

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23835>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- ²³ Boer H de, Blok GJ, Veen EA van der. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
- ²⁴ Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1-6.
- ²⁵ Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA* 1941;116:2465.
- ²⁶ Paassen HC van, Duursma SA, Roelofs JMM, Sluys van der-Veer J, Andriess R, Wiegerinck MAHM. Biochemical parameters of bone metabolism in the pre-, peri- and postmenopausal state. In: Keep PA van, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet M, editors. Consensus on menopause research. Lancaster, England: MTP Press, 1976:116-23.
- ²⁷ Bijlsma JWJ, Nortier JWR, Duursma SA, Croughs RJ, Bosch R, Thijssen JH. Changes in bone metabolism during treatment of acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104:153-9.
- ²⁸ Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Wyk JJ van. Estradiol treatment of acromegaly. Reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement in metabolic status. *Am J Med* 1980;69:571-5.
- ²⁹ Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-6.
- ³⁰ Selby PJ, Peacock M, Barkworth SA, Brown WB, Taylor GA. Early effects of ethinyloestradiol and norethisterone treatment in postmenopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. *Clin Sci* 1985;69:265-71.
- ³¹ Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, Phang KG, MacIntyre I, Campbell S, et al. Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens. *Lancet* 1981;i:693-5.
- ³² Peacock M, Hordon LH. Prevalence of osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture [abstract 348]. *J Bone Miner Res* 1987;2:Suppl 1.
- ³³ Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. *Science* 1981;212:1279-81.
- ³⁴ Dawson-Hughes B, Stern D, Goldman J, Reichlin S. Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:424-32.
- ³⁵ Duursma SA, Bijlsma JWJ, Paassen HC van, Slootweg MC. Oestrogens and bone metabolism: a hypothesis. *Maturitas* 1986;8:1-6.
- ³⁶ Feyen JHM, Raisz LG. Prostaglandin production by calvariae from sham operated and oophorectomized rats; effect of 17 beta-estradiol in vivo. *Endocrinology* 1987;121:819-21.
- ³⁷ Stock JL, Coderre JA, McDonald B, Rosenwasser LJ. Effects of estrogen in vivo and in vitro on spontaneous interleukin-1 release by monocytes from postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:364-8.

Aanvaard op 2 oktober 1995

Erfelijk prostaatkarcinoom

L.A.L.M.KIEMENEY, J.A.WITJES, A.J.M.HENDRIKX, P.J.M.KIL EN H.F.A.VASEN*

De kennis over erfelijke maligniteiten heeft een enorme vlucht genomen. Aanvankelijk was de wetenschappelijke aandacht vooral gericht op kindertumoren en zeldzame familiale kankersyndromen. De laatste jaren zijn meer de frequent optredende tumoren onder de aandacht gekomen. Dit heeft al geleid tot de identificatie van een aantal zogenaamde 'DNA mismatch repair'-genen bij het hereditair nonpolyposis-colorectumcarcinoom, een tumor-suppressorgen (*MTS1*) dat mogelijk een rol speelt bij het familiair melanoom en twee familiale borstkankergenen (*BRCA1* en *BRCA2*). Inmiddels zijn er ook aanwijzingen voor het bestaan van een erfe-

lijk subtype van het prostaatkarcinoom, 'hereditary prostate cancer' (HPC). In dit artikel wordt de huidige kennis over HPC besproken, als ook het initiatief van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren om families met HPC in kaart te brengen.

FAMILIAIRE CLUSTERING VAN PROSTAATKANKER

Na enkele vroege signalen over een verhoogd risico op prostaatkankersterfte voor familieleden van patiënten met prostaatkanker,^{1,4} kwam de eerste echte aanwijzing voor familiale clustering uit een koppeling van de Utah-genealogieregistratie met de Utah-kankerregistratie. Via deze koppeling berekenden Cannon et al. de sterkte van de onderlinge familieband tussen alle mogelijke paren van 2821 patiënten met prostaatkanker.⁵ De gemiddelde familieband bleek veel sterker dan die van een qua leeftijd en ras vergelijkbare controlegroep. Dit was aanleiding tot een aantal onderzoeken naar familiale prostaatkanker in Noord-Amerika. Zo rapporteerden Meikle et al. dat de 257 broers van 150 prostaatkankerpatiënten zowel ten opzichte van de algemene populatie als ten opzichte van hun 202 zwagers een viermaal zo groot risico hadden.⁶

In een Canadees onderzoek hadden 21 van 140 prostaatkankerpatiënten (15%) een eerstegraads familielid met prostaatkanker, tegen slechts 2 van 101 controlepersonen (2%).⁷ Bij een onderzoek in Texas had 13% van 378 patiënten met prostaatkanker tegen 6% van 383 controlepersonen met andere maligniteiten een eerste- of tweedegraads familielid met prostaatkanker. Het rela-

*Namens de Landelijke Werkgroep Erfelijke Urologische Tumoren van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, waarvan behalve de auteurs lid zijn: dr.J.W.W.Coebergh, arts-epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven; dr.S.Horenblas, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam; dr.A.P.M.van der Meijden, uroloog, Bosch Medicentrum, 's-Hertogenbosch; dr.J.A.Schalken, moleculair bioloog, Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Katholieke Universiteit, afd. Epidemiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.L.A.L.M.Kiemeney, epidemioloog.

Academisch Ziekenhuis, afd. Urologie, Nijmegen.

Dr.J.A.Witjes, uroloog.

Catharina Ziekenhuis, afd. Urologie, Eindhoven.

Dr.A.J.M.Hendrikx, uroloog.

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Urologie, Tilburg.

Dr.P.J.M.Kil, uroloog.

Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden.

Dr.H.F.A.Vasen, internist.

Correspondentie-adres: dr.L.A.L.M.Kiemeney.

tieve risico op prostaatkanker bij een eerstegraads familielid (vader of broer) met prostaatkanker bleek slechts iets hoger dan het relatieve risico bij een tweedegraads familielid (grootvader of oom) met prostaatkanker, namelijk 2,4 versus 2,1.⁸ Dezelfde bevinding werd gedaan in een onderzoek in Baltimore, waar een uitgebreide familieanamnese werd opgenomen van 690 patiënten die radicale prostatectomie ondergingen en van hun echtgenotes.⁹ Het risico blijkt significant toe te nemen met het aantal familieleden met prostaatkanker: bij 2 familieleden is het risico verhoogd met een factor 5 en bij 3 familieleden met een factor 11.⁹ Overigens lijkt de prevalentie van familiair prostaatacarcinoom niet verschillend bij het blanke, zwarte en Aziatische ras.¹⁰

ONDERZOEK NAAR EEN ERFELIJK SUBTYPE VAN PROSTAATCARCINOOM

Uiteraard betekent familiale clustering nog niet dat er sprake is van erfelijkheid. Ook familiale blootstelling aan risicofactoren in het milieu kan clustering veroorzaken. Er zijn echter aanwijzingen voor een erfelijke component bij prostaatkanker. Wanneer bij mannen met een erfelijke aanleg de ziekte op relatief jonge leeftijd zou worden gediagnosticeerd, zoals ook het geval is bij borstkanker bij vrouwen, dan wordt een relatie verwacht tussen een positieve familieanamnese en de leeftijd bij diagnose. Een dergelijke relatie blijkt inderdaad te bestaan. Carter et al. rapporteerden een cumulatief risico op prostaatkanker van 14, 25 en 40% voor de eerstegraads familieleden van patiënten bij wie de diagnose gesteld is respectievelijk na het 65e jaar, tussen 53 en 65 jaar en voor het 53e jaar.¹¹

Ook twee onderzoeken bij tweelingen suggereren een erfelijke component. In een Zweeds onderzoek waren 16 van de 1649 monozygote tweelingen tegen slechts 6 van de 2983 dizygoten concordant voor prostaatkanker.¹² In een onderzoek in de Verenigde Staten werd in een cohort van bijna 16.000 tweelingen bij 379 tweelingparen prostaatkanker gediagnosticeerd. Bij 41 van de 156 monozygote tweelingparen met prostaatkanker (26%) hadden beide broers de aandoening. Van de 178 dizygoten hadden slechts bij 16 paren beide broers de aandoening (9%).¹³ Bij de overige 45 tweelingparen, die niet konden worden ingedeeld in mono- of dizygoten, waren 7 tweelingen waarvan beide broers prostaatkanker hadden (16%).

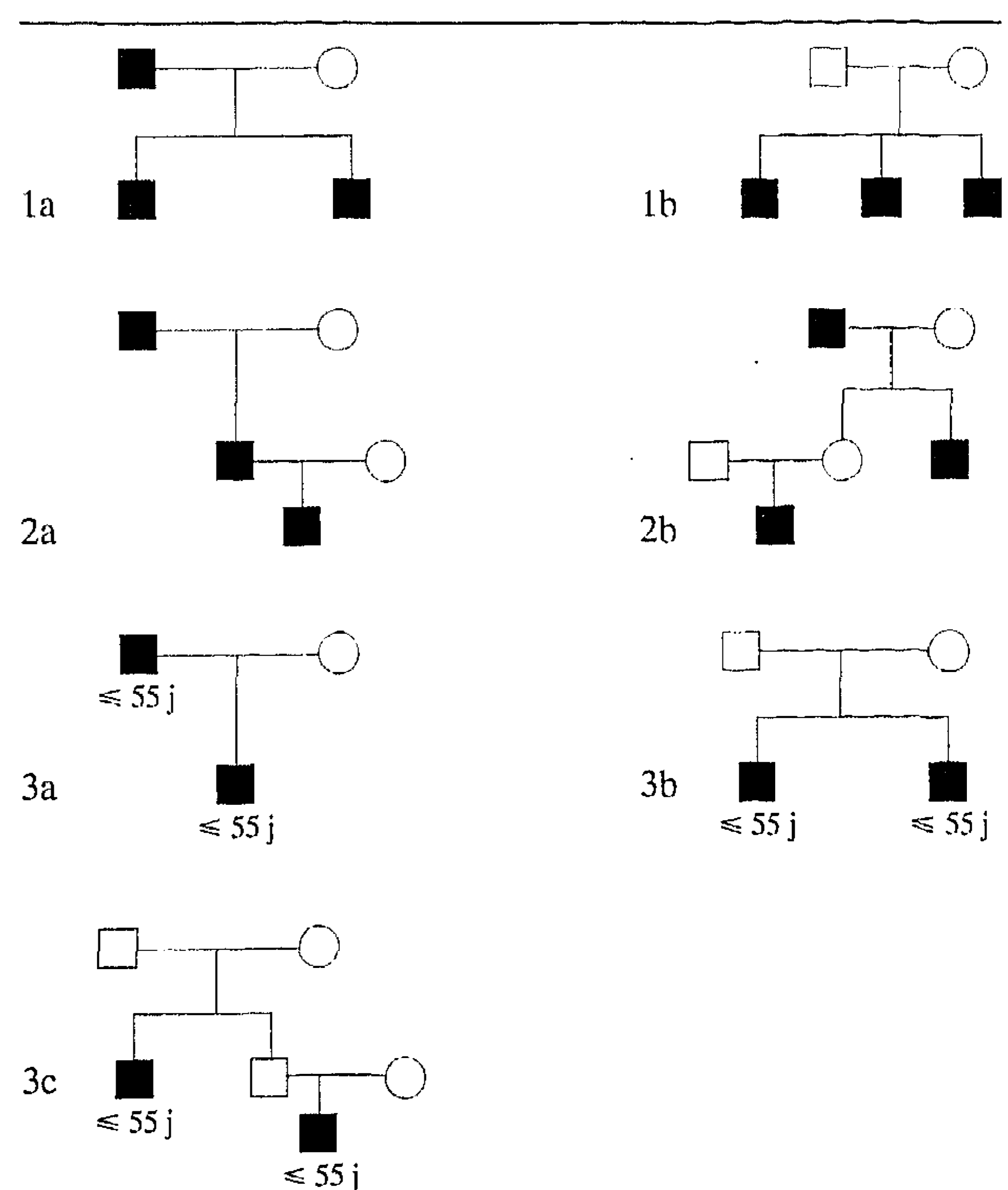
Het bestaan van een erfelijk subtype van prostaatkanker werd in het eerder genoemde onderzoek in Baltimore nader onderzocht met een zogenaamde segregatieanalyse. In een dergelijke analyse wordt geëvalueerd of het geobserveerde ziektepatroon in de families consistent is met mendeliaanse overerving van een hypothetisch gen. De familiale clustering bleek het beste te worden verklaard door een autosomaal dominante overerving van een zeldzaam prostaatkankergen met hoge penetrantie. Het risico om voor de leeftijd van 85 jaar prostaatkanker te krijgen werd voor dragers van het gen geschat op 88% (ter vergelijking: dit risico is normaal ongeveer 5%). Een groot gedeelte van prostaatkanker op jonge leeftijd (vóór 55 jaar) zou kunnen worden ver-

klaard door het gen (43%), maar daarbij moet worden aangetekend dat minder dan 2% van alle gevallen van prostaatkanker vóór de leeftijd van 55 jaar wordt gediagnosticeerd. Van alle gevallen van prostaatkanker zou 9% aan het gen kunnen worden toegeschreven.¹¹

WAT IS ERFELIJK PROSTAATCARCINOOM?

Op basis van de uitkomsten van de segregatieanalyse werd door de genoemde onderzoekers een definitie van HPC voorgesteld (figuur 1)¹⁴: (a) een cluster van 3 of meer eerstegraads familieleden met prostaatkanker; of (b) prostaatkanker in elk van 3 generaties van óf de paternale óf maternale lijn; of (c) een cluster van 2 of meer eerste- of tweedegraads familieleden met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger.

Bij het opnemen van een familieanamnese moet dus ook de maternale kant van de familie in kaart worden gebracht. Hoewel dragerschap bij de moeder niet tot expressie kan komen, kan zij de erfelijke gevoeligheid voor prostaatkanker wel doorgeven. In het onderzoek in Baltimore voldeed 5% van de families aan de definitie van HPC. Dat dit percentage veel lager is dan de schatting van 9% in de segregatieanalyse, kan worden verklaard doordat een aantal HPC-patiënten niet als zodanig wordt herkend, bijvoorbeeld in geval van kleine families



FIGUUR 1. Definitie van erfelijk prostaatacarcinoom, geïllustreerd met stukjes van een stamboom: (1a-1b) een cluster van 3 of meer eerstegraads familieleden met prostaatkanker; (2a-2b) prostaatkanker in elk van 3 generaties in óf de paternale óf de maternale lijn; (3a-3c) een cluster van 2 of meer eerste- of tweedegraads familieleden met een leeftijd bij diagnose ≤ 55 jaar; □ = man zonder prostaatkanker; ■ = man met prostaatkanker; ○ = vrouw.

en families waarin een of meer mannen vroegtijdig zijn overleden.

In een poging om HPC verder te karakteriseren op klinische gronden bleek dat er geen verschillen bestaan tussen patiënten in HPC-families en patiënten met zogenaamd sporadisch HPC, met betrekking tot klinisch en pathologisch stadium, differentiatiegraad en preoperatieve serumconcentratie van prostaatspecifiek antigeen (PSA).¹⁴⁻¹⁵ Ook de prognose van beide groepen patiënten bleek vergelijkbaar.¹⁶ Omdat het hier alleen patiënten betreft die een radicale prostatectomie ondergingen (en dus in een relatief vroeg ziektestadium verkeerden), dienen deze resultaten nog te worden bevestigd.

DE SPEURTOCHT NAAR DE GENETISCHE GEVOELIGHEID

Inmiddels wordt door onderzoeksgroepen in Baltimore (in samenwerking met het National Center for Human Genome Research), Seattle, Houston en Salt Lake City met veel energie gezocht naar de genetische basis van HPC. Met behulp van zogenaamd koppelingsonderzoek wordt de overerving van prostaatkanker in sterk geselecteerde HPC-families vergeleken met de overerving van DNA-markers waarvan de lokalisaties in het genoom bekend zijn.

Wanneer de ziekte in een aantal families bijvoorbeeld overerft op eenzelfde manier als een marker op de korte arm van chromosoom 8, dan moet een ziektegen ook op dat stuk chromosoom te vinden zijn. Om te voorkomen dat men de plaats van een gen mist, moeten honderden van dit soort markers, op korte onderlinge afstand en verspreid over alle chromosomen, worden getest. Het onderzoek richt zich in eerste instantie op enkele het meest in aanmerking komende stukjes chromosoom. Dit betreffen regio's op chromosoom 8p, 10q en 13q, die zeer frequent gemuteerd of geheel verloren (deletie) zijn in prostaattumoren in een vroeg stadium.¹⁷ Ook wordt veel aandacht besteed aan een regio op chromosoom 16q en een regio op 5q. Op 16q ligt het E-cadherine-gen, dat codeert voor een extracellulair eiwit dat belangrijk is voor adhesie van cellen en als zodanig een rol speelt bij tumorprogressie en metastasering.¹⁸ Chromosoom 5q is de vermoedelijke lokalisatie van het α -catenine-gen, dat een belangrijke functie lijkt te hebben bij de celdeling en celdifferentiatie.¹⁹ Tenslotte is er speciale interesse voor gebieden die vaak geamplificeerd zijn bij het prostaatacarcinoom (7p, 8q, 9q, 17q en X). Dergelijke amplificaties kunnen gepaard gaan met activering van een transcriptielocus, hetgeen kan resulteren in ontstaan of progressie van kanker.

Tot februari 1996 hadden de koppelingsanalyses nog weinig opgeleverd. Dit zou kunnen betekenen dat op de genoemde stukjes chromosoom geen prostaatkankergen ligt, maar ook foutieve veronderstellingen in de analyses kunnen de oorzaak zijn. Een van die veronderstellingen heeft betrekking op genetische heterogeniteit. In een poging om hierover meer duidelijkheid te krijgen, werd gekeken of in (sommige) HPC-families ook andere tumoren vaker voorkomen. Daarbij bleek dat, anders dan bij hereditair nonpolyposis-colorectumcarcinoom en erfelij-

ke borstkanker, HPC zeer specifiek is voor de prostaat: het risico op andere typen tumoren, inclusief borstkanker, lijkt in HPC-families niet of nauwelijks verhoogd.²⁰

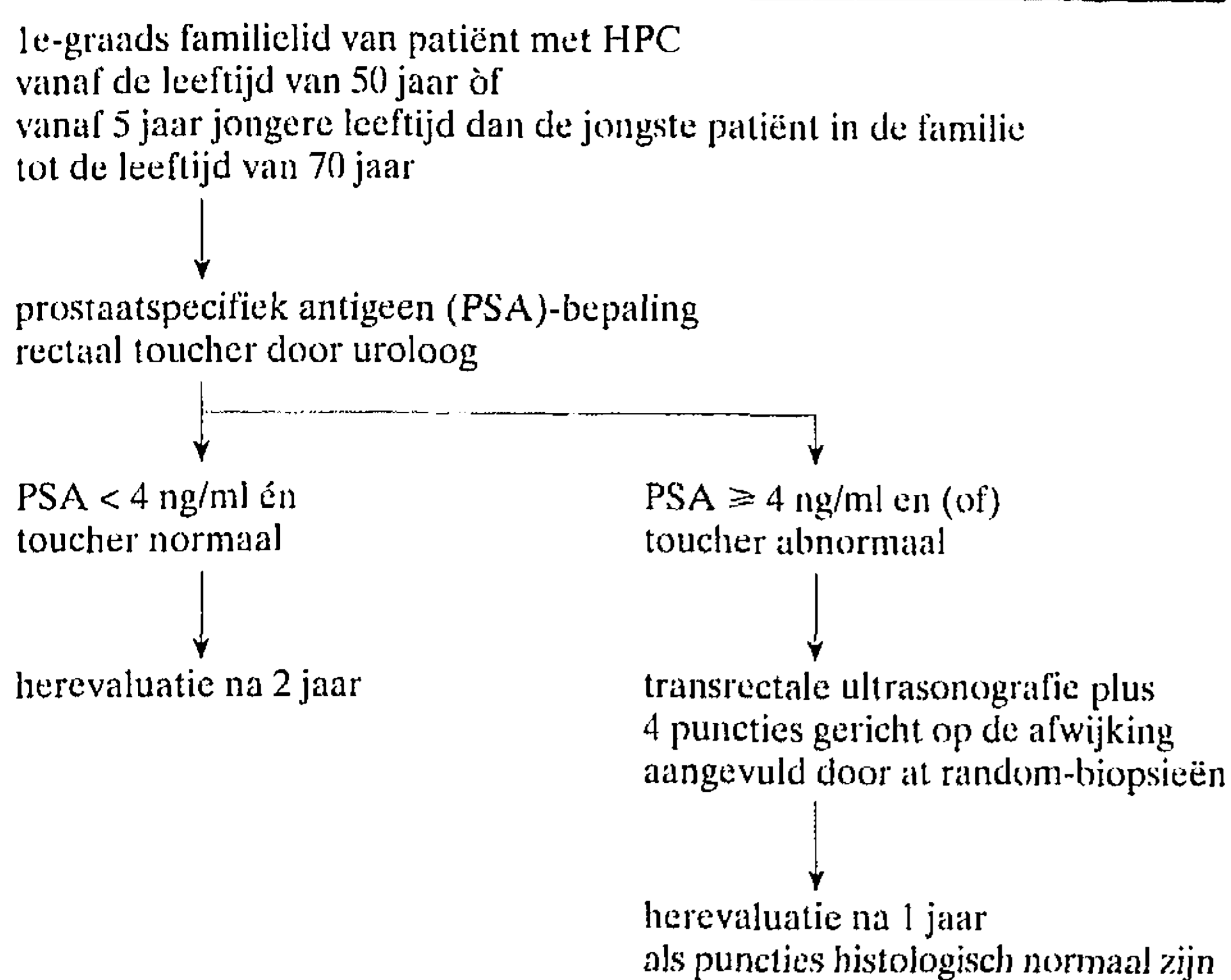
DE NEDERLANDSE SITUATIE

In Nederland worden per jaar ongeveer 4300 nieuwe gevallen van prostaatkanker gediagnosticeerd, een incidentie van 58 per 10⁵ mannen per jaar. De sterfte aan prostaatkanker is ongeveer 2100 per jaar.²¹ Het voor sterfte aan andere oorzaken gecorrigeerde risico om respectievelijk vóór de leeftijd van 75 dan wel 85 jaar prostaatkanker te krijgen is 2,9 en 5,1%.²² De kans op (detectie van) prostaatkanker voor de Nederlandse man is daarmee slechts half zo groot als die voor een blanke Amerikaan.²³⁻²⁴ Dit verschil is waarschijnlijk grotendeels te wijten aan de eerder geïntroduceerde screening en opsporing ('case-finding') met behulp van PSA in de VS. Dit uit zich ook in een veel hogere incidentie-sterfteratio in de VS dan in Nederland (respectievelijk 6 en 2).²¹⁻²³ Overigens vertoont de prevalentie van het latente prostaatacarcinoom, zoals ontdekt bij post mortem-onderzoeken, veel minder grote verschillen tussen landen dan de incidentie van het klinisch manifeste prostaatacarcinoom.²⁵ Afgezien van de invloed van verschillen in diagnostiek zou dit ook kunnen betekenen dat omgevingsfactoren of een erfelijke gevoeligheid niet zozeer het ontstaan als wel de progressie van prostaatkanker beïnvloeden. Gebruikmakend van de resultaten uit de Amerikaanse onderzoeken kan het risico op (detectie van) prostaatkanker voor de Nederlandse man worden berekend in specifieke situaties (tabel). Hoewel slechts ruwe schattingen mogelijk zijn, gebaseerd op gegevens uit slechts enkele onderzoeken, is duidelijk dat het risico

De geschatte kans dat bij een Nederlandse man vóór de leeftijd van 75 dan wel 85 jaar prostaatkanker wordt vastgesteld*

| situatie | kans (in %) op prostaatkanker voor | |
|--|------------------------------------|---------|
| | 75 jaar | 85 jaar |
| 'gemiddelde man' | 2,9 | 5,1 |
| man met 1 1e-graads familielid met prostaatkanker, gediagnosticeerd op | | |
| 70-jarige leeftijd | 6 | 10 |
| 60-jarige leeftijd | 8 | 14 |
| 50-jarige leeftijd | 11 | 18 |
| man met 2 1e-graads familieleden met prostaatkanker | 12 | 21 |
| man met 3 1e-graads familieleden met prostaatkanker | 25 | 40 |
| man met 4 1e-graads familieleden met prostaatkanker | 52 | 68 |
| man, drager van het hypothetische HPC-gen | 59 | 88 |

*Berekening vond plaats op basis van de 'proportional hazards'-assumptie van Cox: $1 - CR_i = (1 - CR_o)^{RR_i}$ waarin CR_i = cumulatief risico van de specifieke subgroep, CR_o = overall cumulatieve risico van de gemiddelde Nederlandse man en RR_i = gerapporteerde relatieve risico van de specifieke subgroep (in ons geval werden die betrokken uit de literatuur).⁸⁻¹¹⁻¹⁴ Bijvoorbeeld: het cumulatieve risico op prostaatkanker vóór de leeftijd van 75 jaar, voor een man met 2 eerstegraads familieleden met prostaatkanker (CR_i) volgt uit de berekening: $1 - CR_i = (1 - 0,029)^{44} = 0,88$; dus $CR_i = 1 - 0,88 = 0,12$ ofwel 12%.



FIGUUR 2. Advies voor periodiek onderzoek van mannen uit families met erfelijk prostaatkarcinoom.

zeer sterk oploopt met het aantal eerstegraads familieleden met prostaatkanker en met een lagere leeftijd bij diagnose bij die familieleden.

LANDELIJKE WERKGROEP ERFELIJKE UROLOGISCHE TUMOREN

Begin 1995 werd door de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren de Werkgroep Erfelijke Urologische Tumoren opgericht. De werkgroep stelt zich tot doel (a) te komen tot een inventarisatie van Nederlandse families met een hereditaire vorm van prostaatkanker; (b) het faciliteren van vroege detectie van personen in deze families met een hoog risico op prostaatkanker; (c) het evalueren van de resultaten van dergelijk periodiek onderzoek; en (d) het faciliteren van en participeren in nationaal en internationaal wetenschappelijk onderzoek naar de pathogenese van HPC. Vooral nog heeft de werkgroep de eerder genoemde definitie van HPC overgenomen.

Volgens de tabel zouden mannen zonder prostaatkanker in dergelijke families een risico van ongeveer 40% hebben dat bij hen prostaatkanker wordt vastgesteld. De werkgroep is van mening dat periodiek onderzoek van deze mannen op prostaatkanker voldoet aan de criteria zoals gesteld in het onlangs uitgebrachte advies 'Genetische screening' van de Gezondheidsraad²⁷ en heeft inmiddels via de Nederlandse Vereniging voor Urologie een oproep gedaan om families aan te melden. De belangrijkste motivatie hiervoor is dat de kans op het vinden van een progressieve (dus niet-latente) vorm van prostaatkanker in deze families veel groter moet zijn dan in de algemene populatie,^{28, 29} en dat de kans op curatie bij vroege detectie van deze vorm van prostaatkanker toeneemt. Enigszins onduidelijk is wel op welke leeftijd met het periodieke onderzoek moet worden begonnen.

Hoewel de American Cancer Society anders adviseert (screening vanaf 50 jaar), start men in de VS al op de leeftijd van 40 jaar, met een interval van 1 jaar. Volgens de resultaten van de segregatieanalyse van Carter et al.

is echter zelfs voor een drager van een HPC-gevoeligheidsgeen het risico om vóór de leeftijd van 50 jaar prostaatkanker te krijgen vrij laag: 1,5%.¹¹ Zolang een dergelijk gen (of genen) nog niet is geïdentificeerd en de diagnose 'HPC' dus op klinische gronden moet worden gesteld, is die kans nog beduidend lager. In heel Nederland werd in 1991 dan ook bij slechts 15 mannen jonger dan 50 een prostaatkarcinoom ontdekt.²¹ Vooral nog stelt de werkgroep daarom een beleid voor zoals weergegeven in figuur 2. De onduidelijkheid over de leeftijd waarop moet worden begonnen met het periodiek onderzoek en over het onderzoeksinterval geeft het belang aan van wetenschappelijk onderzoek naar HPC. Vroege detectie en counseling van belaste families kunnen gericht en eenvoudiger uitgevoerd worden wanneer de genetische basis van HPC is geïdentificeerd. Veel belangrijker is echter dat de karakterisering van HPC een biologisch model kan opleveren voor de pathogenese van prostaatkanker in het algemeen.¹⁷

LITERATUUR

- Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. *Acta Genet Stat Med* 1956;6:304-5.
- Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960;13:739-44.
- Krain LS. Some epidemiologic variables in prostatic carcinoma in California. *Prev Med* 1974;3:154-9.
- Schuman LM, Mandel J, Blackard C, Bauer H, Scarlett J, McHugh R. Epidemiologic study of prostatic cancer: preliminary report. *Cancer Treat Rep* 1977;61:181-6.
- Cannon L, Bishop DT, Skolnick M, Hunt S, Lyon JL, Smart CR. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. *Cancer Surv* 1982;1:48-69.
- Meikle AW, Smith JA, West DW. Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels. *Prostate* 1985;6:121-8.
- Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C. Family aggregation of cancer of the prostate in Québec: the tip of the iceberg. *Prostate* 1991;19:43-52.
- Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991;146:1305-7.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47.
- Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995;141:732-40.
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367-71.
- Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994;152:1484-9.
- Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Page WF, Walsh PC. Prostate cancer concordance rates among World War II veteran twins suggest hereditary influences. *J Urol* 1995;153 Suppl:504A.
- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
- Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995;153:987-92.
- Bova GS, Isaacs SD, Partin AW, Isaacs WB, Walsh PC. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer (HPC): long term evaluation following radical prostatectomy (RRP). *J Urol* 1995;153 Suppl:505A.
- Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, Bussemakers MJ, Brooks JD, Ewing CM. Molecular biology of prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21:514-21.

- ¹⁵ Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GON, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994;54:3929-33.
- ¹⁹ McPherson JD, Morton RA, Ewing CM, Wasmuth JJ, Overhauser J, Nagafuchi A, et al. Assignment of the human alpha-catenin gene (CTNNA1) to chromosome 5q21-q22. *Genomics* 1994;19:188-90.
- ²⁰ Isaacs SD, Kiemeneij LALM, Baffoe-Bonnie A, Beaty TH, Walsh PC. Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:991-6.
- ²¹ Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, redacteuren. Incidence of cancer in the Netherlands, 1991. Utrecht, Vereniging van Integrale Kankercentra, 1994.
- ²² Schouten LJ, Straatman H, Kiemeneij LALM, Verbeek ALM. Cancer incidence: life table risk versus cumulative risk. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:596-600.
- ²³ Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
- ²⁴ Feuer E, Ming Wun L, Timmel M, Torbet K. Probability of developing cancer. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 1993.
- ²⁵ Coleman MP, Esteve J, Damicecki P, Arslan A, Renard H, editors. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1993;121:1-806.
- ²⁶ Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
- ²⁷ Gezondheidsraad. Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. Genetische screening. Publikatienr 1994/22. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- ²⁸ Waterbor JW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening. *Cancer Causes Control* 1995;6:267-74.
- ²⁹ McWhorter WP, Hernandez AD, Meikle AW, Terreros DA, Smith jr JA, Skolnick MH, et al. A screening study of prostate cancer in high risk families. *J Urol* 1992;148:826-8.

Aanvaard op 12 oktober 1995

Oorspronkelijke stukken

*Anafylactische reactie op hommeligif; eerste resultaten van hyposensibilisatietherapie met hommeligifextract bij patiënten met beroepsrisico**

H.DE GROOT, C.DE GRAAF-IN 'T VELD EN R.GERTH VAN WIJK

Hommels behoren tot de orde der *Hymenoptera* (vliesvleugeligen), de superfamilie *Apoidea* (bijachtigen), de familie der *Bombidae* (hommelachtigen) en het geslacht *Bombus*. Er zijn ongeveer 300 soorten bekend. In Nederland en België komt de aardhommel (*Bombus terrestris*) het meeste voor.

Hommels zijn in tegenstelling tot bijen zeer effectieve bestuivers en worden sinds ongeveer 6 jaar gebruikt in kassen als alternatief voor het arbeidsintensieve en voor de kweker kostbare 'trillen' (het schudden van de planten). Aanvankelijk werden hommels gebruikt in de tomatenkwekerijen, recentelijk ook in de paprika- en aubergineteelt, de kortbloeiende aardbei- en meloenteelt en in de teelt van fruitgewassen zoals aalbes, blauwe bes, framboos, appel, peer en perzik. Hommels zijn niet agressief en steken zelden, maar mensen werkzaam in genoemde takken van tuinbouw of in hommelmekkerijen lopen door het intensieve contact met de dieren meer risico gestoken te worden.

In dit artikel beschrijven wij 8 patiënten met een anafylactische reactie op hommeligif, alsmede de werkwijze

SAMENVATTING

Doel. Beschrijven van beroepsgebonden anafylaxie voor hommeligif en de resultaten van de toepassing van hyposensibilisatietherapie met hommeligifextract.

Plaats. Polikliniek Allergologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Rotterdam.

Opzet. Descriptief.

Methode. Patiënten (n = 8) werkzaam in de hommelmekkerij en in de glastuinbouw die anafylactisch reageerden op een hommelmeksteek werden onderzocht met huidtests en 'radioallergosorbent'-tests (RAST) op IgE gericht tegen hommelmek-, bijen- en wespengif. Patiënten die geen ander werk konden of wilden nemen (n = 4), ondergingen hyposensibilisatietherapie met zuiver hommeligifextract. Follow-up-onderzoek na 1 jaar werd verricht bij 2 patiënten met behulp van huidtests, RAST en een proefsteek met een levende hommel.

Resultaten. Bij alle 8 patiënten werd een sterke sensibilisatie voor hommeligif aangetoond in huidtest en RAST; de sensibilisatie voor bijengif was beduidend minder. Daarom werd besloten bij deze patiënten hyposensibilisatietherapie met zuiver hommeligif toe te passen in plaats van met bijengif. Tijdens de therapie waren er geen systemische bijwerkingen. Na 1 jaar was de sensibilisatie voor hommeligif niet noemenswaardig veranderd; de proefsteek met een levende hommel werd zonder algemene anafylactische verschijnselen doorstaan (n = 2).

Conclusie. Anafylaxie voor hommeligif is een steeds vaker voorkomende beroepsgebonden aandoening, door het veelvuldig toepassen van hommels in de glastuinbouw. Hyposensibilisatietherapie met zuiver hommeligif lijkt een veilige en effectieve therapie bij patiënten die beroepshalve in aanraking blijven komen met hommels.

*Dit onderzoek werd eerder in andere vorm gepubliceerd in *Allergy* (1995;50:581-4) onder de titel: 'Allergy to bumblebee venom. I. Occupational anaphylaxis to bumblebee venom: diagnosis and treatment'.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Allergologie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Dr.H.de Groot en dr.R.Gerth van Wijk, allergologen; mw.C.de Graaf-in 't Veld, assistent-geneeskundige.

Correspondentie-adres: dr.H.de Groot.