What's in a name?

Vossiuspers AUP
Deze uitgave is tot stand gekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 101 7

® Vossiuspers AUP, Amsterdam, 1999

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.
Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

What's in a name?

Het Maag Lever Darmcentrum als uitgangspunt

Rede

uitgesproken bij het openlijk aanvaarden van het ambt
van hoogleraar in de Endoscopische diagnostiek en therapie van
galweg- en pancreasaandoeningen
aan de Universiteit van Amsterdam
op 11 juni 1999

door

K. Huibregtse

Vossiuspers AUP

Geachte mijnheer de Rector Magnificus, College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, Decaan van de Faculteit Geneeskunde, Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum, Leden van het Bestuur en Directeur van de Maag Lever Darmstichting, medewerkers van het Academisch Medisch Centrum, in het bijzonder van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, zeer gewaardeerde toehoorders,

Met bijzonder veel plezier aanvaard ik vanmiddag in het openbaar het ambt van hoogleraar in de Endoscopische diagnostiek en therapie van galweg- en pancreasaandoeningen.

In 1968 werd voor de eerste keer via een flexibele glasvezel-endoscoop de papil van Vater gecannuleerd.[1] Er werd röntgen-contrast ingespoten in de galwegen en in de ductus pancreaticus en röntgenbeelden van deze afvoersystemen konden verkregen worden. De Endoscopische Retrograde Cholangio-Pancreaticografie, kortweg ERCP, was geboren.

De eerste ERCP werd uitgevoerd door de chirurg McCune. Hij publiceerde deze onderzoeksmethode en sindsdien wordt dit artikel in alle publicaties over diagnostische ERCP's geciteerd. Collega McCune heeft daarna nooit meer iets gepubliceerd. Vorig jaar werd naar aanleiding van zijn overlijden een in memoriam in een vooraanstaand endoscopie-tijdschrift gepubliceerd.[2]

Anderen, zoals Demling, Kawai, Classen, Cotton, Soehendra hebben de potentiële waarde van deze methode ingezien en deze techniek verder ontwikkeld. Het is de ERCP-techniek geweest, die ons als eerste in staat stelde de pancreas, een achter in het lichaam verscholen orgaan, te onderzoeken en pancreasafwijkingen zoals pancreascarcinoom en chronische pancreatitis vast te stellen. Voor wat betreft de afbeelding van de galwegen was dit toen ook een revolutionaire sprong voorwaarts. Het intraveneuze cholangiogram leverde vage beelden op en de percutane transhepatische cholangiografie ging toen nog met veel complicaties gepaard vanwege de starre, dikke naald die daarvoor gebruikt moest worden. De ERCP- techniek werd

verder ontwikkeld. De endoscopen werden aangepast aan de nieuwe eisen en speciale cathetertjes werden ontwikkeld. Een hele nieuwe wereld ging voor ons open. Nieuwe röntgenbeelden moesten bestudeerd worden. Niet alleen werd snellere en betere afbeeldingsdiagnostiek van galweg- en pancreasaandoeningen mogelijk, ook konden direct pancreassappen en gal verzameld worden voor cytologisch en biochemisch onderzoek.

Een tweede mijlpaal werd bereikt in 1973, toen de eerste endoscopische papillotomie werd uitgevoerd en de eerste galwegsteen endoscopisch uit de choledochus getrokken werd.

Demling en Classen uit Duitsland en Kawai uit Japan zijn de pioniers geweest van deze eerste zo belangrijke en gedurfde therapeutische ERCP.[3,4] Deze techniek stelde weer geheel andere eisen aan de endoscoop maar nog meer aan hulpinstrumenten om de papil te klieven en om de stenen uit de choledochus te verwijderen. Balloncatheters en dormiakorfjes werden voor endoscopisch gebruik ontwikkeld om de stenen te verwijderen. Deze niet-chirurgische behandeling van galwegstenen zou snel de behandeling van keuze worden. In retrospectieve studies werd aangetoond, dat de mortaliteit en morbiditeit van de endoscopische papillotomie en steenverwijdering laag was ten opzichte van de operatieve methode. Patiënten gaven de voorkeur aan de endoscopische methode omdat het niet een echte operatie was en er geen buiklitteken overbleef. Ook nu is deze techniek de eerste keuze voor de behandeling van galwegstenen.

De diagnostische ERCP bleek niet zonder risico en complicaties. Met name wanneer röntgencontrast boven een galwegvernauwing was gespoten, ontwikkelden nogal wat patiënten ernstige galweginfecties. De eerste pogingen om endoscopisch deze infectie te voorkomen, waren de ontwikkelingen van een catheter die in de galwegen achtergelaten kon worden om de afgesloten galwegen te draineren en te spoelen, de zogenaamde nasobiliaire catheter. Als een vervolg hierop werd in 1979 door Soehendra voor het eerst een techniek beschreven om een plastic buisje door een maligne vernauwing van de galwegen in te brengen en als drain perdu achter te laten.[5] Alle hulpmiddelen om deze techniek uit te voeren moesten ontwikkeld worden, zoals speciale catheters, voerdraden en natuurlijk de endoprothese zelf. Het instrumentatiekanaal van de toenmalige zijwaartse endoscoop had een diameter van 2,7 mm en stelde ons dus slechts in staat om endoprotheses met een maximale diameter van ongeveer 2,1 mm te gebruiken. Alras werd het duidelijk, dat deze buisjes te klein waren om een goede afvloed van gal te kunnen verzorgen.

De eerste endoprothesen hadden de vorm van een varkensstaartje om verschuiving te voorkomen. Deze kronkelige vorm was ook niet optimaal voor een onbelemmerde galafvloed. De rechte endoprothese met zijflapjes, de zogenaamde Amsterdam-endoprothese met een diameter van 3,2 mm, werd door ons ontwikkeld.[6] In augustus 1980 werd de eerste met een uiterst ingewikkelde techniek in ongeveer drie uur met behulp van een gastroscoop ingebracht. Er kon bewezen worden, dat deze endoprotheses beter functioneerden, en de endoscoopmakers konden overtuigd worden van de noodzaak om endoscopen te ontwikkelen met een groter instrumentatiekanaal. In april 1981 kwam een eerste prototype met een instrumentatiekanaal van 3,7 mm beschikbaar. Het is nog steeds dezelfde Amsterdam-endoprothese met zijflapjes met dezelfde diameter die op dit ogenblik in de hele wereld als routine voor endoscopische drainage gebruikt wordt.

Er is een heel scala van ziekten waarbij deze endoscopische drainage-techniek gebruikt wordt. Bij patiënten met afsluitingsicterus veroorzaakt door pancreas- of galwegcarcinomen, maar ook bij patiënten met goedaardige galwegvernauwingen, worden endoprotheses als palliatieve behandeling of als dilatatiemethode gebruikt. Nadat deze technieken voor de galwegen ontwikkeld waren, zijn ze ook voor pancreasziekten toegepast. Zo kunnen ook steentjes uit de ductus pancreaticus endoscopisch verwijderd worden en zo kunnen ook vernauwingen van deze ductus door chronische pancreatitis of pancreas-carcinoom opgerekt worden en kan de afvloed van pancreassappen verbeterd worden.[7]

Het is een groot geluk en ik voel mij zeer bevoorrecht, dat ik sinds 1973 deze ontwikkelingen heb mogen meemaken en dat ik nauw betrokken ben geweest bij meerdere van deze ontwikkelingen.

Hoewel veel van deze technieken standaard en routine geworden zijn, blijven er nog veel problemen die opgelost moeten worden en zullen nieuwe technieken ontwikkeld moeten worden. Wij zullen ons in de komende jaren op vier onderwerpen concentreren.

Het eerste onderwerp betreft de complicaties van diagnostische en therapeutische ERCP. Deze complicaties zijn: bloeding, perforatie, cholangitis en, de allerbelangrijkste, acute pancreatitis. Pancreatitis komt voor bij vijf tot zelfs meer dan twintig procent van de patiënten onderworpen aan ERCP. De laatste jaren is er veel onderzoek naar deze complicaties gedaan. Een belangrijke stimulans is een internationale workshop over ERCP-complicaties onder leiding van Peter Cotton in 1991 geweest.[8] Tijdens deze workshop zijn definities van deze complicaties vast-

gesteld, en een graderingssysteem voor de ernst van de verschillende complicaties is opgesteld. Het werd daarmee mogelijk resultaten en onderzoek van verschillende onderzoekers te vergelijken. We weten nu, dat er technische risicofactoren voor het ontstaan van pancreatitis zijn, zoals bijvoorbeeld het meerdere malen opspuiten van de ductus pancreaticus, het traumatiseren van de papil, en ook patiëntgebonden risicofactoren. Zo zal een patiënt met chronische pancreatitis bijna nooit een acute pancreatitis na een ERCP krijgen, terwijl ongeveer een kwart van de patiënten met een zogenaamde sfincter-van-Oddi-disfunctie deze complicatie ontwikkelt.[9,10] Spasme van de sfincter van Oddi en oedeem van de papil van Vater worden gezien als belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van acute pancreatitis. In de komende jaren zullen wij proberen of met behulp van een endoprothese in de ductus pancreaticus deze complicatie vermeden kan worden. Hiermee kan een onbelemmerde afvloed van pancreassap gegarandeerd worden. Deze endoprothese zou gemaakt moeten worden van een materiaal dat in korte tijd vanzelf oplost, zogenaamd biodegradable materiaal. Een tweede ERCP om de stent er weer uit te halen is dan niet meer nodig. Idealiter zou deze endoprothese met een diagnostische catheter in de ductus pancreaticus ingebracht moeten kunnen worden. Na losmaken van de endoprothese van de diagnostische catheter zou dan direct daarna de choledochus gecannuleerd kunnen worden. Deze catheter en de endoprothese zullen ontwikkeld moeten worden.

Het tweede onderwerp betreft een nieuwe therapie voor galweg- en pancreascarcinomen: de gentherapie.[11] Patiënten met carcinomen van de pancreas of de galwegen presenteren zich in verschillende stadia van de ziekte. Aan de ene kant van dit spectrum bevindt zich de patiënt bij wie bij toeval een klein tumortje is ontdekt. Aan de andere kant bevindt zich de patiënt met een tumor die al ingegroeid is in de grote vaten en gemetastaseerd is. Bij de ene patiënt moet alles op alles gezet worden om het tumortje in zijn geheel te verwijderen. Bij de andere patiënt zijn er geen mogelijkheden meer om de patiënt te genezen en kan alleen palliatieve therapie de klachten verminderen. De enige in potentie curatieve behandelingsmethode is de chirurgische resectie. Omdat patiënten pas laat klachten van deze tumoren krijgen, komt slechts ongeveer 15 tot 20% van de patiënten in aanmerking voor een dergelijke resectie. Andere behandelingsmethoden van tumoren zoals radiotherapie of chemotherapie zijn tot nu toe voor deze tumoren teleurstellend.

Een nieuwe theoretisch veelbelovende behandeling van de tumor zelf is de zogenaamde gentherapie. Laat ik u proberen uit te leggen, wat het principe van deze

behandeling is. Alle functies van een cel, zoals bijvoorbeeld het maken van eiwitten en het zich vermenigvuldigen, staan onder regie van het genetisch materiaal in die cel. Het gedrag van kankercellen, zoals het zich onbelemmerd vermenigvuldigen, wordt veroorzaakt door defecten in dit genetisch materiaal en het niet goed functioneren van die cellen op moleculair niveau. Bij gentherapie worden nu veranderingen aangebracht in het genetisch materiaal van de cellen. Dit kan ofwel door het toevoegen van genetisch materiaal aan de cellen ofwel door het veranderen van het genetisch materiaal van de cellen zelf. Voor dit proces, dat men genoverdracht noemt, zijn zogenaamde vectoren nodig, die te beschouwen zijn als vervoermiddelen. Deze vectoren moeten de genen in de tumorcel brengen, en afhankelijk van de aard van het gebruikte gen kan zo de cel veranderd of vernietigd worden. Voor antitumor-therapie is het van belang om genen in de tumorcellen te brengen die de cel in staat stellen eiwitten met een therapeutische werking te maken. Gentherapie is dan dus een zeer geavanceerde manier om geneesmiddelen in de cel toe te dienen. Virussen zijn door de eigenschappen waarover ze van nature beschikken, geschikt als vectoren. Virussen hechten zich efficiënt aan cellen, dringen de cellen binnen en vermeerderen zich in de cellen, waardoor de cel uiteindelijk te gronde gaat. Bij het overdragen van genetisch materiaal worden virussen gebruikt die zó veranderd zijn, dat ze zich niet of slecht kunnen vermenigvuldigen. Het voordeel van deze kreupele virussen is dat ze veilig zijn en ze zich niet ongebreideld kunnen vermeerderen. Aan de virussen wordt vervolgens het over te dragen gen gekoppeld. In geval van tumorcellen zal dit een zogenaamd zelfmoord- of suïcidegen zijn. Na het inbrengen via het virus van dit gen en het aanschakelen van het gen in de cel, zal de cel gedood worden. Deze intrigerende nieuwe behandelingsmethode wordt op dit ogenblik door moleculair biologen in het AMC bestudeerd en ontwikkeld. Nu nog in in vitro- en diermodellen. We zijn echter niet ver meer verwijderd van het ogenblik, dat we deze behandeling bij patiënten zullen kunnen uitproberen. Om de gemodificeerde en geladen virussen selectief bij galweg- en pancreascarcinomen te kunnen toepassen zullen endoscopische technieken ontwikkeld moeten worden. Dubbele balloncatheters, waarmee een afgesloten compartiment in het galwegsysteem verkregen kan worden, zullen gemaakt moeten worden. Binnen een dergelijk afgesloten compartiment kunnen de virussen gespoeld worden zonder risico's van verdere verspreiding.

Het derde onderwerp betreft de behandeling van galwegtumoren met fotodynamische therapie.[12] Hierbij wordt een van hematine afgeleide kleurstof veneus

ingespoten. Deze kleurstof bindt zich preferentieel aan maligne cellen. Via ERCP-technieken kan een glasvezel dichtbij de galwegtumoren ingebracht worden. Geconcentreerd licht kan door de glasvezel toegediend worden, en de kleurstof in de maligne cellen zal dit licht en daarmee warmte absorberen, waardoor de cellen zullen verschroeien. Deze nieuwe behandeling is in enkele kleine series patiënten reeds elders uitgetest en heeft zowel gunstige effecten op de galdrainage als op de overleving van de patiënten.

Het vierde onderwerp betreft het onderzoek naar betere endoprothesen. De meeste patiënten met pancreas- en galwegtumoren krijgen in de loop van hun ziekte een afsluiting van de galwegen, resulterend in geelzucht met jeuk, misselijkheid en algemene malaise. Behandeling van deze klachten wordt bij voorkeur verricht door het inbrengen van een endoprothese in de galwegen. Sinds 1980 wordt hiervoor als routine de Amsterdam-endoprothese van polyethyleenmateriaal gebruikt. Het grootste probleem van deze endoprothese is het dichtslibben en verstopt raken door galmodder. Gemiddeld functioneert een dergelijke endoprothese twee tot drie maanden. Verschillende onderzoeksgroepen in de wereld houden zich bezig met dit probleem. De enige substantiële verbetering is geweest de ontwikkeling van de zelf-uitzettende metalen stents. In een prospectieve gerandomizeerde studie hebben wij aangetoond, dat deze metalen stents langer functioneren. Ingroei van tumor door de mazen van de metalen stent was de belangrijkste oorzaak van een recidief obstructie-icterus. De nadelen van deze metalen stents zijn de hoge prijs en het feit dat ze niet meer verwijderd kunnen worden. Deze metalen stent wordt daarom niet routinematig bij alle patiënten gebruikt, maar alleen voor bijzondere indicaties. Sinds 1986 hebben wij een onderzoekslijn waarin dit probleem bestudeerd wordt. In vitro-studies met endoprothesen van verschillende materialen en in vivo-studies met verschillende endoprothesen zijn uitgevoerd. Farmaceutica om de samenstelling van de gal te veranderen of antibiotica om de bacterielaag op de endoprothesen te vermijden, zijn onderzocht. Tot nu toe zijn drie proefschriften voltooid over dit probleem.[13,14,15] Het probleem is allerminst opgelost en in de komende jaren zullen wij blijven zoeken naar nieuwe kunststofmaterialen, nieuwe coatings van de endoprothesen en nieuwe plastic coatings van metalen stents. Voor het evalueren van nieuwe endoprothesen zullen wij klinische studies blijven uitvoeren.

Wat is de plaats van diagnostische en therapeutische ERCP bij het onderzoek en de behandeling van patiënten met galweg- en pancreasaandoeningen? Andere dan ERCP-afbeeldingstechnieken zijn in de afgelopen twintig jaar ontwikkeld en tot bloei gekomen. De echografie is ontwikkeld tot een belangrijke methode voor het aantonen van pancreas- en galwegtumoren en voor het vaststellen van de uitgebreidheid van het tumorproces. De CT-scan en de helical CT-scan zijn niet meer weg te denken bij de beoordeling van patiënten met deze tumoren. Magnetic resonance-technieken en in het bijzonder de Magnetic Resonance Cholangio Pancreatography, kortweg MRCP, waarbij zonder contrast, op niet invasieve wijze beelden verkregen kunnen worden volledig vergelijkbaar met ERCP-beelden, hebben voor veel indicaties de plaats van de diagnostische ERCP ingenomen. Het valt te verwachten, dat bij een verdere verbetering van de MRCP en bij een betere toegankelijkheid tot de MRCP, de ERCP als diagnostische methode zal verdwijnen.

Geheel anders is het gesteld met de therapeutische ERCP-technieken. Voor veel indicaties is het de behandeling van keuze, en nieuwe mogelijkheden liggen voor ons open. De therapie van galweg- en pancreasaandoeningen wordt in het bijzonder verzorgd door drie verschillende specialismen. Het specialisme maag-, darm- en leverziekten, radiologie en chirurgie. De technieken die door deze drie verschillende specialismen gebruikt worden, hebben in de laatste 25 jaar een enorme ontwikkeling doorgemaakt en wat technisch 25 jaar geleden voor onmogelijk werd gehouden is nu routine geworden. Deze technische revolutie is zo snel gegaan, dat er de tijd niet is geweest om deze technieken ook accuraat te kunnen evalueren en vergelijken. Veel retrospectieve studies van technieken zijn gepubliceerd, waarbij uitkomsten als succespercentages, morbiditeit en mortaliteit op korte termijn zijn onderzocht. De relevantie voor de patiëntengroepen in zijn geheel is gering, en deze studies reflecteren vaak alleen de expertise en de patiëntenselectie in één centrum. Ook vergelijkende gerandomizeerde studies moeten met zorg geïnterpreteerd worden en gelden vaak niet voor het gehele spectrum van de ziekte en niet voor ieder ziekenhuis. Laat mij enkele voorbeelden geven. Acute cholangitis is een levensbedreigende conditie. Onmiddellijke galwegdrainage is aangewezen. In een fraaie studie uit Hong Kong met zeer ervaren endoscopisten en chirurgen werd de endoscopische met de chirurgische drainage vergeleken.[16] De mortaliteit was 32% bij chirurgische drainage en 10% bij endoscopische drainage, waarmee de superioriteit van de endoscopische drainage bewezen was. Zelfs zulke overtuigende studies betekenen niet, dat altijd de endoscopische drainage de voor-

keur moet hebben. Een belangrijk probleem bij deze behandelingsmethoden is dat de resultaten vaak evenzeer afhangen van de uitvoerende artsen als van de technieken die zij gebruiken. Een patiënt met acute cholangitis moet een spoeddrainage hebben. De kwaliteit van de aanwezige expertise, chirurgisch, endoscopisch of radiologisch, zal evenzeer de therapiekeuze bepalen als de resultaten van zulke overtuigende studies. Een definitieve operatie door een ervaren chirurg valt verre te verkiezen boven herhaalde mislukte pogingen om een galsteen endoscopisch te verwijderen. Een ander voorbeeld is de veel aangehaalde studie waarin de percutane drainage van galweg-vernauwingen vergeleken werd met de endoscopische drainage.[17] Vanwege het grote aantal complicaties van de percutane drainage werd deze studie voortijdig beëindigd. De endoscopische drainage was voortaan de techniek van keuze en tot de percutane drainage wordt pas overgegaan, wanneer de endoscopische drainage mislukt. Bij de uitkomst van deze studie moeten meerdere vraagtekens geplaatst worden. In de eerste plaats was er een aanzienlijk verschil in ervaring tussen de endoscopist en de radioloog. Verder hebben sindsdien technische ontwikkelingen het mogelijk gemaakt om de percutane techniek accurater en veiliger uit te voeren.

Tot nu toe hebben evaluaties en vergelijkende studies van verschillende technieken zich geconcentreerd op succespercentages, mortaliteit en morbiditeit. Naarmate de technieken verbeteren en de ervaring toeneemt zullen deze parameters dichter bij elkaar komen te liggen. Voor de patiënt zijn ook andere parameters van groot belang, zoals de kwaliteit van leven op langere termijn.[18,19] Zo kan de kwaliteit van leven van een patiënt met een maligne obstructie-icterus zeer beïnvloed worden door het niet optimaal functioneren van een endoprothese. Een chirurgische definitieve galweg-bypass-operatie kan voor zo'n patiënt een betere palliatie zijn dan multipele endoscopische stentwisselingen. Voor de verzekeringsmaatschappijen en de belastingbetaler zijn de kosten gerelateerd aan de effectiviteit van belang. Wij zullen moeten aantonen, welke methode de meest effectieve en de goedkoopste is. De beste zorg voor de laagste prijs. Er bestaat een grote behoefte aan objectieve uitkomststudies. Deze studies zijn moeilijk uit te voeren, maar onontbeerlijk voor de plaatsbepaling van een bepaalde techniek binnen de verschillende therapeutische mogelijkheden. Deze uitkomststudies vergen een nauwgezette discipline. Het moeten studies zijn met grote patiëntenaantallen, die daarom alleen in multicenter-verband uitgevoerd kunnen worden. De inclusie van patiënten moet in korte tijd plaats kunnen vinden, omdat nieuwe technische ontwikkelingen

niet wachten tot de vorige techniek geëvalueerd is. De patiënten moeten langdurig vervolgd worden met onderzoek naar kwaliteit van leven. De continuïteit van dergelijke onderzoeken moet gegarandeerd worden vanuit een goed georganiseerd research-centrum.

Amsterdam is bij uitstek in staat om dit soort onderzoeken uit te voeren. Al jaren bestaat het Amsterdams Gastro-enterologisch Genootschap, waar regelmatig maag-darm-leverartsen, chirurgen en radiologen uit de regio samenkomen om patiëntencasussen en nieuwe ontwikkelingen te bespreken. Er bestaat een hechte onderlinge band en dit Genootschap zou de functie van multicenter researchcentrum kunnen krijgen. Een belangrijke voorwaarde zal zijn, dat gegevens snel en betrouwbaar uitwisselbaar zijn. Wij zullen een elektronische databank moeten ontwikkelen, die idealiter in alle participerende ziekenhuizen gebruikt zal worden. Een dergelijke regionale databank met alle elektronische mogelijkheden zal niet alleen de researchprojecten moeten ondersteunen, maar zal ons ook in staat moeten stellen continu te evalueren wat de uitkomst van onze behandelingen is en wat de daaraan verbonden kosten zijn.

Patiënten met maag-, darm- en leverziekten en in het bijzonder patiënten met galweg- en pancreasaandoeningen kunnen behandeld worden door artsen van verschillende specialismen. Traditioneel en door hun specifieke opleiding bestaan er verschillen in benadering, karakter en taal tussen deze artsen. Laat mij een voorbeeld geven. Patiënten met galsteenlijden hebben vaak alleen klachten van de galstenen die in de galwegen aanwezig zijn. Deze galwegstenen kunnen endoscopisch verwijderd worden. Hierna heeft de patiënt in principe een galblaas met zogenaamde 'stille stenen'. Wanneer bij iemand galblaasstenen gevonden worden toevallig zonder klachten, dan wordt dit niet beschouwd als een indicatie voor cholecystectomie. Een aantal jaren geleden hebben wij met onze chirurgen onderzocht, welke patiënten na endoscopische verwijdering van galwegstenen alsnog een cholecystectomie kregen en waarom.[20] Het bleek dat patiënten die verwezen waren door een chirurg veel vaker alsnog een cholecystectomie kregen dan de patiënten die door een internist verwezen waren. Het is natuurlijk niet meer van deze tijd dat dergelijke traditionele verschillen de behandeling van een patiënt bepalen. Een veel nauwere samenwerking en een grotere kennis van elkaars vakgebieden is noodzakelijk. Praktisch gesproken zal dit alleen mogelijk zijn door het oprichten van maag-darm-levercentra waarbinnen het team van maag-darm-leverartsen, radiologen en chirurgen samenwerkt. De samenwerking en het contact tussen chirurgen, radiologen

en maag-darm-leverartsen in het AMC is zeer goed, maar zou nog beter kunnen worden door continue samenwerking in een dergelijk centrum. Ook voor de patiënt zal dit voordelen inhouden. In een maag-darm-levercentrum zal hij zich verzekerd weten van begeleiding en behandeling van een team van deskundigen, die via consensus tot eensluidende adviezen komen.

Wie moeten diagnostische en therapeutische ERCP-technieken uitvoeren? De ERCP-technieken zijn handwerk. De succespercentages en ook de complicatiepercentages van deze techniek zijn afhankelijk van de handigheid en de ervaring van de endoscopist. In de laatste jaren zijn over dit aspect meer gegevens bekend geworden. Zo werd in 1996 een studie gepubliceerd over complicaties van endoscopische sfincterotomie.[9] Succespercentages en complicatiepercentages waren duidelijk afhankelijk van de ervaring van de endoscopist. Endoscopisten die twee of minder ERCP's per week uitvoerden, hadden minder succes met cannuleren en veroorzaakten meer complicaties dan endoscopisten die meer dan twee ERCP's per week uitvoerden. Dezelfde bevindingen kwamen ook naar voren uit een vergelijkbare Italiaanse studie.[21] Anderen hebben onderzocht hoeveel ERCP's een assistent in opleiding moet uitvoeren om een acceptabel succespercentage van cannulatie van de choledochus te verkrijgen.[22] Onverwacht bleek dat aantal beduidend hoger te liggen dan we ooit vermoed hadden. Het bleek, dat 180 ERCP's nodig waren om een cannulatiepercentage van de choledochus van 90% te verkrijgen. Dergelijke gegevens zijn in de laatste jaren ook bekend geworden over chirurgische technieken, en naast het aspect van de handigheid en de ervaring van de chirurg is daarbij ook een relatie gevonden met de kwaliteit van de algehele ondersteuning van deze ingreep.[23,24,25] Zo zal vast en zeker de handigheid en ervaring van de endoscopie-assistent zijn ook invloed hebben. Wij kunnen deze gegevens niet naast ons neerleggen maar dienen daaruit consequenties en lering te trekken. Een concentratie van de endoscopische technieken in daarvoor geëquipeerde centra lijkt aangewezen. Voor de ervaren endoscopist om zijn ervaring te onderhouden, en voor de maag-, darm- en leverarts in opleiding om onder directe leiding genoeg ervaring te kunnen opdoen. Dit zal onvermijdelijk tot gevolg hebben, dat niet in alle ziekenhuizen deze technieken uitgevoerd zullen kunnen worden. Ook zal het tot gevolg hebben, dat niet alle maag-darm-leverartsen meer opgeleid zullen kunnen worden om deze technieken uit te voeren. De nu nog bestaande opleidingseis van 75 ERCP's zal verhoogd moeten worden tot 180, maar tegelijkertijd zal deze opleidingseis facultatief moeten worden. Niet meer iedere maag-, darm- en leverarts zal opgeleid moeten

worden in deze technieken. Minder maag-, darm- en leverartsen moeten méér van deze onderzoeken en behandelingen doen.[26]

Het specialisme maag-, darm- en leverziekten heeft in de laatste 25 jaar een revolutionaire ontwikkeling doorgemaakt, die geïnitieerd en geholpen maar ook veroorzaakt is door de ontwikkeling van gastrointestinale endoscopie. Assistenten in opleiding tot maag-darm-leverarts kunnen zich geen voorstelling maken hoe het specialisme uitgeoefend werd toen ik met mijn opleiding begon. Het was een zeer beschouwend specialisme en diagnoses werden hoofdzakelijk op intuïtie en bariumschaduwen gesteld. Endoscopen waren glinsterende, starre, stalen pijpen, die slechts bij uitzondering uit de kast gehaald werden. Een patiënt met een vermoed peptisch ulcus werd zes weken opgenomen voor bedrust, een melkdrip, gemalen dieet en zuurbinders. De differentiatie tussen intra- en extrahepatische geelzucht werd gesteld door af te wachten, en wanneer het slechter ging, dan moest het wel een extrahepatische obstructie zijn. Dame Sheila Sherlock adviseerde om dit proces wat te bespoedigen door een week prednison te geven. De research beperkte zich tot maagzuur- en pancreassapbepalingen, vetbepalingen in de faeces en het bestuderen van dunnedarm-biopsieën. Het specialisme is van een rustig, niet erg wetenschappelijk specialisme tot een hectisch, wetenschappelijk zeer gevarieerd specialisme geworden. De constatering van professor Tytgat in 1976, dat de gastro-enterologie de wind mee had, is juist gebleken. Betere en exactere onderzoeks- en behandelingsmethoden van patiënten met maag-, darm-, en leveraandoeningen zijn nu mogelijk. Nieuwe ontwikkelingen zoals fluorescentie-endoscopie, virtuele endoscopie, virtuele biopsie staan voor de deur.

Staat u mij toe als laatste wat te filosoferen over de toekomst van de maag-darm-leverziekten in een academische setting.[27,28,29] De geneeskunde wordt steeds meer orgaangericht. Technologie speelt een steeds grotere rol. Elektronische ondersteuning is noodzakelijk. Dit zal ertoe leiden, dat een spectrum van specialisten patiënten met maag-, darm- en leveraandoeningen zal gaan begeleiden en behandelen, ondersteund door moleculair biologen, IT-deskundigen, ingenieurs voor de technische apparatuur, paramedische specialisten zoals endoscopie- en operatie-assistenten. Het spectrum van medische specialisten zal bestaan uit de chirurg, die grote buikchirurgie en transplantaties uitvoert, de hepatoloog, de colitis-deskundige, de motiliteitsdeskundige, de algemeen maag-, darm- en leverarts, de specialist voor afbeeldingstechnieken, en de specialist die interventies met behulp van flexibele, maar ook starre endoscopen uitvoert, allemaal samenwerkend in het maag-, darm-

en levercentrum. De opleidingen van de medische specialisten zullen aangepast worden in de zin van vroegere specialisatie en stageperioden onderling. Er zal overlap tussen de verschillende specialisaties mogelijk zijn afhankelijk van interesse en handigheid van de artsen in opleiding. Er zal een vervaging van de huidige scheiding tussen de verschillende specialismen ontstaan. Nieuwe namen zullen aan deze specialisten gegeven worden. Heftige discussies hier alleen al over kunnen verwacht worden. Maar what's in a name, als bij al deze veranderingen maar het belangrijkste doel blijft om de beste begeleiding en de beste behandeling aan de patiënt te geven.

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag nog enkele dankwoorden spreken.

Eenieder die mij eerst in het Wilhelmina Gasthuis en nu in het Academisch Medisch Centrum geholpen en gesteund heeft bij mijn taak in de patiëntenzorg, het wetenschappelijk onderzoek en het onderwijs wil ik daar graag van harte voor bedanken.

Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam wil ik danken voor mijn benoeming en het vertrouwen in mij. Ik ben er trots op hoogleraar te zijn aan deze bruisende universiteit.

De Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum wil ik danken voor de niet-aflatende steun voor onze afdeling Maag-, darm- en leverziekten en de werkplek Endoscopie. Zonder deze steun was het nooit zover gekomen dat ik hier vandaag achter deze katheder deze rede kan uitspreken.

In het bijzonder ben ik veel dank verschuldigd aan de decaan van de Faculteit Geneeskunde en de voorzitter van de Raad van Bestuur, professor Niek Urbanus. Ik bewonder je, hoe je de grote gemeenschap van het Academisch Medisch Centrum weet te inspireren. Hoe je beleid weet door te voeren. Ik ben er trots op in dit huis te mogen werken. Ik wil je ook danken voor je persoonlijke inzet bij het tot stand komen van deze leerstoel en van mijn benoeming.

Het bestuur en de directeur van de Maag Lever Darm Stichting wil ik danken voor het faciliteren van mijn leerstoel en uw steun bij ons wetenschappelijk onderzoek. Ik wens u heel veel succes volgende week met de collecteweek.

Professor Guido Tytgat, mijn opleider, mijn mentor, mijn promotor. In 1976, tijdens een congres in Maastricht, aan een bar, hebben wij afgesproken, dat ik mij met name zou toeleggen op de endoscopische diagnostiek en therapie van galwegen pancreasaandoeningen. Je hebt me daarna daarin onvoorwaardelijk alle ruimte

gegeven, hoewel je zelf die onderzoeken zo graag deed. Je bent me blijven stimuleren met vragen en suggesties, waarvan er ook weer één in deze rede vermeld is. Ik ben je daar zeer dankbaar voor.

Wedelgeleerde Joep Bartelsman. Jij bent de allerbeste allround maag-, darm- en leverarts die ik ken. Je menselijkheid, je humor en je verbeeldingskracht maken het zo bijzonder om elke dag weer met je samen te werken. Het is hoogst uitzonderlijk, dat drie mensen meer dan 25 jaar zo hecht kunnen samenwerken in zo'n goede harmonie. Natuurlijk hebben wij ook heftige discussies gehad. Maar het werd uitgesproken en kwam altijd weer terecht door de onderlinge bewondering en het onderlinge respect. Ik weet niet hoe ik dat moet benoemen. Toeval? Geluk? Wel weet ik, dat ik er intens dankbaar voor ben.

Stafleden van de afdeling Maag-, darm- en leverziekten. Ik wil jullie bedanken voor alle steun en alle inzet. Het is mede door jullie, dat onze afdeling een nationaal en internationaal gerespecteerde afdeling is. Ik wil jullie ook bedanken voor het ophalen van de steken die ik laat vallen.

Medewerkers van de afdeling Maag-, darm- en leverziekten en de werkplek Endoscopie. Zonder jullie zou ons werk niet mogelijk zijn. De endoscopie-verpleegkundigen en assistenten ben ik dankbaar voor het geduld dat ze steeds weer opbrengen met mijn ongeduld.

Hooggeleerde Dirk Gouma. Jou wil ik bedanken voor de zo optimale samenwerking. Ik hoop van ganser harte nog enkele van de voorstellen uit mijn rede met jou te kunnen verwezenlijken.

Hooggeleerde Han Laméris. Je komst naar Amsterdam is van groot belang voor de behandeling van patiënten met galweg- en pancreasaandoeningen. Ik dank je voor de hechte samenwerking en ook met jou hoop ik in de komende jaren niet alleen op het gebied van de patiëntenzorg, maar ook op het gebied van het management nog veel te mogen bereiken.

Lieve Anne-Marie, Kees en Inge. Zonder jullie zou het leven niet waard zijn geleefd te worden. Het is vandaag ook jullie feest.

Tot slot. Waarde toehoorders. Vijfenveertig minuten aandacht zonder dia's. Ik bewonder u en ik dank u.

Ik heb gezegd.

Referenties

1 Mc Cune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 167: 752-756, 1968.
2 Sivak Jr, MV. ERCP at thirty years: an interview with Dr William S. McCune (1909-1998). *Gastrointest Endosc* 48: 643-644, 1998.
3 Classen M, Demling L. Steinextraktion aus dem Gallengang endoskopisch möglich. *Med Trib* 27: 1-5, 1973.
4 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 20: 148-151, 1974.
5 Soehendra N, Reijnders-Frederix V. Palliative Gallengangdrainage. *Dtsch Med Wschr* 104: 206-7, 1979.
6 Huibregtse K, Haverkamp HJ, Tytgat GNJ. Transpapillary positioning of a large 3.2 mm biliary endoprosthesis. *Endoscopy* 13: 217- 219, 1981.
7 Huibregtse K. *Endoscopic biliary and pancreatic drainage*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1988.
8 Cotton PB, Lehman G, Vennes JA. Endoscopic sphincterotomy complications and their management; an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 37: 383-391, 1991.
9 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 335: 909–918, 1996.
10 Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention (Editorial) *N Engl J Med* 335: 961-962, 1996.
11 Pearson AS, Bouvet M, Evans DB, Roth JA. Gene therapy and pancreatic cancer. *Front Biosci* 3: 230-237, 1998.
12 Ortner MA, Liebetruth J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 114: 536-542, 1998.
13 Coene PPLO. *Endoscopic biliary stenting – mechanisms and possible solutions of the clogging phenomenon* (Thesis). Kripps Repro, Meppel 1990.
14 Davids PHP. *Biliary endoprostheses. Current indications, limitations and complications* (Thesis). Datawyse, Maastricht 1993.
15 Smits ME. *New developments in endoscopic biliary and pancreatic drainage* (Thesis). Thesis Publishers, Amsterdam 1995.
16 Lai ECS, Mok FPT, Tan ESY et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 326: 1582-1586, 1992.
17 Speer AG, Russell RC, Hatfield ARW et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* II: 57-62, 1987.
18 Cotton PB. Therapeutic gastrointestinal endoscopy. *N Engl J Med* 326: 1626- 1628, 1992.
19 Cotton PB. Endoscopy in crisis: the challenge of new technology. *Gastrointest Endosc* 46: 189-191, 1997.
20 Keulemans Y, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Current management of the gallbladder after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 46: 514-519, 1997.
21 Loperfido S, Angelini G, Benedetti G et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 48: 1-10, 1998.

22 Jowell PS, Baillie J, Branch MS et al. Quantitative assessment of procedural competence. A prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Intern Med* 125: 983-989, 1996.
23 Gordon TA, Burelyson GP, Tielsch JM et al. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 221: 43-49, 1995.
24 Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 228: 429-438, 1998.
25 Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 222: 638-645, 1995.
26 Baillie J. ERCP training: for the few, not for all (Commentary) *Gut* 45: 9-10, 1999.
27 Cotton PB. Interventional Gastroenterology (Endoscopy) at the Crossroads: a plea for restructuring in digestive diseases. *Gastroenterology* 107: 294-299, 1994.
28 McGill DB, Moody FG. Invasive endoscopy and the medical/surgical divide. *Gastroenterology* 107: 306-308, 1994.
29 Neuhaus K. The future of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: what is necessary and what should be improved? *Endoscopy* 30: 207-211, 1998.