



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Maag-, darm- en leverziekten in/en beweging

Bartelsman, J.F.W.M.

Publication date
2006

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Bartelsman, J. F. W. M. (2006). *Maag-, darm- en leverziekten in/en beweging*. (Oratiereeks). Vossiuspers.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Maag-, darm- en leverziekten in/en
beweging

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 10 90 5629 439 3
ISBN 13 978 90 5629 439 7
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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 j0 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.

Maag-, darm- en leverziekten in/en beweging

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Maag-, darm- en leverziekten
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 9 juni 2006

door

Joep Bartelsman

 VOSSIUSPERS UVA

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw de Decaan,
Zeer gewaardeerde Toehoorders,*

Het is me een groot genoegen u in deze voor mij historische omgeving toe te spreken. Mijn overgrootmoeder groeide hiernaast op in het Maagdenhuis, wat toen het nog het 'Rooms Catholyk Maagdenhuis' was, een weeshuis voor katholieke meisjes. U ziet hier op een foto (rond 1935) voor het Maagdenhuis van links naar rechts: mijn vader, zijn grootmoeder, een non, mijn oma en mijn oom. En ik kwam hier zelf, in de Lutherse Kerk, via de achterdeur in mei 1969 met een tas met gestencilde steunbetuigingen namens de MFAS, omdat het via deze kerk mogelijk was het door de ME omsingelde Maagdenhuis te bereiken.

Niet hier, maar dichtbij was de plek, waar in 1902 professor P.K. Pel als rector magnificus een feestrede uitsprak, waarin hij terugkeek op de negentiende eeuw: 'Een schitterend tijdperk in de geschiedenis der wetenschappen, kunsten en uitvindingen'.¹ Hij stelde vast dat op het gebied van de inwendige geneeskunde 'ons kunnen geen gelijken tred heeft gehouden met ons weten en voorzeker zou het hart van alle beoefenaren der inwendige geneeskunst met groote blijdschap vervuld worden, indien zij machtiger waren tegenover inwendig lijden'. In een lang verhaal over eubiotiek en prophylaxe stelde hij onder andere: 'Heerlijk is de taak, die der sport hier is toebedeeld. Gelukkig heeft onze tijd de groote waarde van eene doelmatige beoefening van de sport, reeds door GALENUS aangeprezen en gewaardeerd en bij de oude Germanen in hooge eere, terecht erkend en begrepen.' En over sport en beweging wil ik het, meer dan honderd jaar later, met u hebben.

Het bewegingsapparaat en het maagdkanaal lijken hierbij op het eerste gezicht geen goede partners te zijn: bij lichaamsbeweging worden – door het effect van noradrenaline op de alpha-adrenerge receptoren – de bloedvaten naar de darmen dichtgeknepen, waardoor de doorbloeding van spieren en huid toeneemt en die

JOEP BARTELSMAN

van hart en hersenen kan worden gehandhaafd. Afhankelijk van de duur en intensiteit van de inspanning kan tijdens fietsen en hardlopen de doorbloeding van de darm afnemen met 80-90%.²

Door dehydratie tijdens duursport kan de doorbloeding van de darm nog verder afnemen. De verminderde doorbloeding van de darm is een belangrijke factor in de klachten van het maagdarmkanaal waarmee duursporters te maken kunnen hebben, zoals diarree, ontlastingsdrang, incontinentie voor ontlasting, darmkrampen en rectaal bloedverlies. 36 tot 63% van de lange afstandslopers heeft ontlastingsdrang, 8 tot 54% diarree en een derde heeft buikkrampen tijdens het lopen. Ook bloedverlies uit het maagdarmkanaal is niet ongewoon tijdens hardlopen. Zichtbaar bloed bij de ontlasting heeft 1 tot 16% van de lopers, microscopisch bloedverlies werd vastgesteld bij 8 tot 87% na een ultramarathon en na een lange triathlon had zelfs 80 tot 87 van hen, 5% microscopisch bloedverlies. En daar blijft het niet bij. Ook refluxoesofagitis, ulcera en erosies in de maag, hemorrhagische gastritis en ischemische colitis zijn als gevolg van hardlopen beschreven.

Heeft lichaamsbeweging effect op de motoriek van de darm?

In vele onderzoeken bij verschillende populaties is het effect van lichaamsbeweging op de motoriek van dunne en dikke darm bestudeerd: bij gezonde vrijwilligers, mannelijke of vrouwelijke atleten in Australië, Korea, Barcelona, Washington en Maastricht, voetballers in Bretagne en actieve versus stilzittende bejaarden in Japan.^{3,4,5,6,7} De conclusie van al deze onderzoeken luidt dat de passage van darminhoud door dunne en dikke darm niet verandert door lichaamsbeweging van welke intensiteit en in welke vorm dan ook.

Wellicht heeft lichaamsbeweging wel een gunstig effect op de passage en evacuatie van gas in de darm. In Barcelona werd bij gezonde vrijwilligers via een slang in de dunne darm continu een gasmengsel met een snelheid van 12 ml per minuut ingebracht. Er werd een katheter met ballon door de anus ingebracht en vervolgens werd zowel tijdens intervallen van rust als tijdens fietsen vastgesteld hoe snel de proefpersonen het gas konden laten ontsnappen dan wel vasthielden, wat gepaard ging met het opzetten van de buik.⁸ Vergeleken met de perioden van rust konden de proefpersonen tijdens fietsen het toegediende gas sneller laten ontsnappen en hadden ze minder lang klachten van een opgezet buik. Het is echter niet

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

aangetoond dat deze gegevens ook van toepassing zijn op patiënten met een prikkelbaar darmsyndroom met klachten van gasretentie en een opgeblazen buik.

Is geregelde lichaamsbeweging dan wel van betekenis bij de behandeling van chronische obstipatie? Ook dat is twijfelachtig. In een interventiestudie bij patiënten met chronische obstipatie in Californië, die afwisselend vier weken rust kregen en vier weken gedurende een uur per dag op een lopende band renden, werd geen verandering in ontlastingspatroon waargenomen.⁹

In een recente studie uit de Mayo Clinic bij meer dan duizend werknemers in de gezondheidszorg bleek er geen verband tussen fysieke activiteit en obstipatie. Wel hield een grotere fysieke activiteit verband met een betere kwaliteit van leven.¹⁰

Het lijkt er dus op dat sport en lichaamsbeweging alleen maar nadelig zijn voor het functioneren van maag en darmen en niet van nut bij de behandeling van gastrointestinale klachten. Maar dat is niet het hele verhaal.

Lichaamsbeweging en darmkanker

Dikkedarmkanker komt in de westerse wereld vaak voor. In Nederland zijn er meer dan 10.000 nieuwe gevallen per jaar; bijna 4500 mensen overlijden eraan.

Darmkanker is bij uitstek een aandoening die kan worden voorkomen; door screening en door veranderingen aan te brengen in de leefwijze, zoals dieet, voorkomen van vetzucht en nemen van lichaamsbeweging.

Van alle leefstijlfactoren die de laatste jaren in relatie met darmkanker zijn onderzocht, komt gebrek aan lichaamsbeweging het meest prominent naar voren in de overgrote meerderheid van inmiddels meer dan vijftig studies.^{11,12,13} Het verband tussen bewegingsarmoede en darmkanker blijft overeind na correcties voor dieetfactoren, zoals energie-inname en de consumptie van eiwit, vezels en vet.

De meeste studies laten bij vergelijking van de lichamelijke meest actieve met de minst actieve personen een risicoreductie zien van 40 tot 50%. De mate van bescherming tegen darmkanker blijkt afhankelijk te zijn van de duur, frequentie en intensiteit van de inspanning.

Op grond van deze gegevens wordt ongeveer 3, 5 tot 4 uur intensieve sportbeoefening per week aanbevolen. Beweeg je minder intensief dan heb je 7 tot 35 uur per week nodig voor dezelfde risicoreductie.

JOEP BARTELSMAN

Dierexperimenten lijken de risicoreductie van darmkanker door sporten te steunen.

Tot nu toe zijn hierover acht gepubliceerde studies gepubliceerd, vijf met ratten en drie met muizen als proefdier.¹⁴ De dieren worden uitgenodigd of verplicht tot sporten en vergeleken met hun rustende controles. U ziet hier enkele voorbeelden van daarbij gebruikte fitnessapparatuur voor muizen.

In de vijf studies met ratten kregen de dieren carcinogenen (kankerverwekkende stoffen) toegediend. Al deze studies hebben aangetoond dat lichamelijke activiteit een sterke bescherming biedt tegen het krijgen van darmkanker. In de studies met muizen werden genetisch gemodificeerde muizen bestudeerd, zoals de *APC min/plus muis*, waarbij een mutatie is aangebracht in het APC (adenomateuze polyposis coli) gen. Deze muizen hebben de eigenschap gemakkelijk adenomen in de darm te vormen. Een adenoom is ook bij de mens een voorstadium van darmkanker. In een recent onderzoek werden deze gemuteerde muizen in drie groepen verdeeld: een controlegroep die het rustig aan mocht doen, een groep die vrijwillig gebruik mocht maken van een wiel en een groep die 60 minuten per dag op een lopende band moest lopen.¹⁵ De topsportmuizen hadden na 9 weken 29% minder poliepen en 38% minder grote poliepen in vergelijking met de controlegroepen. Dit effect werd echter alleen waargenomen bij de mannelijke muizen.

Welk mechanisme is nu verantwoordelijk voor dit gunstig effect van lichaamsbeweging op het ontstaan van darmkanker? Dat is nog niet erg duidelijk. Aanvankelijk werd gedacht dat fysieke activiteit de passage van darminhoud door de darm zou versnellen, waardoor galzuren en andere carcinogenen minder lang contact zouden maken met de darmwand. Echter, uit diverse studies blijkt dat lichaamsbeweging geen effect heeft op de passagetijd.

Er is ook verondersteld dat insuline en IGF's (*insulin-like growth factors*) een centrale rol spelen. Er is aangetoond dat intensieve lichamelijke activiteit gepaard gaat met een toegenomen insulinegevoeligheid en een down-regulatie van het mitogene IGF-1. Ook kan lichamelijke activiteit het immuunsysteem beïnvloeden door een toename van het aantal en de activiteit van Natural Killercellen en macrofagen. De toegenomen secretie van verschillende cytokinen zou de natuurlijke weerstand tegen tumoren gunstig kunnen beïnvloeden.

Volgens een andere theorie zou lichamelijke activiteit het risico van darmkanker verminderen door een afgenomen stimulus tot ontsteking van de mucosa, waarbij ontsteking geassocieerde genen voor COX-2 en stikstofoxide-synthase-2 (NOS-2)

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

een rol spelen. Bovendien is aangetoond dat fysieke activiteit leidt tot toegenomen spiegels van PGF2alpha en een verminderde synthese van PGE2 (een prostaglandine die celproliferatie in darmkankercellen stimuleert). En als iemand dan darmkanker krijgt, dan nog blijkt lichamelijke activiteit in de jaren voorafgaand aan de diagnose een gunstig effect te hebben op de overleving.¹⁶

Onlangs werden de gegevens gepubliceerd van een grote cohortstudie uit Melbourne, waar vanaf 1990-1994 42.000 personen werden gevolgd. Lichamelijke activiteit liet een gunstig effect zien op de overleving van patiënten met darmkanker, met uitzondering van de patiënten met vroege tumoren en metastatische ziekte.

Weten de Nederlanders dit?

Nee, althans veel minder dan de inwoners van andere Europese landen. Dat blijkt uit een grote enquête in 21 landen die in 2004 is uitgevoerd. Per land werden duizend volwassenen ondervraagd. De Nederlanders scoorden het slechtst als het ging om het beantwoorden van vragen betreffende het verband tussen gebrek aan fysieke activiteit en darmkanker. Het is een opdracht aan ons allen, onze beroepsgroep, MLDS (Maag Lever Darm Stichting) en KWF om hier verandering in te brengen. Het KWF adviseert al 'elke dag minimaal een half uur per dag matig intensief bewegen, waarbij je hartslag wat omhoog gaat en je wat sneller gaat ademhalen, zoals bv. bij fietsen, traplopen etc.'

Beweging is overigens niet alleen een belangrijke factor in het verminderen van de kans op darmkanker. Zo hebben vrouwen die lichamelijk actief zijn 20 tot 40% minder kans op borstkanker dan vrouwen die niet of nauwelijks in beweging komen.

Heeft lichaamsbeweging ook een gunstig effect bij leverziekten?

NASH (*Non-Alcoholic Steato Hepatitis*), de manifestatie van het metabool syndroom in de lever, kan leiden tot levercirrose en de complicaties ervan. NASH is geassocieerd met vetzucht, hyperlipidemie en type 2 diabetes. Insuline resistentie speelt

JOEP BARTELSMAN

een belangrijke rol bij deze aandoeningen ook als een patiënt (nog) geen diabetes heeft. Lichaamsbeweging leidt weer tot een toename van insulinegevoeligheid, onafhankelijk van gewichtsreductie.¹⁷ In een studie in Japan werden vijftien patiënten met steatose die een trainingsprogramma volgden vergeleken met tien controlepatiënten.¹⁸ De joggende patiënten hadden na drie maanden verbetering in de biochemische waarden en ook verbetering van de leverbipten.

Lichamelijke inactiviteit en kosten

Onderzoekers in Minnesota hebben voor de gezondheidszorg de kosten berekend van lichamelijke inactiviteit bij 1,5 miljoen 'health plan members'. Ze kwamen uit op een bedrag van \$ 83,6 miljoen per jaar.¹⁹ Het RIVM heeft vastgesteld dat 6% van de sterfgevallen in het jaar 2000 veroorzaakt is door onvoldoende lichaamsbeweging.²⁰ TNO adviseert de werkende bevolking te fietsen of te steppen naar het werk, trappen te lopen in plaats van de lift te nemen en in lunchtijd te gaan wandelen.²¹ Mij lijkt het dat er voldoende argumenten zijn om overheid en zorgverzekeraars aan te bevelen om naast de vergoeding voor Beceel ook subsidies te verstrekken voor de aanschaf van hometrainers en het volgen van fitnessprogramma's.

Beweging binnen de MDL in het AMC

Dertig jaar geleden kwam ik, als assistent in opleiding tot internist, voor een stage van een half jaar op de afdeling Gastroenterologie van het Wilhelmina Gasthuis in Amsterdam. Ik ben er nooit meer weggegaan. Ik maakte er kennis met Guido Tytgat die ik al vanaf 1971 op enige afstand met verbazing had geobserveerd. De meesten van u kennen het vervolg. Parallel aan de stormachtige ontwikkeling van het vakgebied MDL groeide de afdeling explosief. Vele nieuwe onderzoeks- en behandelingstechnieken werden ontwikkeld onder leiding van Guido die uitgroeide tot de Johan Cruyff op ons vakgebied, dat wil zeggen: waar ter wereld je ook bent, iedereen kent hem. Zijn naam wordt overal anders uitgesproken en hij gebruikt uitdrukkingen in de Nederlandse taal die je aanvankelijk niet bekend voorkwamen.

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

Kees Huibregtse werd hoofd van de endoscopieafdeling en als pionier op het gebied van de ERCP en de therapeutische toepassingen ervan groeide ook hij uit tot in een topper op de internationale podia.

Mijn eigen actieradius in de MDL is beperkt geweest. In 1979 werd ik als filiaalhouder van onze afdeling in het WG aangesteld op de afdeling Interne Geneeskunde van het Binnengasthuis waar ik, ondanks het feit dat ik geen algemeen internist was en dan ook nog eens opgeleid in de verkeerde kliniek, toch hartelijk ontvangen werd door Tontin van Leeuwen die ik zeer heb leren waarderen. Ik fietste elke dag tussen de middag door de Amsterdamse binnenstad van WG naar BG, waar ik op het interne rapport terechtkwam. Het verschil tussen de afdeling Gastroenterologie in het WG en de interne kliniek in het BG was enorm. In het WG was er continue actie: veel lawaai en veel patiënten bij wie in korte tijd van alles gedaan werd in een veel te kleine ruimte en vaak op de gang. In het Binnengasthuis leek zich alles in slow motion af te spelen. Men bewoog er langzamer en sprak er bedachtzamer. Je kon er gewoon je zin afmaken en beslissingen werden in alle rust genomen.

Toch voelde ik me ook hier snel thuis. Ik deed er consulten, polikliniek en samen met Sven Danner en Rob Chamuleau een endoscopieprogramma. Met Hugo Heymans deed ik er de endoscopieën bij kinderen.

Mijn volgende beweging vond plaats in juni 1981, precies 25 jaar geleden, toen ik met het Binnengasthuis in de eerste tranche verhuisde naar het nieuwe AMC, dat nog niet helemaal was afgebouwd. In 1983 verhuisde ook het WG en daarmee de rest van onze afdeling. Om Amsterdam te laten zien dat je dat gemakkelijk kon lopen, organiseerde ik (met Eric van Royen en Nannie Koppe) een loop van WG naar AMC.

De afdeling MDL groeide en bloeide verder in het AMC. Vele assistenten werden er opgeleid, en vanaf 1977 was Guido Tytgat de promotor van meer dan honderd promovendi. Een groot verlies voor de afdeling was het overlijden van Frieda Den Hartog-Jager die op onnavolgbare wijze de zorg had voor de kankerpatiënten en een pionier was in de ontwikkeling van de endoscopische behandeling van obstruerende slokdarmtumoren.

Sander van Deventer die onze afdeling en de patiëntenzorg in 2004 helaas de rug heeft toegekeerd, gaf vanaf 2000 een geweldige impuls aan het fundamenteel onderzoek en de klinische research en heeft richting gegeven aan het huidige beleid van de afdeling MDL, waarin de nadruk ligt op translationeel onderzoek. Basaal

JOEP BARTELSMAN

onderzoek, klinische research en topreferente patiëntenzorg zijn aan elkaar gekoppeld en worden toegepast op een aantal aandachtsgebieden: ontstekingsziekten, maligniteiten, neurogastroenterologie en hepatobiliaire ziekten.

Daarnaast blijft de ontwikkeling van nieuwe diagnostische en therapeutische endoscopische technieken, onder leiding van Paul Fockens, een belangrijke onderzoekslijn. Guy Boeckxstaens geeft leiding aan dierexperimenteel en klinisch onderzoek naar de pathogenese van functionele darmaandoeningen, zoals dyspepsie en het prikkelbaar darmsyndroom en de mechanismen bij postoperatieve ileus. Hij nam het initiatief voor een internationaal onderzoek in meerdere centra, waarbij verschillende behandelingen van achalasia met elkaar worden vergeleken. Peter Jansen en Ronald Oude Elferink geven richting aan onderzoek op het gebied van cholestase en transportmechanismen in de lever. Rob Chamuleau gaat door met de ontwikkeling van de BAL, de bioartificiele lever (kunstlever).

Henk Reesink en Christine Weegink houden zich bezig met virale hepatitis. Marco Bruno en Eric Rauws onderzoeken pathogenese en therapie van acute en chronische pancreatitis en nieuwe behandelingsmogelijkheden bij pancreas- en galwegtumoren. Daan Hommes en Pieter Stokkers leiden het onderzoek naar ontstekingsmechanismen en genetische aspecten bij chronische inflammatoire darmziekten, en er vinden vele klinische studies plaats met nieuwe ontstekingsremmende middelen bij deze ziekten. Jacques Bergman bestudeert nieuwe endoscopische detectiemethoden bij patiënten met een Barrett oesofagus en houdt zich bezig met de ontwikkeling van nieuwe endoscopische behandelingen voor dysplasie en vroegcarcinomen in de slokdarm. Sheila Krishnadath ontwikkelt in het lab nieuwe therapieën voor Barretts oesofagus, onder andere met dendritische cellen. James Hardwick leidt het basale onderzoek op het gebied van darmkanker. Evelien Dekker onderzoekt met Lisbeth Mathus erfelijke vormen van darmkanker en bestudeert met Paul Fockens nieuwe endoscopische methoden om dysplasie in de dikke darm aan te tonen. Samen met het IKA en het UMCN is een implementatiestudie gestart voor bevolkingsonderzoek op darmkanker.

Deze groei van het onderzoek in de aandachtsgebieden heeft niet alleen geleid tot een stroom aan publicaties en voordrachten op nationale en internationale podia, maar ook tot een enorme groei van de patiëntenzorg in de aandachtsgebieden. Sinds 2000 is het totaal aantal consulten op de verschillende MDL-poliklinieken meer dan verdubbeld.

Beweging binnen de MDL in Nederland en de wereld

Ook in het land heeft de gastroenterologie een enorme vlucht genomen. Toen ik in 1979 geregistreerd werd waren er 28 gastroenterologen, voornamelijk in de academische centra. Nu zijn er meer dan 250 MDL-artsen, van wie het grootste deel werkt in de perifere ziekenhuizen.

De NVGE, de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie, heeft nu meer dan 1400 leden.

Naast de MDL-artsen zijn dit in de MDL-ziekten geïnteresseerde internisten, chirurgen, kinderartsen en basale wetenschappers.

In de afgelopen dertig jaar is de kennis in de MDL-ziekten enorm toegenomen, en hetzelfde geldt voor de vele diagnostische methoden om afwijkingen aan de buikorganen vast te stellen. Helaas moet ik, net als professor Pel in zijn rede in 1902, vaststellen dat we veel meer weten en kunnen meten, maar dat dat nog niet vaak heeft geleid tot betere behandelingsmethoden.

Er zijn wel enkele belangrijke doorbraken geweest met grote therapeutische consequenties. Ik noemde al de enorme ontwikkeling van endoscopische behandelmethoden en dan enkele grote uitvindingen: James Black, in dienst van Smith Kline & French, vond de H₂-receptor antagonisten en cimetidine kwam in 1976 op de markt. Hij kreeg in 1988 de Nobelprijs voor zijn werk (o.a. ook voor de ontdekking van de eerste beta-blokker: propranolol). Ganser en Forte ontdekten in 1973 H⁺/K⁺ ATP-ase, de 'protonpomp', wat in 1979 leidde tot de ontwikkeling van omeprazole, de eerste protonpompremmer, waardoor zuurgerelateerde aandoeningen nog effectiever behandeld konden worden. En dan natuurlijk de grote doorbraak in de tachtiger jaren: de ontdekking van *Helicobacter pylori* door Marshall en Warren, en in de negentiger jaren de ontwikkeling van een monoclonaal antilichaam om TNF te blokkeren door Feldmann en Maini, waardoor een effectievere behandeling van de ziekte van Crohn en nu ook colitis ulcerosa mogelijk werd.

Laat ik de balans eens opmaken voor tien belangrijke aandoeningen op ons vakgebied die ik in de laatste dertig jaar heb meegemaakt:

1. Het adenocarcinoom van de slokdarm is het carcinoom met de snelst stijgende incidentie in de westerse wereld met een jaarlijkse toename in incidentie van meer dan 20% in de Verenigde Staten.²² De belangrijkste risico-

JOEP BARTELSMAN

factor is een toegenomen blootstelling van het slijmvlies van de slokdarm aan gereflueerde maaginhoud en de bij sommige patiënten daarbij optredende intestinale metaplasie (Barretts oesofagus).

De prognose van een patiënt met een symptomatisch adenocarcinoom is tot op heden niet verbeterd en vergelijkbaar met die van een patiënt met een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm. Er zijn betere methoden gekomen om de tumoren te stageren, zodat patiënten kunnen worden geselecteerd die baat kunnen hebben bij een uitgebreide slokdarmresectie. Deze kan het beste worden uitgevoerd in een hoog volume centrum.

De laatste tijd is aangetoond dat een panel van tumormarkers na resectie prognostische informatie kan bieden en dat moleculaire markers de response op chemotherapie kunnen voorspellen.

Surveillanceprogramma's voor patiënten die bekend zijn met een Barrett oesofagus kunnen patiënten identificeren met dysplasie of een vroeg en curabel adenocarcinoom.

Er zijn nieuwe technieken ontwikkeld om dergelijke afwijkingen beter te visualiseren en op veilige niet-operatieve wijze te verwijderen.

2. Het carcinoom van de cardia (maagingang) is wat epidemiologie en prognose betreft vergelijkbaar met het adenocarcinoom van de slokdarm en is ook in de laatste dertig jaar toegenomen in incidentie.

De incidentie van het distale maagcarcinoom is in de westerse wereld enorm afgenomen, hoewel de mortaliteit van maagkanker wereldwijd nog steeds heel hoog is.²³ Voor het distale maagcarcinoom zijn *Helicobacter pylori* en dieetfactoren de belangrijkste risicofactoren. De prognose ervan is in de afgelopen dertig jaar niet veranderd en opereren is nog steeds de enige potentieel curatieve therapie.

3. Ook de prognose en therapie van het pancreascarcinoom zijn niet wezenlijk verbeterd. Slechts ongeveer 15% van de patiënten heeft op het moment dat de diagnose wordt gesteld een gelocaliseerde tumor waarbij een operatieve resectie zinvol is.²⁴

Betere afbeeldingsmodaliteiten (CT, MRI, EUS) stellen ons tegenwoordig in staat patiënten die voor een operatie in aanmerking komen beter te selecteren en zijn daarbij kosten-effectief gebleken. Deze operatie – het verwijde-

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

ren van de kop van de alvleesklier en het duodenum – is een grote ingreep, waaraan in het verleden meer dan 25% van de patiënten overleed. In grote centra met veel ervaring in dit type chirurgie is de sterfte aan deze operatie echter gedaald tot onder 4%.

4. Van alle carcinomen van het maagdarmkanaal had darmkanker al de minst slechte prognose. De sterfte aan darmkanker kan op verschillende manieren verder worden teruggebracht:
 - Het identificeren en onderzoeken van mensen met een verhoogd risico om darmkanker te krijgen, waarbij het vooral gaat om de familieanamnese.
 - Het onder controle houden van patiënten die al bekend zijn met darmkanker of met poliepen in de darm.
 - Bevolkingsonderzoek bij mensen met een gemiddeld risico. Hierbij zijn verschillende strategieën mogelijk met verschillende uitkomsten en verschillende kosten-effectiviteitsplaatjes. Het bevolkingsonderzoek is gericht op het diagnostiseren van kanker met een goede prognose in een vroeg stadium en op het opsporen en verwijderen van darmpoliepen, waardoor kanker kan worden voorkomen.

Ik refereer aan een editorial in *The New England Journal of Medicine*:

‘Screening tests can reduce the risk of death from colorectal cancer by a clinically important amount and the use of any of these tests is preferable to none at all.’

Ook is er de laatste jaren duidelijke vooruitgang bereikt in de chemotherapie van gemetastaseerde ziekte, dus als een curatieve behandeling niet meer mogelijk is. Chemotherapie bestaande uit traditionele cytotoxische geneesmiddelen in combinatie met monoclonale antilichamen tegen verschillende moleculaire targets leidt tot een hogere respons en een bemoedigende verlenging van de mediane overleving, zij het tegen een hoge prijs.²⁵

5. Er is belangrijke vooruitgang geboekt in het begrip van de pathogenese en het natuurlijk beloop van hepatitis B. Profylaxe door vaccinatie is mogelijk geworden. Wat de therapie betreft: deze was gericht op het reduceren van de virale load en verbetering van de leverfunctie, waarbij eerst de therapie

JOEP BARTELSMAN

met interferon alfa de standaardmedicatie was.²⁶

Daarna kwamen anti-virale middelen (met lamuvidine als eerste) die de replicatie van het HBV-genoom direct blokkeren.

Op dit moment zitten er vele nieuwe middelen in de pijplijn.

Belangrijke vraag voor de toekomst blijft of het mogelijk is om met medicatie het virus zo ver terug te dringen dat het kan worden opgeruimd door het immuunsysteem van de patiënt zelf.

Ook in de therapie van chronische hepatitis C is belangrijke vooruitgang geboekt. De therapie en de duur ervan kunnen nu worden geoptimaliseerd en toegesneden op het virustype en worden geëvalueerd door het kwantificeren van het virus RNA.

6. Hoewel de kennis in de pathogenese van chronische cholestatiche leverziekten (*primaire biliaire cirrose* en *primaire scleroserende cholangitis*) enorm is toegenomen, heeft dat nog niet geleid tot een effectieve therapie.²⁷ Orthotope levertransplantatie blijft de enige therapie voor het eindstadium van deze ziekten, met alle problemen vandien: het aanbod aan donororganen blijft ver achter bij de vraag, waardoor veel patiënten die op de wachtlijst staan overlijden.
7. Voor de chronische inflammatoire darmziekten *colitis ulcerosa* en de ziekte van Crohn geldt hetzelfde verhaal: we beschikken over meer inzicht in de pathogenese, met name ook van de genetische aspecten. De vooruitgang in de therapie is beperkt: TNF blokkerende antilichamen zijn bij beide ziekten een aanwinst in het induceren van een (vaak tijdelijke) remissie. De middelen zijn duur en kunnen door immuunsuppressie ernstige bijwerkingen geven. Voor patiënten met *colitis ulcerosa* is de ontwikkeling van de pouchchirurgie (rond 1980) waarbij, ondanks het verwijderen van de gehele dikke darm, de continuïteit met de anus behouden kan blijven, een geweldige vooruitgang gebleken.
8. Ook voor coeliakie geldt: meer inzicht in de pathogenese. Coeliakie is een HLA-geassocieerde ziekte, waarbij HLA-DQ-moleculen zich binden aan enzymatisch gemodificeerde gluten peptiden. Deze complexen triggeren T-cellen die de ontsteking in de dunne darm veroorzaken. Er zijn betere diagnos-

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

tische tests, maar de therapie bestaat nog steeds uit een belastend glutenvrij dieet.

9. De therapie van zuurgerelateerde aandoeningen is het meest ingrijpend veranderd in de afgelopen decennia. Ik noemde al de ontdekkers van *Helicobacter pylori*. Een succesvolle eradicatortherapie van dit micro-organisme is in de meeste gevallen voldoende om een ulcuslijder definitief van zijn klachten en de kans op complicaties van het ulcus af te helpen, ook al staat hij bloot aan stress en rookt hij veel sigaretten.

Ook gastroesofageale refluxziekte kan in de meeste gevallen goed behandeld worden met krachtige zuursecretieremmende medicatie. Nog maar zelden is er een indicatie voor een antirefluxoperatie, ook al kan die tegenwoordig nog zo mooi laparoscopisch en met behulp van een robot worden uitgevoerd.

10. We spreken van functionele gastrointestinale aandoeningen als er sprake is van klachten zonder een aantoonbare structurele afwijking.

Dyspeptische klachten, aangegeven in de bovenbuik, komen bij 20 tot 40% van de bevolking voor. 1 tot 4% van de consulten bij de huisarts vinden vanwege deze klachten plaats.

Het Prikkelbaar Darm Syndroom komt bij 10 tot 20% van de bevolking voor, twee keer zo vaak bij vrouwen als bij mannen. De helft van deze mensen gaat naar de huisarts die 1 op de 5 verwijst naar de tweede lijn. Het Prikkelbaar Darm Syndroom bepaalt 20 tot 50% van de workload op de polikliniek voor gastroenterologie.

De oorzaak van het Prikkelbaar Darm Syndroom is nog onbekend. Het kenmerkt zich door zowel veranderingen in de motoriek van de darm, een toegenomen gevoeligheid voor distensie en veranderingen in de interactie tussen de darm en de hersenen.²⁸

Bij het in gang zetten van deze veranderingen kunnen ontsteking van de darm (bijvoorbeeld na een ernstige darminfectie) en psychotrauma een rol spelen.

Er bestaat geen enkelvoudige succesvolle therapie voor PDS. De behandeling vereist een benadering die zowel gericht is op de darm (het behandelen

JOEP BARTELSMAN

van obstipatie of diarree) als op de psyche van de patiënt, waarbij antidepressiva, hypnotherapie en psychotherapie een belangrijke rol spelen.

Helaas moet ik, deze balans opmakend, tot de volgende conclusies komen:

1. Het grootste deel van de patiënten met kwaadaardige aandoeningen van het maag-darmkanaal is niet te genezen.
2. Het grootste deel van de goedaardige aandoeningen is niet goed te behandelen.

Wat betekent dit voor de arts voor maag-, darm- en leverziekten? Dat een belangrijk deel van het werk bestaat uit het begeleiden van patiënten en het uitleggen van de beperkte therapeutische mogelijkheden. Hij/zij zal dit moeten doen in goed overleg met de eerste lijn, collega's van andere disciplines en verpleegkundigen. Mijns inziens wordt hieraan in de opleiding onvoldoende aandacht besteed en komen wij hierin vaak tekort.

'Waarom kies je ervoor gastroenteroloog te worden' vragen we altijd bij sollicitaties naar een positie als assistent in opleiding tot MDL-arts. De meeste kandidaten vertellen dan dat ze enorm geïnteresseerd zijn in wetenschappelijk onderzoek en dat ze een vak ambiëren waarin je, zowel met je hoofd (zoals in de Interne Geneeskunde) als met je handen bezig kan zijn (zoals een chirurg). Ik heb nog nooit iemand horen zeggen dat hij of zij het vakgebied kiest, omdat je het grootste deel aan de patiënten moet uitleggen, dat je ze niet kan genezen of geen goede oplossing voor hun probleem hebt.

Een groot deel van de 'second opinions' zou niet nodig zijn als er eerder tijd en aandacht was geweest om een patiënt goede uitleg te geven. Al te vaak circuleren ontevreden patiënten in een eindeloos parcours van dokter naar dokter met kostbare herhalingen van laboratoriumbepalingen, beeldvormend onderzoek en endoscopieën. Zo werd er pas een patiënt naar mij doorverwezen door een enthousiaste jonge huisarts. Er was uitvoerige documentatie meegegeven bestaande uit een met de hand geschreven verwijfsbrief van drie velletjes en een cd die 68 tekstpagina's bleek te bevatten. Ik bleek de 28^{ste} dokter te zijn die zich met het probleem van deze patiënt ging bezighouden en hij kwam in het vierde academische ziekenhuis.

Welke beweging moeten we naar voren maken en wat is daarin onze positie als academische afdeling?

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

Laat ik u eerst schetsen hoe ik onze taak zie als academische afdeling:

- Topreferente zorg voor iedereen die naar ons verwezen wordt: niet alleen voor een moeilijke endoscopische behandeling of een moeilijk probleem op een van onze aandachtsgebieden, maar ook voor moeilijke problemen, waarvoor nog geen diagnose is gesteld. Dit vereist specialisten met een brede ervaring en kennis in de maag-, darm-, leverziekten. Mijns inziens zou elk staflid van de afdeling zich niet alleen moeten bezighouden met zijn of haar aandachtsgebied maar ook een polikliniek moeten hebben voor algemene MDL-ziekten, -kwalen en -aandoeningen.
- Bijdragen aan een goede opleiding van niet alleen artsen op ons vakgebied, maar ook van gespecialiseerde verpleegkundigen.
- Het basaal en klinisch onderzoek is gericht op de verbetering van de zorg van patiënten met een MDL-aandoening. We continueren de research in onze aandachtsgebieden, hopelijk in de toekomst in één MDL-lab.
- De academische centra leiden, samen met de geaffiliëerde perifere ziekenhuizen, artsen op tot MDL-arts. Onze opleiding is door Paul Fockens nu veel beter gestructureerd dan vroeger.
- We hebben een belangrijke rol in het organiseren van nascholing voor specialisten, huisartsen en verpleegkundigen. Onze afdeling heeft een lange traditie in *postgraduate* onderwijs in samenwerking met de internisten, chirurgen, pathologen en kinderartsen uit ons eigen ziekenhuis onder de vlag van de EPGS, met de laatste jaren een sterk toegenomen aantal deelnemers.
- We zullen vaker dan voorheen ook samenwerken met andere academische centra.

Het bedrijfsleven blijft daarbij een onmisbare en welkome partner, zowel in de research als in de scholingsactiviteiten, zolang de overheid onvoldoende financiering geeft voor het doen van onderzoek op het gebied van geneesmiddelen, genetica en biotechnologie.

De samenwerking tussen de academie en de industrie staat de laatste jaren onder druk in binnen- en buitenland.

In de *Lancet*²⁹ worden die in 2000 gekenschetst als 'Uneasy bedpartners' wat door Agnes Kant in een rapport van de SP later vertaald werd als 'ongemakkelijke minnaars'. De SP pleit voor een scheiding van tafel en bed. Ik ben meer voor een LAT-relatie op een aantal voorwaarden: onafhankelijke medisch-ethi-

sche toetsing, garantie van publicatievrijheid en transparantie van de commerciële banden van de onderzoekers.

Een strategie voor de toekomst

De patiëntenzorg op ons vakgebied is op een groot aantal punten vatbaar voor verbetering. Een gemakkelijke toegang tot optimale zorg moet daarbij ons uitgangspunt zijn.

- Chronisch zieke patiënten (met chronische leverziekten of chronische inflammatoire darmziekten) kunnen het best worden gecontroleerd en behandeld op aparte poliklinieken. Patiënten worden daarbij opgeleid om zichzelf te behandelen. Specialistische verpleegkundigen hebben een belangrijke rol bij het opgeleiden van en het bewaken van de patiënten (bijvoorbeeld door telefonische contacten of via e-mail). We hebben hier inmiddels een begin mee gemaakt.
- Voor de oncologische patiënten moet het diagnostisch traject beter gecoördineerd en verkort worden. De wachttijden voor een operatie zijn in ons ziekenhuis op dit moment vaak onaanvaardbaar lang.
- Wat de endoscopie betreft: het certificeringssysteem, waarover het Genootschap voor MDL-artsen en de NIV (Nederlandse Internisten Vereniging) overeenstemming hebben bereikt, moet op korte termijn worden ingevoerd. Dit betekent dat een verrichting voortaan alleen maar gedaan kan worden door een endoscopist die zijn ‘rijbewijs’ gehaald heeft. Ik pleit ook voor een certificering per centrum voor de acute zorg, zodat bijvoorbeeld een patiënt met een acute bloeding uit het maagdarmkanaal alleen wordt opgenomen in een daarvoor gecertificeerd centrum met een 24-uursservice voor therapeutische endoscopie en interventieradiologie.
Ook moet er een certificering per centrum komen voor moeilijke therapeutische endoscopieën (EMR, ERCP), endosonografie en complexe leverziekten. Dit moet leiden tot een centralisatie van expertise per regio.
- Verpleegkundigen kunnen worden opgeleid tot het zelfstandig verrichten van diagnostische endoscopieën.
- Alle nieuwe en onbewezen methoden moeten getoetst worden in *multicenter trials*, voordat ze als standaardbehandeling worden ingevoerd.

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

- Er moet betere informatietechnologie voor controle van de kwaliteit worden ontwikkeld.
- Patiënten met functionele maag-darmziekten (dyspepsie, PDS) worden volgens protocollen in de eerste lijn behandeld in samenwerking met de specialist, met wie ook eventuele diagnostiek wordt besproken.
- Binnen een paar jaar moet bevolkingsonderzoek naar darmkanker landelijk worden ingevoerd.
- We zullen, met name voor patiënten met chronische ziekten, zorgen voor een betere transitie van adolescenten van de kindergeneeskunde, naar de volwassen geneeskunde. Ik denk aan een gemeenschappelijke polikliniek met de kindergeneeskunde met een duidelijke rol voor daartoe opgeleide verpleegkundigen.

Tot slot wil ik nog enige woorden van dank uitspreken.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC, met name professor Louise Gunning, voor het in mij gestelde vertrouwen. ‘Hoe lang moet je nog?’ wordt me nogal eens door een vermoede leeftijdgenoot gevraagd. Het AMC geeft met deze benoeming een duidelijk signaal van een veranderd seniorenbeleid.

Ik dank Paul Fockens en Guy Boeckxstaens, omdat ze bereid waren met mij de leiding van onze prachtige afdeling op zich te nemen. Het is jammer dat Guy er vandaag om begrijpelijke redenen niet bij kan zijn.

Paul, ik heb je al een paar keer genoemd, waaruit blijkt hoe belangrijk je voor de afdeling bent. Ik hoop dat je dat nog lang zal blijven.

Ik dank mijn opleiders de professoren Max Koster en Johan Vreeken, en natuurlijk de al eerder genoemde professor Guido Tytgat, de ‘Godfather’ van de gastroenterologie in Nederland, die terecht al zo vaak geridderd en gelauwerd is. Guido: door jou ben ik in dit vak terechtgekomen en door jou ben ik nooit meer weggegaan.

En dan kan ik eindelijk ook professor Kees Huibregtse eens bedanken. Beste Kees, we zijn er allang niet verbaasd dat twee zulke verschillende mensen als wij zo lang in vriendschap en harmonie hebben kunnen samenwerken. Ik hoop dat ik nog vele jaren getuige mag zijn van je herwonnen vitaliteit, dankzij – natuurlijk – de verregaande vrijgevigheid van je ongeëvenaarde Annemarie.

Als afdeling MDL werken we met vele andere afdelingen samen, maar we wonen al meer dan dertig jaar samen met de afdeling Interne Geneeskunde, zij het

JOEP BARTELSMAN

met wisselende partners. Juist deze maand treden wij in het AMC officieel in het huwelijk. In deze wittebroodsweken dank ik professor Marcel Levi, maar met hem al die andere internisten met wie ik al die jaren heb samengewerkt. Een van hen wil ik in het bijzonder noemen: professor Tontin van Leeuwen. Tontin, dank voor je steun en enthousiasme. Je bent een volbloed internist met tegelijkertijd een geweldige kennis van en betrokkenheid bij de gastroenterologie.

Het is altijd een voorrecht geweest in dit ziekenhuis te mogen werken, vooral vanwege de voortreffelijke samenwerking met hoog gekwalificeerde en gewaardeerde collega's van de afdelingen Chirurgie (van Boerema tot Gouma, maar niet te vergeten ook de professoren Van Lanschot en Van Gulik en de collega's Slors, Bemelman en Busch), Radiologie (de professoren Lameris en Stoker, de collega's Nio, Smits en Phoa), Pathologie (Fibo ten Kate en Johan Offerhaus) en Kinder-geneeskunde met Jan Taminiaue en Mark Benninga.

Professor Hugo Heijmans. We begonnen samen met het doen van endoscopieën bij kinderen. Daarna hebben we vele bijzondere dingen gedaan en ik hoop dat we nog vaak kunnen samenwerken. Je hebt een grenzeloze fantasie en het vermogen allerlei zaken simultaan te doen. Ik herinner me hoe we in Groningen een liedje maakten tijdens het kijken naar een voetbalwedstrijd, terwijl jij ook nog telefonisch vergaderde.

Ik dank alle medewerkers van de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten en de afdeling Endoscopie. Dankzij jullie is de sfeer op de afdeling beter dan ooit.

Ik noem alleen nog met name de collega's met wie ik het langst samenwerk: Eric Rauws en Lisbeth Mathus-Vliegen. Zonder jullie jarenlange onbaatzuchtige inbreng zou de afdeling nooit zijn geworden tot een centrum waarnaar vanuit heel Nederland moeilijke patiënten worden verwezen.

Lieve moeder, ik ben blij dat je hier nog in goede gezondheid bij kan zijn en wat jammer dat vader er niet meer bij is. Hij zou zeker trots geweest zijn.

Lieve Jelle (en Patricia), Menne, Arne en Lieke, jullie zijn geweldige kinderen met veel talent. Jelle bedrijft geneeskunde in Almere, Menne in de rest van de wereld, Arne wil alles gaan doen, als het maar niet met geneeskunde te maken heeft, en Lieke laat zich daarover nog niet uit. Ik hoop dat we nog vele jaren samen kunnen genieten.

Ik dank José. Je bent een geweldige moeder.

MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN IN/EN BEWEGING

Annekatrien is dat ook en nog zoveel meer. Samen zitten we meer dan vijftig jaar in de gastroenterologie. Ik heb je in het vak misschien nogal eens in de weg gestaan. Thuis ben je de regisseur in ons leven en ik hoop dat je dat nog lang blijft.

En tot slot: op 20 april heb ik er een nieuwe titel bij gekregen: die van grootvader. Ook voor Jara Bartelsman is het maagdarmkanaal het belangrijkste stelsel in haar bestaan:

Eten, drinken, hikken, boeren en poepen, daar gaat het om in het leven!

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Rede door Prof. P.K. Pel als rector magnificus over het onderwerp Eubiotiek, 1902.
2. Gil SM, Yazaki E, Evans, DF. Aetiology of Running-Related Gastrointestinal Dysfunction. How Far is the Finishing Line? *Sports Med* 26:365-378, 1998.
3. Rao KA, Yazaki E, Evans DF, Carbon R. Objective evaluation of small bowel and colonic transit time using pH telemetry in athletes with gastrointestinal symptoms. *Br J Sports Med* 38:482-487, 2004.
4. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJM. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol* 91:429-434, 2004.
5. Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 9:159-172, 1990.
6. Kayaleh RA, Meshkinpour H, Avinashi A, Tamadon A. Effect of exercise on the mouth-to-cecum transit in trained athletes: a case against the role of runners' abdominal bouncing. *J Sports Med Phys Fitness* 36:271-274, 1996.
7. Sesboue B, Arhan P, Devroede G, Lecoite-Besancon I, Cangard P, Bouchoucha M, Fabre J. Colonic transit in soccer players. *J Clin Gastroenterol* 20: 211-214, 1995.
8. Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Effects of Physical Activity on Intestinal Gas transit and Evacuation in Healthy Subjects. *Am J Med* 116:536-539, 2004.
9. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is Constipation Associated with Decreased Physical Activity in Normally Active Subjects? *Am J Gastroenterol* 100:124-129, 2005.
10. Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H, Nami N, James N, Wilson A. Effects of Regular Exercise in Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Dig Dis Sci* 43:2379-2383, 1998.
11. Slattery ML. Physical Activity and Colorectal Cancer. *Sports Med* 34: 239-252, 2004.
12. Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, Schaffer D. Physical Activity and Colorectal Cancer. *Am J Epidemiol* 158: 214-224, 2003.
13. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J Nutr* 132:3456S-3464S, 2002.
14. Basterfield L, Reul JM, Mathers JC. Impact of Physical Activity on Intestinal Cancer Development in Mice. *J Nutr* 135: 3002S-3008S, 2005.
15. Mehl KA, Davis JM, Clements JM, Berger FG, Pena MM, Carson JA. Decreased intestinal polyp multiplicity is related to exercise mode and gender in Apc *Min/+* mice. *J appl Physiol* 98:2219-2225, 2005.
16. Haydon AMM, MacLennan RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 55: 62-67, 2006.
17. Bergasa NV, Mehlman J, Bir K. Aerobic exercise: a potential therapeutic intervention for patients with liver disease. *Med Hypoth* 62:935-941, 2004.

18. Ueno T, Sulaku K, Hashimoto O, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 27:103-107, 1997.
19. Garrett NA, Brasure M, Schmitz KH, Schultz MM, Huber MR. Physical Inactivity. Direct Cost to a Health Plan. *Am J Prev Med* 27: 304-309, 2004.
20. Ministerie van VWS, Beleidsagenda 2005, Den Haag, 2004.
21. Ministerie van VWS, Nota *Tijd voor Sport*, Den Haag, 2005.
22. De Meester SR. Adenocarcinoma of the Esophagus and Cardia: A Review of the Disease and Its Treatment. *Ann Surg Oncol* 13:12-30, 2006.
23. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12:354-362, 2006.
24. Tierney WM, Fendrick M, Hirth RA, Scheiman JM. The Clinical and Economic Impact of Alternative Staging Strategies for Adenocarcinoma of the Pancreas. *Am J Gastroenterol* 95: 1708-1713, 2000.
25. Mayer RJ. Two Steps Forward in the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 352;5: 476-487, 2005.
26. Wong SN, Lok AS. Update on viral hepatitis: 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 22:241-247, 2006.
27. Rutherford AE, Pratt DS. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 22: 209-214, 2006.
28. Wood AJJ. Drug therapy: Irritable Bowel Syndrome. *N Eng J Med* 349: 2136-2146,2003.
29. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 355: 1574, 2000.