

Meer oorzaken voor één klinisch beeld

Meer en meer wordt duidelijk dat chronische darmontstekingen niet één oorzaak hebben, maar dat verschillende pathogenetische mechanismen kunnen leiden tot dezelfde 'final common pathway' van intestinale ontsteking.



G. Bouma



A.S. Peña

De chronische inflammatoire darmziekten (CIDZ) zijn chronische ontstekingsziekten van de tractus digestivus. Ze worden onderverdeeld in twee klinische vormen: colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Bij ongeveer 10% van de patiënten met CIDZ waarbij het colon is aangedaan, is geen onderscheid te maken; dit wordt colitis indeterminata genoemd.

Hoewel er duidelijke overeenkomsten bestaan tussen beide aandoeningen, zijn er ook belangrijke verschillen. Colitis ulcerosa is een ziekte van uitsluitend het colon, waarbij de ontsteking, die meestal beperkt blijft tot mucosa en submucosa, zich daar in proximale richting uitbreidt. De ziekte van Crohn kan zich in de gehele tractus digestivus manifesteren, maar komt het frequentst voor in het terminale ileum en het colon. De gehele darmwand kan in het ziekteproces betrokken zijn (transmuraal) en is 'patchy', dat wil zeggen de gebieden van ontsteking worden onderbroken door ogenschijnlijk normale darmwand. Bij beide vormen komen frequent extra-intestinale complicaties voor in de huid (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum), gewrichten (arthritis, spondylitis), ogen (uveitis), en (bij colitis ulcerosa) galwegen (primaire scleroserende cholangitis; PSC). Een belangrijke complicatie op lange termijn bij beide aandoeningen is het verhoogde risico op het ontwikkelen van coloncarcinoom.

Kernpunten

- De etiologie van chronische darmontstekingen is onbekend.
- Genetische, immunologische en exogene factoren spelen allemaal een rol in de gevoeligheid voor de ziekte.
- Recente inzichten suggereren dat chronische darmontstekingen heterogene ziekten zijn, waarbij verschillende pathogenetische mechanismen tot hetzelfde klinische beeld kunnen leiden.
- Een beter inzicht in de verschillende pathogenetische mechanismen kan uiteindelijk leiden tot meer op de individuele patiënt toegespitste therapie.

Hoewel de meeste patiënten geclassificeerd kunnen worden met colitis ulcerosa of ziekte van Crohn, valt op dat met name patiënten met de ziekte van Crohn sterk van elkaar kunnen verschillen in anatomische locatie, type ontsteking (primaire fistelvormend, fibrostenotisch of inflammatoir), ernst, uitgebreidheid van de ziekte en respons op therapie. De hypothese dat aan deze klinische subgroepen verschillende pathogenetische mechanismen ten grondslag liggen, wordt momenteel intensief onderzocht.

Epidemiologie

De incidentie en de prevalentie van CIDZ verschillen sterk wereldwijd. De hoogste prevalentie ($150/10^5$ voor de ziekte van Crohn; $250/10^5$ voor colitis ulcerosa) wordt gevonden in de Scandinavische landen, gevolgd door de Verenigde Staten en Noord-Europa (inclusief Nederland), is lager in Centraal- en Zuid-Europa, en komt weinig voor in Azië [1]. Voor zover bekend zijn CIDZ zeldzaam in ontwikkelingslanden. CIDZ komen vaker voor in stedelijke gebieden dan op het platteland. De incidentie van colitis ulcerosa is redelijk stabiel, terwijl de incidentie van de ziekte van Crohn sterk is toegenomen sinds de eerste beschrijving ervan in 1913. De laatste tien jaar lijkt deze echter een plateau te hebben bereikt.

Klinische verschijnselen beginnen meestal tussen 15 en 30 jaar, met een tweede piek tussen 55 en 80 jaar. CIDZ komen even vaak voor bij mannen als bij vrouwen, hoewel de ziekte van Crohn iets vaker voorkomt bij vrouwen, en colitis ulcerosa iets vaker bij mannen.

Met de introductie van glucocorticosteroïden in 1955 is de overleving sterk verbeterd; tegenwoordig is de levensverwachting van patiënten niet lager dan die van de algemene populatie.

Etiologie

Hoewel de oorzaak van CIDZ nog altijd onopgehelderd is, zijn er diverse factoren

Bouma G, Peña AS. Meer oorzaken voor één klinisch beeld. Etiologie van chronische darmontstekingen. Pharm Weekbl 2000;135(35):1288-1292.

Trefwoorden

Colitis ulcerosa
Epidemiologie
Genetica
Immunologie
Pathologie
Ziekte van Crohn

Samenvatting

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn chronische ontstekingsziekten van de tractus digestivus. De oorzaak is nog altijd onbekend. Omgevingsfactoren, een genetische gevoeligheid en een verstoorde immuunrespons in de darm spelen alle een rol in de pathogenese. De rol van deze factoren en hun onderlinge interacties worden in dit artikel nader toegelicht.

Aanvaard juni 2000.

Different causes, one clinical manifestation. Aetiology of chronic inflammatory bowel diseases

Keywords

Colitis, ulcerative
Crohn disease
Epidemiology
Genetics
Immunology
Pathology

Abstract

Ulcerative colitis and Crohn's disease are chronic inflammatory bowel diseases. The etiology is unknown. Exogenous factors, a genetic predisposition as well as an uncontrolled immune response in the gut have all been implicated in the pathogenesis. In this review, the role of these factors is discussed.

Correspondentie kan worden gericht aan prof. dr. A.S. Peña, Laboratorium Gastro-intestinale Immunogenetica, Vrije Universiteit, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, e-mail as.pena@azvu.nl.

geïdentificeerd die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor de ziekte. Deze zijn samen te vatten in drie categorieën:

- exogene factoren;
- genetische factoren;
- stoornissen in de immuunrespons.

OMGEVINGSFACTOREN

Tallose omgevingsinvloeden zijn geïmpliceerd in de pathogenese van CIDZ. Voor de meeste hiervan bestaat echter geen overtuigend bewijs; voor een gedetailleerd overzicht raadplege men de literatuur [2].

Al sinds de eerste beschrijvingen van de ziekte van Crohn is gesuggereerd dat deze veroorzaakt wordt door een infectieus agens. Er bestaan enkele kenmerkende overeenkomsten tussen de ziekte van Crohn en een ziekte die voorkomt bij runderen, de ziekte van Johne, welke wordt veroorzaakt door een infectie met *Mycobacterium paratuberculosis*. Dit micro-organisme is ook aangetoond bij een aantal patiënten met de ziekte

van Crohn. Recentere, systematische studies hebben echter geen overtuigende rol voor *M. paratuberculosis* kunnen aantonen [3]. Behandeling van patiënten met tuberculostatica heeft bovendien over het algemeen geen klinisch effect.

Het mazelenvirus staat recent eveneens sterk in de belangstelling, maar ook hiervoor geldt dat de mogelijke rol in de etiologie van de ziekte van Crohn nog onbeslist is [4].

Dezelfde controverse bestaat met betrekking tot het gebruik van orale contraceptiva. Een recente meta-analyse liet een gering verhoogd risico zien voor de ziekte van Crohn, maar niet voor colitis ulcerosa.

Over de rol van één omgevingsfactor bestaat weinig controverse. Roken is niet alleen een risicofactor voor het ontstaan van de ziekte van Crohn (odds ratio ongeveer 2,0), tevens bestaat nu overtuigend bewijs dat roken het beloop van de ziekte nadelig beïnvloedt [5]. Anders ligt de situatie voor colitis ulcerosa. Colitis ulcerosa komt vaker voor bij niet-rokers dan bij rokers, en opvallend vaak bij voormalige rokers. De (weinig) rokers met colitis ulcerosa hebben bovendien veelal een minder ernstig ziektebeloop. Nicotinesubstitutie in de vorm van kauwgum, pleisters of klysma's heeft in diverse studies een gunstig klinisch effect laten zien, en deze nieuwe vorm van therapie wordt momenteel nader onderzocht [6].

IMMUNOLOGISCHE FACTOREN

De functie van de darmwand bestaat enerzijds uit het opnemen van voedingsstoffen uit het voedsel, en anderzijds bescherming tegen invasie door bacteriën, virussen en andere pathogenen. Hiertoe is de darm uitgerust met een complex arsenaal van gespecialiseerde immunologische structuren, die ervoor zorgen dat enerzijds immunologische tolerantie wordt geïnduceerd voor onschadelijke (maar potentieel immunogene) bestanddelen uit de voeding en de normale bacteriële flora, en tegelijkertijd een krachtige immuunrespons wordt geïnitieerd tegen invasieve pathogenen. Deze processen dienen derhalve zeer strikt gereguleerd te zijn, en algemeen wordt aangenomen dat een disregulatie hiervan een sleutelrol speelt in de pathogenese van CIDZ.

Teneinde de immuunrespons gebalanceerd te laten verlopen, dienen de verschillende cellen van het immuunsysteem met elkaar te communiceren. Dit wordt grotendeels bewerkstelligd door het uitscheiden van cytokinen, kleine polypeptiden met ieder een specifieke structuur en functie. Een afwijkende productie van een bepaald cytokine (door wat voor oorzaak dan ook) kan derhalve een belangrijke rol spelen in de disregulatie van de immuunrespons.

Patiënten met actieve ziekte tonen alle kenmerken van een geactiveerde immuunrespons: parameters voor ontsteking in het serum (bezinking erythrocyten, acute fase-eiwitten) zijn verhoogd; in de mucosa worden grote aantallen geactiveerde immuuncellen



De auteurs [1]

Dr. Gerd Bouma studeerde geneeskunde en medische biologie aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Hij promoveerde op een onderzoek naar de genetische basis van chronische darmontstekingen. Sindsdien werkt hij, mede dankzij ondersteuning door de Dr. Saal van Zwanenberg-stichting en het Dr. Hendrik Muller's Vaderlandsch Fonds, bij de National Institutes of Health in de Verenigde Staten aan de identificatie van genen in diermodellen voor chronische darmontstekingen. Per 1 juli 2000 is hij aangesteld bij de Vrije Universiteit Amsterdam als fellow van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.

gevonden, en de ziekte reageert op immuon-suppressieve en immunomodulerende therapie [7].

Ons begrip van de immuunprocessen die leiden tot intestinale ontsteking, is sterk toegenomen met de komst van diermodellen voor CIDZ [8]. Uit deze studies kunnen een paar belangrijke conclusies worden getrokken. Veel vormen van intestinale ontsteking in diermodellen ontstaan ‘spontaan’ na manipulatie van genen die een sleutelrol spelen in de immuunrespons (zogenaamde ‘gene knockouts’). Gebleken is dat manipulaties van totaal verschillende immuunogenen (zoals cytokinengen, HLA-genen en T-cel-receptorgen) allemaal leiden tot een min of meer identiek beeld van intestinale ontsteking. Dit ondersteunt de hypothese dat in CIDZ verschillende pathogene mechanismen kunnen leiden tot een ‘final common pathway’ van intestinale ontsteking (zie hierna). Verder is uit deze studies gebleken dat het de T-lymfocyten zijn die de intestinale immuunrespons reguleren, en bovendien dat deze respons antigeenafhankelijk is en alleen op kan treden in de aanwezigheid van de darmflora. Ten slotte worden veel van deze immuunresponsen gekenmerkt door specifieke overproductie of te lage productie van bepaalde cytokinen.

Veel van deze bevindingen kunnen worden geëxtrapoleerd naar de humane situatie. Hoewel direct bewijs hiervoor ontbreekt, lijken ook bij de ziekte van Crohn CD4-positieve T-lymfocyten een belangrijke rol te spelen, wat onder meer blijkt uit de observatie dat de ziekte van Crohn kan verdwijnen tijdens de

ontwikkeling van aids of na beenmergtransplantatie, en dat anti-CD4-therapie remissie van de ziekte kan induceren. Tevens is bij deze patiënten een sterk verhoogde karakteristieke productie gevonden van de cytokinen interleukine 12, interferon gamma en tumornecrosefactor (cytokinen die zijn geassocieerd met een zogenaamde T-helper-1-respons), welke allemaal potentiële aangrijpingspunten zijn voor specifieke immuuntherapie en die momenteel klinisch worden getest of toegepast [9].

Geheel anders is de situatie bij colitis ulcerosa. Histologisch worden vooral neutrofiële granulocyten gevonden; de ontsteking is oppervlakkig, met de vorming van microscopische abcessen en ernstige epitheliale schade. Of colitis ulcerosa ook geassocieerd is met een specifiek cytokinenprofiel, is vooralsnog onduidelijk; er bestaan enige aanwijzingen dat deze ziekte juist gekarakteriseerd zou worden door een T-helper-2-cytokinenprofiel (dat wordt gekenmerkt door overproductie van de interleukinen 4, 5, 10 en 13).

Colitis ulcerosa vertoont een aantal kenmerken van een auto-immuunziekte. De ziekte is orgaanspecifiek, is sterk geassocieerd met een andere auto-immuun-aandoening (PSC), en ten slotte worden bij de patiënten twee typen auto-antilichamen gevonden. Antilichamen gericht tegen een perinucleaire component van de neutrofiële granulocyt (pANCA's) worden gevonden in het serum van 80% van de patiënten met colitis ulcerosa, bij 20% van de patiënten met de ziekte van Crohn en bij 10% van gezonde controlepersonen, alhoewel er sterke geografische verschillen bestaan in prevalentie.

LISETTE BEIJNES (34) HEEFT AL 20 JAAR DE ZIEKTE VAN CROHN

“Op mijn 14e jaar ging het vrij snel mis met mij. In korte tijd kreeg ik last van hevige buikpijn en diarree, had geen eetlust meer en was vooral moe, steeds maar weer moe”, zo vertelt Lisette Beijnes (34), die sinds vier jaar in Lelystad woont, waar ze werkt als budgetconsulent bij het Centraal Budgetterings Instituut. “Ik woonde in die tijd met mijn ouders in Nijmegen vlakbij het St.Radboudziekenhuis. Het zal eind augustus, begin september zijn geweest dat ik met die eerste klachten bij de huisarts kwam, die een te laag Hb constateerde en daarvoor ijzertabletten gaf. De klachten werden er alleen maar erger door, zodat mijn moeder het tijd vond mij in het St.Radboud te laten onderzoeken. Na enkele onderzoeken – om precies te zijn drie – werd in november van datzelfde jaar de definitieve diagnose al gesteld. Het ging om de ziekte van Crohn in het laatste gedeelte van de dunne darm. Ik weet nog goed dat de arts die het mij vertelde, zei: “Ik kan je slechts drie dingen over deze ziekte vertellen: ik heb geen idee waar het vandaan komt, ik kan het dus ook niet genezen en verder kan ik je ook niet vertellen hoe het ziekteverloop bij jou zal zijn”. Als 14-jarige had ik daar dus wel enige moeite mee. Ik werd meteen opgenomen op een kinderafdeling met veel verschillende soorten ziektegevallen. Ondanks mijn ziekte heb ik er heel goede herinneringen aan overgehouden. Ik realiseerde mij op die afdeling dat het nog veel erger kan dan het hebben van een darmontsteking. Ik moest er niet aan denken om suikerpatiënt te zijn of slecht werkende nieren te hebben of de taaislijmziekte. Dat heeft er heel erg toe bijgedragen dat ik snel geleerd heb mijn ziekte te accepteren en me zo snel mogelijk aan te passen, want het leven gaat gewoon door, ziek of niet ziek. Je bent dan wel ziek maar niet zielig!”





Daarnaast komen ze zeer frequent voor bij patiënten met PSC. In tegenstelling tot de ANCA's die worden gevonden bij patiënten met de ziekte van Wegener (waarbij geen perinucleaire, maar een diffuse cytoplasmatische kleuring wordt gevonden – vandaar de naam cANCA), bestaat er geen correlatie tussen de antilichaamtiter en de ernst van de ziekte of de respons op therapie. Hierdoor is de waarde van deze antilichamen in de diagnostiek en het vervolgen van de ziekte beperkt [10].

Een ander auto-antilichaam, dat werd gevonden bij 55% van de patiënten met colitis ulcerosa, is gericht tegen tropomyosine, een eiwit dat zich bevindt in het cytoskelet van intestinale epitheliale cellen. De mogelijke rol in de pathogenese en de diagnostiek van colitis ulcerosa is vooralsnog onduidelijk.

GENETISCHE FACTOREN

Een genetische predispositie speelt een belangrijke rol in de gevoeligheid voor CIDZ, met name bij de ziekte van Crohn [11]. De genetische gevoeligheid is complex, en volgt niet de Mendeliaanse wetten. Een van de meest overtuigende aanwijzingen voor een genetische predispositie tot CIDZ kwam van studies onder tweelingen. Wanneer genetische factoren een rol spelen, zullen (genetisch identieke) monozygote tweelingen vaker allebei de ziekte hebben dan (genetisch niet-identieke) dizygote tweelingen. Een groot Zweeds onderzoek toonde aan dat bij bijna 50% van de monozygote tweelingparen de ziekte voorkwam bij beide personen, terwijl dit percentage onder de dizygote tweelingen slechts 4% was. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een studie onder tweelingen met colitis ulcerosa. De observatie dat niet alle monozygote tweelingen allebei de ziekte hadden, toont tegelijkertijd aan dat niet-genetische factoren eveneens een belangrijke rol spelen. Het frequent familiair voorkomen van CIDZ pleit eveneens voor een genetische predispositie. Het percentage patiënten met

associaties tussen colitis ulcerosa en bepaalde HLA-subtypen (positieve associaties met *HLA-DR2* en *HLA-DRB1*0103*, en een negatieve associatie met *HLA-DR4*). Ook bij de ziekte van Crohn zijn verschillende associaties gevonden met de HLA-genen, maar de resultaten van deze studies zijn erg tegenstrijdig [12]. Daarnaast is in diverse studies een associatie gevonden met een genetische variatie in het gen voor de interleukine-1-receptorantagonist [13]. De biologische relevantie van deze bevindingen zijn vooralsnog niet geheel duidelijk.

Tegenwoordig is het ook mogelijk een 'screen' te maken van het gehele genoom, waarbij in plaats van een specifiek gen, alle chromosomen worden onderzocht zonder a-priori-hypothese. In een dergelijke studie wordt niet gezocht naar een associatie met een bepaald gen, maar met een gebied op een bepaald chromosoom. Een aldus gevonden 'hot spot' kan vervolgens worden onderzocht op het voorkomen van kandidaatgenen, welke hierna verder kunnen worden onderzocht op genetische variaties in patiënten. De afgelopen vier jaar zijn door middel van 'genome screens' ten minste tien regio's op het genoom geïdentificeerd die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor CIDZ. De associaties met de gevonden regio's zijn zwak, wat het identificeren van de genen bemoeilijkt. Twee loci, op chromosoom 12 en 16, zijn echter in diverse onafhankelijke datasets bevestigd, wat een zeer sterke aanwijzing vormt dat zich hier daadwerkelijk genen bevinden die een rol spelen in de pathogenese. Door de resultaten van het 'Human Genome Project' en de ontwikkeling van nieuwe molecuair-biologische technieken zoals micro-arrays, worden de komende jaren belangrijke verdere doorbraken verwacht in het onderzoek naar de genetische basis van CIDZ. Voor een uitgebreidere bespreking van genetische factoren wordt verwezen naar de literatuur [14].

Heterogene ziekten

Hoe kunnen de verschillende etiologische factoren met elkaar in verband worden gebracht? Het meest voor de hand liggende verklaringsmodel dat zich voordoet, is dat bij deze patiënten, op basis van een erfelijke predispositie, een ongecontroleerde immuunrespons ontstaat tegen een nog onbekende exogene factor. Hoewel dit een goede werkhypothese is, is dit waarschijnlijk een te eenvoudige voorstelling van zaken. Het verklaart niet waarom zoveel verschillende oorzakelijke factoren gevonden zijn, noch waarom deze factoren steeds slechts bij een deel van de patiënten voorkomen.

Waarschijnlijker is een heterogeniteitsmodel. Daarmee wordt in dit verband bedoeld dat CIDZ niet één oorzaak heeft, maar dat totaal verschillende pathogenetische mechanismen kunnen leiden tot dezelfde 'final common pathway' van intestinale ontsteking en het klinisch beeld van CIDZ, conform de dierexperimentele studies. Dit heterogeniteitsmodel is niet uniek voor CIDZ. Men vergelijk bijvoorbeeld coronairlijden, waarbij hypertensie (met alle

De auteurs [2]

Prof. dr. A.S. Peña studeerde geneeskunde in Madrid (Spanje) en promoveerde in 1971 aan de Universiteit van Oxford (Verenigd Koninkrijk). Hij specialiseerde zich in de interne geneeskunde (Madrid), de gastro-enterologie (Oxford) en de immunologie (Bethesda, Verenigde Staten). Van 1971 tot 1991 werkte Peña in het Academisch Ziekenhuis Leiden en sinds 1991 is hij hoogleraar Gastro-intestinale Immunologie en hoofd van het Laboratorium Gastro-intestinale Immunogenetica, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.

Een van de meest overtuigende aanwijzingen voor een genetische predispositie kwam van studies onder tweelingen

een positieve familie-anamnese varieert in het algemeen tussen 10 en 20%, en ligt iets hoger bij patiënten met de ziekte van Crohn.

De zoektocht naar de verantwoordelijke genen is de afgelopen jaren in een stroomversnelling gekomen. Tot voor kort konden alleen die genen worden onderzocht waarvan a priori werd verondersteld dat ze een rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Talloze genen zijn op deze manier onderzocht, en hoewel verschillende studies een associatie vonden tussen een bepaald gen en CIDZ, waren deze associaties over het algemeen zwak. De meest gereproduceerde bevindingen zijn de



De drijfveer

De behandeling van CIDZ is tot op heden symptomatisch (ontstekingsremmende medicatie of chirurgie). Een beter inzicht in de processen en genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de ziekte kan uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van een specifiekere behandelingstrategie of zelfs genezing.

oorzaken van dien), roken, overgewicht, een verstoord lipidenprofiel (met alle oorzaken van dien), endocriene aandoeningen, enzovoort allemaal kunnen leiden tot hetzelfde klinisch beeld. In een dergelijk model is het niet verwonderlijk dat een bepaald gen, een exogene factor of een immunologische verstoring slechts wordt gevonden bij een deel van de patiënten. Bovendien kan het de diversiteit aan klinische fenotypes helpen verklaren.

Een van de grote uitdagingen voor de komende jaren is het identificeren van subgroepen van patiënten op basis van etiologische verwantschap. Dit is niet alleen van belang voor het verder ontrafelen van de

pathogenese, het kan tevens grote consequenties krijgen voor de toekomstige behandeling van patiënten. Zoals in de inleiding reeds werd gesteld, verschillen individuele patiënten sterk in de respons op standaardtherapie. De recent geïntroduceerde immuuntherapieën laten een vergelijkbaar beeld zien. Alleen al vanuit economisch oogpunt is het van groot belang patiënten te identificeren die de meeste kans hebben op respons op deze kostbare therapieën. Het veranderende inzicht van ‘één ziekte (CIDZ), één – complexe – oorzaak, één therapie’ (ontstekingsremmend) naar ‘één patiënt, één oorzaak, één therapie’, is een belangrijke eerste stap ●

LITERATUUR

- 1 Sandler RS. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanahan F, red. Inflammatory bowel disease: from bench to bedside. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:5-30.
- 2 Koutroubaki I, Manousos ON, Meuwissen SG, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology 1996;43:381-93.
- 3 Van Kruiningen HJ. Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn's disease in humans. Inflamm Bowel Dis 1999;5:183-91.
- 4 Wakefield AJ, Montgomery SM, Pounder RE. Crohn's disease: the case for measles virus. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:247-54.
- 5 Hilsden RJ, Hodgins DC, Timmer A, et al. Helping patients with Crohn's disease quit smoking. Am J Gastroenterol 2000;95:352-8.
- 6 Sandborn WJ. Nicotine therapy for ulcerative colitis: a review of rationale, mechanisms, pharmacology, and clinical results. Am J Gastroenterol 1999;94:1161-71.
- 7 Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:359-67.
- 8 Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W. Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. Curr Opin Immunol 1999;11:648-56.
- 9 MacDonald TT, Monteleone G, Pender SLF. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. Scand J Immunol 2000;51:2-9.
- 10 Roozendaal C, Kallenberg CG. Are anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) clinically useful in inflammatory bowel disease (IBD)? Clin Exp Immunol 1999;116:206-13.
- 11 Duerr RH. Genetics of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1996;2:48-60.
- 12 Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Gut 1999;45:395-401.
- 13 Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. Gastroenterology 1994;106:637-42.
- 14 Bouma G, Peña AS. Immunologie in de medische praktijk. XXVI. Immunogenetica van chronische inflammatoire darmziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2414-20.

LISETTE BEIJNES (34) HEEFT AL 20 JAAR DE ZIEKTE VAN CROHN



“Na die eerste ziekenhuisopname, die ongeveer twee maanden duurde, ging het zo'n anderhalf jaar redelijk goed met mij. Maar vlak voor de eerste schoolonderzoeken voor het eindexamen havo, kreeg ik weer erg veel klachten. Tijdens een ziekenhuisopname bleek ik een darmvernaauwing te hebben. Na een maand mocht ik naar huis met een vezelloos dieet. Vlak vóór het eindexamen was het weer mis: niet eten, niet drinken, erg moe en lusteloos. Volgens de behandelende arts in het ziekenhuis had dat gewoon alles met de eindexamenstress te maken. Ik was intussen erg mager geworden, waardoor velen dachten dat ik anorexia had. Het eten was een dagelijkse worsteling, ik kreeg nauwelijks nog iets naar binnen. Met medicatie die toen uit salazopyrine en prednison bestond en een vezelloos dieet werd ik vervolgens weer een tijdje naar huis gestuurd. Maar het bleef in die periode heel erg behelpen. Uiteindelijk kwam het erop neer dat ik eindexamen heb gedaan in de school van het St. Radboud. Van de inhoud van het examen is mij weinig bijgebleven, het enige wat ik nog weet is dat ik mij heel erg beroerd voelde. Een week of zes daarna toen ik weer thuis was, kreeg ik plotseling ontzettend veel pijn in mijn rechter been, van mijn grote teen tot aan mijn middel. Ik bleek ook 400 koorts te hebben. De huisarts die geen idee had wat hij eraan moest doen, liet me dan ook maar meteen opnemen. Een week heeft het geduurd voordat men er in het ziekenhuis achterkwam dat ik buikvliesontsteking had en een abces als gevolg van een darmperforatie. Diverse operaties waren nodig om de zaak weer in orde te krijgen. Er is toen een stuk dunne darm bij mij weggehaald en ook een gedeelte van de dikke darm bleek niet meer goed te functioneren, zodat de chirurg besloot een tijdelijk ileostoma aan te leggen. Dus ik heb een jaar lang met een stoma rondgelopen. Dat was op zich een hele aparte ervaring. Je moet je realiseren dat ik in de tijd van de operatie nog maar 36 kg woog. Toen ik eenmaal de naweeën van de operatie had overwonnen – ik ben vijf maanden opgenomen geweest – ging het langzamerhand wel wat beter met mij. Ik begon weer wat aan te komen. Mijn rechterbeen bleek echter niet in orde vanwege het uitvallen van een zenuw door dat

abces, waardoor ik mijn voet niet meer kon bewegen. Met veel fysiotherapie en intensieve revalidatie is dat uiteindelijk wel weer grotendeels hersteld, maar dat heeft jaren geduurd. Mijn moeder heeft met veel pijn en moeite ervoor gezorgd dat ik na vijf maanden weer naar huis mocht. Dat was volgens mij de kentering; vanaf die tijd ging het geleidelijk aan weer beter met mij”.