag aan bij collega Huijbregtse, hoogleraar gastrointestinale endoscopie in het AMC, die stelde dat specifieke therapeutische endoscopie, voorbehouden moest zijn aan academische en grote perifere centra. Dit alles hoort onder doen en laten in de MDL-geneeskunde. Ik heb bewondering voor de regionale MDL-artsen waarmee verwijzing en terugverwijzing nu al uitstekend afgestemd zijn.

De vraag rest of deze ontwikkelingen naar superspecialisme gepaard met meer kosten en veel consulten. Er zijn vele voorbeelden die het tegendeel tonen.

Onderzoekers uit de Mayo Clinic toonden bijv. recent aan dat een hepatoloog sneller en beter patiënten met leverfalen kan behandelen, dan een algemeen specialist (Tabel 3) (24).

Tabel 3

Effect van inschakeling MDL-arts op uitkomst en kosten van opnames vanwege gedecompenseerde levercirrose

	MDL-arts	Geen MDL-arts	p
Opnameduur (dg)	5.6	10.1	<0.001
Opnamekosten (US\$)	6.004	10.006	<0.001
Heropname (%)	13	28	0.01
Sterfte (%)	8	18	0.04

Voorziet een dergelijke superspecialisatie ook in Nederland dan wel in een behoefte? De snelle groei van onze afdeling illustreert dat dit het geval is. In de afgelopen 2 jaar is het aantal nieuwe patiënten op onze poli en het aantal opnames significant gestegen, terwijl de herhaalfactor is gedaald, waarbij nu wordt voorzien in een duidelijke regionale en supraregionale behoefte voor zorg. Wat zowel op onze afdeling als elders de efficiency van de zorg verder kan verhogen is het reduceren van het aantal patiënten wat zonder tegenbericht niet verschijnt voor poliklinische afspraken. Op onze afdeling betrof dat in 2001 ruim 11% van alle afspraken, een significant verlies aan productiecapaciteit.

Dit hele proces wat ik beschreef gaat door. De VS loopt daarbij voorop. Daar zijn in tal van grote klinieken zoals Johns Hopkins en het Massachusetts General, afdelingen omgebouwd van 'specialty'- naar 'disease-oriented'. Ook de thematisering zoals die gepland staat voor de nieuwbouw van het Erasmus MC past in dit plaatje.

Een favoriet boek bij ons thuis is Haan zoekt kip zonder slurf. Het boek vertelt over de zoektocht van haan naar een geschikte partner. Hij weet echter niet wat hij wil en komt onverrichterzake thuis. Waar hij tot de ontdekking komt dat de gewone kip die om de hoek woont prima bij hem past. Zo ook komen patiënten en collega's tot de ontdekking dat zij voor de behandeling van een MDL aandoening geen exoot moeten hebben, maar de nu algemeen beschikbare MDL-arts. Kip vraagt vervolgens aan haan: 'Hou jij van kuikentjes', en als haan aarzelend jazeker knikt, komen er vele kuikens uit het hok tevoorschijn.

Ook in de MDL-geneeskunde is dezelfde ontwikkeling bezig. Het aantal MDL-artsen in Nederland is in 20 jaar verviervoudigd, desalniettemin kampen we momenteel met een groot tekort.

Onderwijs en opleiding

Dat brengt mij op onderwijs en opleiding. Het Erasmus MC is bezig met een belangrijke vernieuwing van het onderwijsprogramma. De afdeling MDL participeert hierin volop. In de laatste uitgave van het NIV bulletin gaf collega Bolk, hoogleraar onderwijs aan de Leidse faculteit, echter te kennen geen enkel idee te hebben of alle curriculumhervormingen ook leiden tot beter medisch onderwijs, en zelfs geen idee te hebben hoe hij dit zou moeten meten (25). Die opmerking is opmerkelijk. Bij gebrek aan maatstaven bestaat het risico dat onze hervormings-inspanningen niets dan tijdsverspilling zijn. Ons nieuwe curriculum is in opzet innovatief, uitdagend en ambitieus. Studenten en klinici moeten er echter voor waken dat klinische lessen niet alleen gebruikt worden ter illustratie, maar ook voor daadwerkelijke kennisoverdracht. Zoals een van mijn opleiders het fraai samenvatte in goed Gronings als je hem 's nachts voor overleg belde; 'Echte dokters stellen diagnoses. Toe maar hoor en bedankt voor het bellen'. Voor de opleiding tot MDL-arts dient de capaciteit sterk te worden uitgebreid, o.a. middels perifere opleidingen. De opleiding kan worden verbeterd door omschakeling naar een 2+4 schema, met mogelijkheid tot specifieke stages, alsmede door inzet van simulatoren. Met de oprichting van het eerste endoscopisch trainingscentrum in Nederland heeft het Erasmus MC op dit terrein een belangrijke stap gezet.

Conclusie

Mijnheer de rector, zeer gewaardeerde toehoorders. het moge duidelijk zijn dat de MDL een uitdagend en stimulerend vakgebied is met vele aspecten. De hoofdredacteur van Gastroenterology zei het recent aldus: 'We are now faced with compelling evidence that screening colonoscopy will reduce deaths from colon cancer. We are in the midst of a hepatitis C epidemic, and we are facing an alarming increase in esophageal cancer. Fortunately, we have technologies to address some of these problems and a number of promising therapies are emerging, but we lack sufficient number of gastroenterologists to meet these clinical demands. It is an exciting time to be a gastroenterologist' (26).

Ons vak is volwassen geworden. De tijd is daarmee gekomen voor de aanwezigheid van MDL-artsen in alle Nederlandse ziekenhuizen, waarbij verdere specialisatie en goede samenwerking met academische centra noodzakelijk is voor specifieke problematiek. Ik prijs mijzelf gelukkig met uitstekende medewerkers en een grote regio met goede samenwerking met ervaren perifere MDL-artsen, alsmede met de door het Erasmus MC structuur van een zelfstandige afdeling in het kader van het organisatieplan Beter Besturen, hier geparafraseerd door mijn zoon Floris. Ik accepteer dan ook volgaarne uw leeropdracht, maar het slagen kan alleen door samenwerking met velen.

Het college van bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen, en voor de doelbewuste investering in de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten.

U als aanwezige hier vanmiddag, wil danken voor de moeite die u heeft genomen om naar mij te komen luisteren.

Hooggeleerde Schalm, beste Solko

De stevige basis voor onze afdeling heb jij gelegd. Jij hebt me daarnaast zeer geholpen bij mijn komst en het inburgeringsproces. Ik ben je daarvoor zeer dankbaar.

Stafleden en arts-assistenten van de afdeling MDL

Jullie rol en inzet is fenomenaal, het is mij een eer, een groot plezier, en een trots om met jullie te mogen samenwerken.

Verpleging en ondersteunend personeel van onze afdeling

De doorgemaakte snelle ontwikkeling van onze afdeling was onmogelijk geweest zonder jullie inzet en enthousiasme. Ik wil jullie daar graag voor bedanken.

Weledelzeergeleerde Kusters, beste Hans,

De Nieuwe Rotterdamsche Courant heeft soms goede interviews, bijv. met een passant op de kade op weg naar Amerika (27). De betreffende tekst [*Devotion, patience, a spirit of comradeship and a talent for cooperation play an important part in the success of research*] is bij uitstek op jou van toepassing. In de VU waren we een uitstekend team. Je vertrek naar Rotterdam vanuit een sterke positie getuigd van lef en vriendschap, en ik wil nogmaals benadrukken hoezeer ik de inzet en comradeship van jou en je medewerkers waardeer.

Hooggeleerde Büller, Pols, en Tilanus, beste Hans, Huib, en Huug,

Jullie hebben mij in het Erasmus MC geïntroduceerd, de oprichting van de afdeling MDL in belangrijke mate gefaciliteerd, en jullie zijn vanaf de eerste dag op aimabele wijze samenwerking aangegaan. Ik wil jullie en jullie medewerkers hier buitengewoon voor danken.

Ook mijn opleiders wil ik gaarne bedanken.

Zeer geleerde Hazenberg, beste Hugo,

Je hebt me ingewijd in en warm gemaakt voor de gastroenterologie. De vriendschap met jou en Menny is ons zeer dierbaar.

Zeer geleerde Te Velde, beste Kor, geleerde Scholten, beste Jan,

Jullie hebben mij en vele anderen klinisch denken en doen bijgebracht, iets waar ik jullie nog dagelijks erkentelijk voor ben en probeer even gedreven over te brengen op de volgende generatie.

Hooggeleerde Meuwissen, beste Stephan,

Je recente afscheidsrede toonde dat er onder jouw een bloeiende afdeling MDL op de VU was. Je hebt me enerzijds begeleid en anderzijds altijd de vrijheid gegeven, iets waarvoor ik je zeer erkentelijk ben.

Ook de overige medewerkers van de VU, met wie ik vele jaren vruchtbaar heb samengewerkt, wil ik graag bedanken, waarbij ik zonder iemand te willen passeren graag Gerrit Meijer van de pathologie speciaal wil noemen.

Een rede eindigt altijd terecht met het thuisfront. Zoals veel hedendaagse jonge gezinnen met twee werkende ouders zijn we zeer afhankelijk van hulp van anderen. Heleen en ik zijn hen die ons iedere week helpen zeer dankbaar.

Lieve Dicky,

Schoonmoeders worden zelden genoemd in inaugurele redes. In jouw geval is er echter alle reden om dat wel te doen. Je bent de enige grootouder voor onze kinderen, maar je weet ze meer te vertroetelen dan 4 grootouders bij elkaar. Heleen en ik zijn je daar zeer dankbaar voor.

Mijn ouders wil ik bedanken. Ze zijn beide al langer geleden overleden. Hun afwezigheid blijft een groot gemis. Mijn vader was plattelands-huisarts in hart en nieren. Mijn moeder was de spil van gezin en praktijk. Zij was zeer voor mijn studiekeuze medicijnen, mijn vader echter was er apert op tegen, de studie te licht en het vak te zwaar, daar kwam het op neer, tot hij toe moest geven dat hij opnieuw hetzelfde vak zou hebben gekozen als hij het over had kunnen doen. Pa en ma, we zijn jullie dankbaar en we zullen niet vergeten dat de kern van het vak ligt in belangstelling voor de mens.

Jongens, lieve Sander, Marius, Floris en Hugo,

Het houden van een oratie is minder lastig dan het maken van een foto van jullie tezamen even rustig zittend. Wij genieten enorm van jullie. Dankzij jullie ken ik mijn Pokémons en kan ik 's avonds tenminste nog lekker stoeien en lezen uit Haan zoekt kip.... Ik hou van jullie.

Lieve Heleen,

In 1900 werd reeds wetenschappelijk bewezen, getuige deze publicatie in het NTVG, dat alleen sterkere vrouwen veel zonen kunnen krijgen. Ik citeer: 'Hij (de onderzoeker) vond dat daar waar meer mannelijke dan vrouwelijke kinderen waren, de moeder relatief sterker en gezonder was dan haar echtgenoot' (28). Heleen, je bent het moderne bewijs van dit oude adagium. Het artikel draagt een oplossing aan die wij niet kenden voor het krijgen van een dochter; ik citeer nogmaals. 'De zwakkere van de twee echtgenooten wordt op alle mogelijke wijzen versterkt. De sterkere wordt daarentegen op schraal weinig stikstofhoudend dieet gesteld, hem wordt weinig slaap toegestaan en een maximum aan zittend werk, en twee weken lang brometa.

Na afloop van die maand wordt drie dagen na afloop van de menstruatie gemeenschap toegestaan'. Heleen, tesamen leiden we een rijk en gelukkig leven, met kinderen, familie en vrienden, banen, hobbies, etc. Ik hou van je.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Pel PK. De ziekten van de maag. Amsterdam: De Erven Bohn; 1899.
2. Ritzema van Ikema KJ. Ommelander geslachten. Het nageslacht van Jacob Sijbolts, landbouwer te Warffum, en Geertruid Cornelis'. Groningen; 1925.
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection; a randomised trial. *Gut* 2000;46:562-8.
4. Tytgat GNJ. Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia have any real value? *Endoscopy* 1995;27:19-26.
5. van der Burgh A, Dees J, Hop WCJ, et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
6. van Lanschoot JJ, Hulscher JB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Obertop H. Hospital volume and hospital mortality for esophagectomy. *Cancer* 2001;91:1574-8.
7. Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, van Blankenstein M. Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation or chemotherapy: a controlled, prospective study. *Gastrointest Endoscopy* 1998;47:113-20.
8. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol 61, Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon; 1994.
9. van Vliet AHM, Kuipers EJ, Waidner B, Davies BJ, de Vries N, Penn CW, et al. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect Immun* 2001;69:4891-7.
10. Cattoli G, Bart A, Klaver PS, Robijn RJ, Beumer HJ, van Vugt R, et al. *Helicobacter acinonychis* eradication leading to the resolution of gastric lesions in tigers. *Vet Rec*;147:164-5.
11. Kuipers EJ, Israel DA, Kusters JG, Gerrits MM, Weel J, van der Ende A, et al. Quasispecies development in *Helicobacter pylori* observed in paired isolates obtained years apart in the same host. *J Infect Dis* 2000;181:273-82.
12. Weiss MM, Snijders A, Meijer GA, Meuwissen SGM, Baak JPA, Pinkel D, et al. CGH-microarray analysis of chromosomes 13, 20 and 11q13 in gastric cancer. Submitted 2002.

13. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole largely reverses gastritis without exacerbation of reflux disease. Submitted 2002.
14. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Zheng T, Chen J, Chen B, et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection in general population prevents gastric cancer: a 7-year prospective randomized placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2002;122(4 (supplement)):A588-9.
15. Hermsen M, Postma C, Baak J, Weiss MM, Rapallo A, Sciotto A et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows three distinct pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology*. In press.
16. Lieberman DA, Weiss DG, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555-60.
17. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, Thibodeau SN, Shuber AP. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-27
18. Gezondheidsraad: Bevolkingsonderzoek naar dikke darmkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/01.
19. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-60.
20. van der Linde K, Boor PPC, Houwing-Duistermaat JJ, Kuipers EJ, Wilson JHP, de Rooij FWM. CARD15 and Crohn's disease: healthy homozygous carriers of the 3020insC frameshift mutation. *Am J Gastroenterol* 2002; in press.
21. Willis T. *Pharmaceutice rationalis, or an exercitation of the operations of medicines in humane bodies*. London: R. L'Estrange; 1678.
22. Tellegen N. Gezondheid is een fundamenteel mensenrecht (interview). *Arts & Auto* 2001(12):6-9.
23. Gans ROB. *Geneeskunde en geneeskunst: één werkelijkheid (oratie)*. Rijksuniversiteit Groningen; 2001.
24. Bini EJ, Weinshel EH, Generoso R, Salman L, Dahr G, Pena-Sing I, et al. Impact of gastroenterology consultation on the outcomes of patients admitted to the hospital with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1089-95.
25. Bolk JH. De knop naar onderwijs moet om (interview). *NIV Nieuwsbrief* 2002;25(3):11-3.
26. Little RA. The best and the brightest. *Gastroenterology* 2002;122:851-2.
27. Einstein A. Interview. *Nieuwe Rotterdamse Courant* 1921.
28. Guye. Over de oorzaken die het geslacht bepalen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1900;44-II:501.