

Nierfalen en mondgezondheid

Chronisch nierfalen heeft in Nederland een relatief hoge incidentie: ongeveer 1 op 10.000.

In dit overzichtsartikel worden de mogelijke oorzaken van chronisch nierfalen besproken en de behandel mogelijkheden beschreven met hemodialyse, peritoneaal dialyse en niertransplantatie. Daarnaast wordt aandacht geschonken aan de specifieke mondgezondheidsafwijkingen bij nierfalen en de consequenties van nierfalen voor het tandheelkundig behandelplan.

Bots CP, Brand HS, Franse RL, Nieuw Amerongen AV. Nierfalen en mondgezondheid
Ned Tijdschr Tandheelkd 2006; 113: 182-185

Inleiding

De nieren spelen een essentiële rol bij het verwijderen van metabole afbraakproducten, zouten (elektrolyten) en water uit het lichaam. Daarnaast bestaat hun functie uit de handhaving van een constant volume aan extracellulair vocht. De nieren maken erythropoëtin (EPO), dat het beenmerg aanzet tot de aanmaak van erythrocyten en renine. Renine is betrokken bij de regulering van de bloeddruk. Ook zetten de nieren vitamine D om in het werkzame 1,2-dihydroxyvitamine D₃, dat een essentiële rol speelt bij het calcium- en botmetabolisme.

Wanneer de capaciteit van de nieren is gereduceerd tot 5-10% van de oorspronkelijke capaciteit, wordt gesproken van terminaal nierfalen. De incidentie van terminaal nierfalen is in Nederland de afgelopen decennia toegenomen. In 2001 bedroeg de incidentie 10 per 100.000 inwoners. Indien geen nierfunctie-ervangende therapie wordt gestart, leidt dit op korte termijn tot de dood. In 2001 ondergingen in totaal bijna 10.000 patiënten nierfunctie-ervangende therapie (www.reninel.nl). De gemiddelde 2-, 5- en 10-jaars overleving van dialysepatiënten bedraagt in Europa respectievelijk 65%, 35% en 10%. De meest voorkomende oorzaken van nierfalen zijn chronische hypertensie, glomerulonefritis, polycystische nierziekten, renale vasculaire aandoeningen en diabetes mellitus. Verlies van nierfunctie leidt onder andere tot anemie, hypertensie, neuropathie, een verminderd libido, disfunctioneren van de schildklier, monddroogheid en dorst.

Behandel mogelijkheden

Chronisch nierfalen wordt in beginsel behandeld met behulp van dieetbeperkingen (vermindering hoeveelheid eiwit, kalium en natrium), voedingssupplementen (multivitaminen) en medicatie, zoals calciumcarbonaat, ionenwisselaars (natriumpolystyrenesulfonaat, sevelamer), antihistaminica en antihypertensiva. Het doel van deze behandeling is het zo lang mogelijk uitstellen van een nierfunctie-ervangende therapie.

Indien dit niet meer mogelijk is, zijn diverse nierfunctie-ervangende therapieën voorhanden, zoals hemodialyse, peritoneaal dialyse en niertransplantatie. Bij hemodialyse wordt het bloed gezuiverd door een kunstnier. Toegang tot het circulaire systeem vindt gewoonlijk plaats door een arterioveneuze shunt die chirurgisch in de arm wordt aangebracht. Een hemodialysebehandeling vindt 2 tot 3 maal per week plaats. De behandeling duurt 4 tot 5 uur en vormt daardoor een vrij grote belasting voor de patiënt. Bij de peritoneaal dialysebehandeling wordt gebruikgemaakt van het peritoneum (buikvlies) om het bloed te zuiveren. Enkele malen per dag wordt een steriele glucoseoplossing in de buikholte aangebracht. Deze oplossing wordt na een paar uur ververst. Dit proces kan zowel overdag (CAPD: chronische ambulante peritoneaal dialyse) als gedurende de nacht plaatsvinden (CCPD: continue cyclische peritoneaal dialyse). Een niertransplantatie heeft tot doel de normale functie van de nier te herstellen. In Nederland bedraagt de gemiddelde wachttijd voor een donornier ongeveer 4,5 jaar. Ondanks immunosuppressieve behandeling vormt het risico van acute en chronische afstoting van de donornier nog steeds een groot probleem.

Indien de functie van de nier volledig is weggefallen, zal de patiënt geen urine meer produceren. Dit betekent dat al het vocht dat wordt gedronken met de eerstvolgende dialyse moet worden verwijderd (interdialytische gewichtstoename). Grote schommelingen in de interdialytische gewichtstoename gaan gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Om de interdialytische gewichtstoename zo veel mogelijk te beperken moeten veel dialysepatiënten een vochtbeperkend dieet volgen, waarbij maximaal 500 ml vocht per dag mag worden geconsumeerd. De interdialytische gewichtstoename correleert met gevoelens van dorst en monddroogte (Bots et al, 2004).

Indien de functie van de nier volledig is weggefallen, zal de patiënt geen urine meer produceren. Dit betekent dat al het vocht dat wordt gedronken met de eerstvolgende dialyse moet worden verwijderd (interdialytische gewichtstoename). Grote schommelingen in de interdialytische gewichtstoename gaan gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Om de interdialytische gewichtstoename zo veel mogelijk te beperken moeten veel dialysepatiënten een vochtbeperkend dieet volgen, waarbij maximaal 500 ml vocht per dag mag worden geconsumeerd. De interdialytische gewichtstoename correleert met gevoelens van dorst en monddroogte (Bots et al, 2004).

Orale aspecten van chronisch nierfalen en behandeling

Nierfunctie-ervangende therapieën zoals hemodialyse en peritoneaal dialyse kunnen systemische veranderingen en orale complicaties veroorzaken. Bij patiënten met chronisch nierfalen kan

de mondgezondheid negatief worden beïnvloed door de onderliggende pathologie (zoals diabetes mellitus), de dialysebehandeling, verminderde mondzorg, monddroogte en frequent braken.

Mondhygiëne, gingiva en parodontium

De mondhygiëne van hemodialysepatiënten is vaak slechter dan van gezonde personen. De meeste onderzoeken op dit gebied constateerden dat dialysepatiënten over het algemeen meer tandplaque hebben dan de controlegroepen (Tollefsen et al, 1978; Been en Engel, 1982; Gavalda et al, 1999). Uit onderzoek naar de mondgezondheid van dialysepatiënten in Nederland blijkt de plaque-index niet te verschillen met de controlegroep; wel wordt bij dialysepatiënten meer tandsteen aangetroffen (Bots et al, 2006b). Een verklaring voor de toegenomen tandsteenvorming vormt mogelijk de verhoogde concentratie ureum in het speeksel waardoor de pH stijgt en tandsteen gemakkelijker wordt gevormd. De toename in plaque en tandsteen bij dialysepatiënten leidt echter niet tot meer gingivitis (Tollefsen en Johansen, 1985; Jaffe et al, 1986; Rahman et al, 1992; Marakoglu et al, 2003). Ook de pocketdiepte van dialysepatiënten is vergelijkbaar met die van gezonde personen (Tollefsen et al, 1978; Naugle et al, 1998; Bots et al, 2006b). Tevens blijkt de duur van de dialyse niet van invloed te zijn op de parodontale situatie van de dialysepatiënt (Naugle et al, 1998; Marakoglu et al, 2003).

Een optimale parodontale gezondheid is essentieel voor dialysepatiënten die op de wachtlijst staan voor een donornier. Indien een orale infectiehaard onbehandeld blijft, kan deze bij patiënten die na een transplantatie met immunosuppressiva worden behandeld, leiden tot verhoogde morbiditeit en het verlies van de donornier (Greenberg en Cohen, 1977).

Tong

Systemische amyloidose is een belangrijke maar zeldzame complicatie bij langdurige dialyse en wordt gekarakteriseerd door een ophoping van eiwitpolymeren in weefsel, het amyloïd. Amyloïd kan in allerlei organen neerslaan, onder andere in het hart, de lever, de darmen, de nieren en de tong. Amyloidose van de tong manifesteert zich als witgele of geelachtige noduli, die in grootte variëren tussen de 1 en 10 mm (Guccion et al, 1989; Matsuo et al, 1997). Bij palpatie zijn de noduli steviger dan de niet-aangedane delen van de tong. Chronologisch volgt deze afwijking meestal na het ontstaan van het carpaletunnelsyndroom ten gevolge van systemische amyloidose.

Speeksel

Volgens sommige onderzoekers is de speekselsecretiesnelheid bij dialysepatiënten verlaagd. In een onderzoek waarin 22 hemodialysepatiënten werden vergeleken met 22 controlepatiënten bleek op een niet-dialyse dag de speekselsecretiesnelheid bij de hemodialysepatiënten significant lager ($0,30 \pm 0,18$ ml/min) dan bij de controlegroep ($0,45 \pm 0,25$ ml/min, $p < 0,05$) (Kho et al, 1999). Ook de kauwgestimuleerde speekselsecretiesnelheid lijkt verlaagd bij dialysepatiënten (Bayraktar et al, 2004). Een recent onderzoek naar het directe effect van dialyse op de secretiesnelheid laat echter zien dat de hemodialysebehandeling zelf een stimulerend effect heeft op de speekselsecretie: de speekselsecretie nam toe van $0,30 \pm 0,22$ ml/min direct vóór de dialyse tot $0,41 \pm 0,25$ ml/min direct ná de dialyse (Bots, 2005).

Diverse onderzoekers hebben in de jaren zeventig en tachtig

van de vorige eeuw gesuggereerd dat de speekselklieren mogelijk ten gevolge van de dialysebehandeling blijvende weefsel- en klier schade zouden ondervinden, waardoor de speekselsecretie irreversibel verminderd zou zijn (Rothstein et al, 1969; Epstein, 1980). Uit recent onderzoek komt echter naar voren dat de speekselwaarden normaliseren na niertransplantatie (Bots et al, 2006a). Met andere woorden de schade, als die al is opgetreden, blijkt reversibel.

De biochemische samenstelling van speeksel kan worden beïnvloed door zowel het primaire nierfalen als de nierfunctievervangende therapie (Epstein, 1980; Meucci et al, 1998). Meest opvallend is de verhoogde ureumconcentratie in het serum van patiënten met nierfalen. Door het passieve transport van ureum van serum naar speeksel wordt deze stof ook in verhoogde concentraties in het speeksel aangetroffen. Aangezien ureum door bacteriën wordt omgezet tot ammoniak, leidt dit tot een basisch mondmilieu. Hierdoor kunnen speekselzouten gemakkelijker op de gebitselementen neerslaan met tandsteen tot gevolg. Daarnaast kan de gevormde ammoniak een onaangename mondgeur veroorzaken. Tot slot kan de verhoogde concentratie ureum in het serum en speeksel bij kinderen die gedialyseerd worden leiden tot glazuurhypoplasie en verkleuring van de harde weefsels (Chow en Peterson, 1979; Wolff et al, 1985).

Gebitselementen en kaakbot

In de wetenschappelijke literatuur is zowel een toename (Locsey et al, 1986) als een afname (Al-Nowaiser et al, 2003) van de cariësprevalentie gerapporteerd. Er bestaat echter geen bewijs dat patiënten met nierfalen meer cariës zouden ontwikkelen dan controlepatiënten. Mogelijk biedt het uremische speeksel een adequate bescherming tegen zuur- en zoetaanvallen op het gebit.

Bij chronische nierpatiënten is de uitscheiding van parathyroïd hormoon door de bijnierklier verhoogd (secundaire hyperparathyroïdie), waardoor renale osteodystrofie kan ontstaan. Renale osteodystrofie wordt onder andere gekenmerkt door een verhoogde kans op het ontstaan van spontane fracturen en skeletafwijkingen. Om osteodystrofie zoveel mogelijk te voorkomen krijgen patiënten met nierfalen vitamine D en calcium als supplement. Diverse onderzoeken tonen aan dat hemodialysepatiënten frequenter last hebben van vernauwde pulpakamers dan mensen uit een controlegroep (Nasstrom et al, 1985; Galili et al, 1991). De toediening van extra vitamine D zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de daarmee samenhangende hypercalciëmie en pulpavernauwingen (Nikiforuk et al, 1981), waardoor endodontische behandelingen kunnen worden bemoeilijkt.

Renale osteodystrofie kan de groei van de mandibula en maxilla beïnvloeden, waardoor spontane malocclusies kunnen ontstaan en interproximale contacten van gebitselementen kunnen verdwijnen (Michiwaki et al, 1996; Damm et al, 1997).

Naast bovenstaande tandheelkundige consequenties van dialyseren rapporteren hemodialysepatiënten zelf ook regelmatig een vieze mondgeur, smaakveranderingen, xerostomie en kaakgewrichtsklachten (Bots et al, 2006b). Over de prevalentie van mondgezondheidsproblemen bij peritoneale dialysepatiënten is weinig bekend. Gezien het geleidelijke, continue verloop van een peritoneale dialyse mag verondersteld worden dat mondgezondheidsproblemen in deze groep minder manifest zijn dan bij hemodialysepatiënten.



Afb. 1. Gingivahyperplasie gerelateerd aan het gebruik van ciclosporine.

Consequenties voor tandheelkundige behandeling

Bij dialysepatiënten ligt de nadruk van de tandheelkundige zorg op het bereiken van een optimale mondhygiëne en het elimineren van eventuele orale infectiebronnen. In principe bestaan geen contra-indicaties voor routinematige tandheelkundige verrichtingen. Aangezien lokale anesthetica van het amidetype (zoals lidocaïne en articaïne) gedeeltelijk via de nieren worden uitgescheiden, dient men per sessie niet meer dan 25 tot 50% van de maximaal toegestane dosering van het betreffende anestheticum toe te passen (Brand en Fennis, 2006). Ook sommige antibiotica worden in belangrijke mate door de nier geklaard. Tandheelkundige toepassing van antibiotica dient dan ook alleen in overleg met de behandelend arts plaats te vinden.

De optimale dag om te behandelen is meestal op de dag na een dialysebehandeling. Vanwege de verhoogde bloedingneiging kan het na een extractie noodzakelijk zijn aanvullende hemostatische maatregelen te nemen, zoals hechten en tamponnade. Als een bloeding toch aanhoudt, kan door de behandelend arts hemostase worden bereikt door toediening van DDAVP en/of cryoprecipitaat (Hilbrands et al, 2001).

Bij patiënten die in aanmerking komen voor een niertransplantatie moeten vooraf alle dentogene foci en gebitselementen met een twijfelachtige vitaliteit worden verwijderd. Vanwege de immunosuppressieve therapie lopen patiënten met een niertransplantaat levenslang een verhoogde kans op het ontwikkelen van orale infecties. Orale infecties na niertransplantatie dienen daarom agressief te worden behandeld. Ook orale candidiasis treedt frequent op en kan worden behandeld met antimycotica, zoals nystatine of miconazol.

Ten gevolge van het gebruik van ciclosporine kan gingivahyperplasie optreden, vooral op het vestibulaire deel van de gingiva (afb. 1). Een optimale mondhygiëne kan het ontwikkelen van gingivahyperplasie veelal afremmen of verminderen (Thomason et al, 1993). Het immunosuppressivum tacrolimus, dat ook bij niertransplantatiepatiënten wordt toegepast, leidt niet tot gingivahyperplasie.

Slotbeschouwing

Nierfalen heeft effecten op de mondgezondheid. In de literatuur wordt een verhoogde prevalentie van mondgeur, een veranderde secretiesnelheid, xerostomie en een verminderde aandacht voor de mondgezondheid gerapporteerd. De exacte rol van chro-

nisch nierfalen op de mondgezondheid is echter moeilijk vast te stellen, omdat tegenstrijdige mondgezondheidsbevindingen in de literatuur worden gerapporteerd.

Een toegenomen ureumconcentratie, geassocieerd met een verhoogde speeksel-pH, een toename van tandsteenvorming en remineralisatie zijn karakteristieke bevindingen bij patiënten met chronisch nierfalen. Het netto effect van deze invloeden kan positief of negatief uitvallen voor de mondgezondheid. Zo biedt een toegenomen speeksel-pH de gebitselementen bescherming tegen zuuraanvallen van zowel bacteriële als niet bacteriële oorsprong (bijvoorbeeld maagzuur).

Dagelijkse thuisdialyse wordt bij steeds meer hemodialysepatiënten toegepast en zou een bijdrage kunnen leveren aan een vermindering van de monddroogte. Voor het verlichten van monddroogte en dorstgevoel bij hemodialysepatiënten kunnen zowel kauwgom als kunstspekkel (mondspray) worden gebruikt, waardoor het houden van een vochtbeperkend dieet dragelijker en vergemakkelijkt wordt (Bots et al, 2005a; Bots et al, 2005b). De meerderheid van de hemodialysepatiënten beschouwt het gebruik van kauwgom als het meest effectieve middel tegen dorst en droogte. Dit houdt in dat bij deze patiënten de speekselklieren nog goed reageren op een kauwstimulus. Oudere patiënten geven eerder de voorkeur aan het gebruik van kunstspekkel.

Tot slot is het van belang de mond van dialysepatiënten ontstekingsvrij te houden in verband met het slagen van een eventuele niertransplantatie. De effecten van peritoneale dialyse op de mondgezondheid lijken minder uitgesproken dan die van hemodialyse. Na een niertransplantatie is blijvende aandacht voor de mondhygiëne van belang om de kans op gingivale overgroei door het gebruik van immunosuppressiva zoveel mogelijk te voorkomen en indien nodig te verminderen.

Literatuur

- ▶ Al-Nowaiser A, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 39-45.
- ▶ Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, et al. Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 210-214.
- ▶ Been V, Engel D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *J Periodontol* 1982; 53: 245-248.
- ▶ Bots CP. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. In: Bots CP. *End stage renal disease: the oral component*. Amsterdam: Vrije Universiteit, 2005. Academisch proefschrift.
- ▶ Bots CP, Brand HS, Veerman EC, et al. Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney Int* 2004; 66: 1662-1168.
- ▶ Bots CP, Brand HS, Veerman ECI, et al. Chewing gum and a saliva substitute alleviate thirst and xerostomia in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005a; 20: 578-584.
- ▶ Bots CP, Brand HS, Veerman ECI, et al. The management of xerostomia in patients on hemodialysis: comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliat Med* 2005b; 19: 202-207.
- ▶ Bots CP, Brand HS, Poorterman JHG, et al. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease: a two-year follow-up study. *Br Dent J* 2006a; in druk.
- ▶ Bots CP, Poorterman JHG, Brand HS, et al. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006b; in druk.

- › *Brand HS, Fennis JFM.* Risicopatiënten. In: Baart JA, Brand HS. Lokale anesthesie in de tandheelkunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2006.
- › *Chow MH, Peterson DS.* Dental management for children with chronic renal failure undergoing hemodialysis therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 34-38.
- › *Damm DD, Neville BW, Mckenna S, et al.* Macrognathia of renal osteodystrophy in dialysis patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 83: 489-495.
- › *Epstein SR, Mandel I, Scopp IW.* Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol* 1980; 51: 336-338.
- › *Galili D, Berger E, Kaufman E.* Pulp narrowing in renal end stage and transplanted patients. *J Endod* 1991; 17: 442-443.
- › *Gavalda C, Bagan J, Scully C, et al.* Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis* 1999; 5: 299-302.
- › *Greenberg MS, Cohen G.* Oral infections in immunosuppressed renal transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 879-885.
- › *Guccion JG, Redman RS, Winne CE.* Hemodialysis-associated amyloidosis presenting as lingual nodules. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 618-623.
- › *Hilbrands LB, Huysmans FTHM, Brand HS.* Aandoeningen van nieren en urinewegen. In: Algemene ziekteleer voor tandartsen. Brand HS, Diermen DE van, Makkes P (red.). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.
- › *Jaffe EC, Chantler C, Carter JE.* Dental findings in chronic renal failure. *Br Dent J* 1986; 160: 18-20.
- › *Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK.* Oral manifestations and salivary flow rate, pH and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999; 88: 316-319.
- › *Locsey L, Alberth M, Mauks G.* Dental management of chronic haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1986; 18: 211-213.
- › *Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, Sezer H.* Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 648-652.
- › *Matsuo K, Nakamoto M, Yasunaga C, et al.* Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 832-838.
- › *Meucci E, Littarru C, Deli G, et al.* Antioxidant status and dialysis: plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radic Res* 1998; 29: 367-376.
- › *Michiwaki Y, Michi K, Yamaguchi A.* Marked enlargement of the jaws in secondary hyperparathyroidism-a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 54-56.
- › *Nasstrom K, Forsberg B, Petersson A, Westesson PL.* Narrowing of the dental pulp chamber in patients with renal diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 242-246.
- › *Naugle K, Darby ML, Bauman DB, et al.* The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 197-205.
- › *Nikiforuk G, Fraser D, Pyton HG, Mckendry JB.* Calcific bridging of dental pulp caused by iatrogenic hypercalcemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 317-319.
- › *Rahman Mm, Caglayan F, Rahman B.* Periodontal health parameters in patients with chronic renal failure and renal transplants receiving immunosuppressive therapy. *J Nihon Univ School Dent* 1992; 34: 265-272.
- › *Rothstein D, Yudis M, Shaw A, Onesti G.* Massive neck swelling secondary to uremic submaxillary gland involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 333-336.
- › *Thomason JM, Seymour RA, Rice N.* The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 37-40.
- › *Tollefsen T, Johansen JR.* The periodontal status of prospective and renal transplant patients. Comparison with systemically healthy subjects. *J Periodontol Res* 1985; 20: 220-226.
- › *Tollefsen T, Saltvedt E, Koppang HS.* The effect of immunosuppressive agents on periodontal disease in man. *J Periodontol Res* 1978; 13: 240-250.
- › *Wolff A, Stark H, Sarnat H, et al.* The dental status of children with chronic renal failure. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 127-132.

Summary

Oral health in patients with chronic renal failure

In the Netherlands the incidence of chronic renal failure is approximately 1 in 10.000. In this review the causes of chronic renal failure and the medical treatment using hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation, are discussed. Moreover, an overview of the oral manifestations of chronic renal failure and the implications for dental treatment is given.

Bron

Uit 'de afdeling Mondziekten/Kaakchirurgie en 'de afdeling Tandheelkundige Basiswetenschappen, sectie Orale Biochemie, van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Datum van acceptatie: 16 december 2005

Adres: dr. C.P. Bots, ACTA, Louwesweg 1, 1066 EA Amsterdam

c.bots@vumc.nl