

Jaargang 10  
Nummer 1  
Maart 2004

Tijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

# MAGMA

## RICHTLIJNEN Goed voor de maag

*Bewaardossier voor de huisarts*



O N S  
B I N N E N  
S T E  
B U I T E N



MAGMA is een uitgave van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en andere MDL-geïnteresseerde specialisten; medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. De uitgave van MAGMA wordt mogelijk gemaakt door ALTANA Pharma bv. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

#### REDACTIE

Chris Mulder  
Wim Hameeteman  
Marleen Groeneveld  
Joep Bartelsman  
Harry Janssen  
Ad Masclee  
Marten Otten

#### EINDREDACTIE

Frans van den Mosselaar

#### REDACTIEADRES

Prof. dr. Chris J.J. Mulder  
VU medisch centrum  
Postbus 7057  
1007 MB AMSTERDAM  
Fax: (020) 444 05 54  
E-mail: [cjmulder@vumc.nl](mailto:cjmulder@vumc.nl)

#### ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en vragen:  
ALTANA Pharma bv  
Postbus 31  
2130 AA HOOFFDORP  
E-mail: [info@altanapharma.nl](mailto:info@altanapharma.nl)

#### VORMGEVING

M.Art, Haarlem  
grafische vormgeving

#### DRUK

Drukkerij Koopmans  
Zwanenburg

ISSN: 1384-5012

#### MAGMA

Magma is, volgens Van Dale, 'de gesmolten massa van silicaten en oxiden in het binnenste der aarde'. Het staat als naam van dit tijdschrift voor het binnenste van de mens én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

Coverfoto: Chris Hoefsmit,  
Haarlem

## MAGMA: special voor de huisarts

In juli vorig jaar verscheen de CBO-richtlijn 'NSAID-gebruik en preventie van maagschade'. In november volgden de herziene versie van de NHG-standaard Maagklachten uit 1996 en de Landelijke Transmurale Afspraak Maagklachten. In maart/april zal de CBO-richtlijn Maagklachten uitkomen. In deze speciale editie van MAGMA vindt u antwoord op vragen over de richtlijnen en de standaard die van belang zijn voor de huisartsenpraktijk.

Wilt u eerdere edities van MAGMA bekijken? U kunt MAGMA 2003 (thema's: farmacotherapie, obesitas, pancreas en dikkedarmkanker) downloaden van [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl). Klik op Info en vervolgens (rechts) op MAGMA.

## N I E U W S

### Eerste centrum dit jaar in Amsterdam

## Vroege diagnostiek op basis van persoonlijk risicoprofiel

In Amsterdam wordt dit jaar het eerste centrum voor screening op een aantal vormen van kanker en de belangrijkste vaatziekten gevestigd. Het centrum wordt opgezet door het NDDO Institute for Prevention and Early Diagnostics (NIPED) in samenwerking met onder andere het kankercentrum van het VU Medisch Centrum.

NIPED heeft een geïntegreerde systematiek voor vroegdiagnostiek op basis van persoonlijke risicoprofielen ontwikkeld. Screening op dikkedarmkanker is een belangrijk aandachtspunt. Naast bestaande methodes zullen ook nieuwe veelbelovende screeningstechnieken worden ingezet en onderzocht. Daarnaast beoogt NIPED een professionele brug te slaan tussen de reguliere, symptomatische geneeskunde en health management- en andere

organisaties die een rol (kunnen) spelen bij preventie van ernstige aandoeningen. NIPED streeft naar een landelijk netwerk van speciaal voor dit doel ingerichte patiëntvriendelijke centra in een niet-klinische setting. NIPED is een initiatief van NDDO, Institute for Oncology Drug Development. NDDO is in 1984 opgericht door professor H.M. Pinedo en is een internationaal werkende organisatie voor de ontwikkeling van nieuwe antikankertherapieën, tot heden voornamelijk nieuwe geneesmiddelen. De organisatie bestaat uit een Research Foundation ([www.nddo.org](http://www.nddo.org)) voor onderzoek en congresactiviteiten en uit een onderneming ([www.nddo.com](http://www.nddo.com)) voor samenwerkingsprojecten met de internationale farmaceutische industrie en meer dan 150 ziekenhuizen in Europa en de Verenigde Staten.

## Bijdragen welkom

De redactie van MAGMA stelt bijzonder veel prijs op bijdragen van een ieder die geïnteresseerd is in maag-darm-leverziekten. Zowel wetenschappelijke artikelen als casuïstische beschouwingen zijn welkom. Ook voor tips en suggesties voor te behandelen onderwerpen houdt de redactie zich aanbevolen. Wij nodigen u graag uit uw bijdrage te sturen naar het redactieadres (zie colofon).

Correspondenten Academische centra: Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Joep Bartelsman; VU medisch centrum, Elly Klinkenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Academisch Ziekenhuis Groningen, Bram Limburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Bas Oldenburg; Leids Universitair Medisch Centrum, Cock Lamers.

# Meer, veel meer MDL-artsen nodig in 2015

Na vele maanden voorbereiding is zojuist het NIVEL-rapport 'Behoefteraming MDL-artsen 2003-2015' gepubliceerd. Wanneer u dit leest, heeft de ledenvergadering al over dit stuk vergaderd. De voorbereiding heeft maanden geduurd omdat het NIVEL terecht probeert uit te gaan van gegevens en niet van vage suggesties. Voor een vak dat in de laatste tien jaar zo'n enorme groei heeft doorgemaakt als het onze, is dat lastig. Daarbij komt nog dat er een aantal moeilijk voorspelbare problemen op ons afkomen. Jazeker, darmkankerscreening komt eraan... maar hoe dat gaat gebeuren, is nu nog een vraag. Dat het zal leiden tot een toename van coloscopisch onderzoek is een feit, maar de variaties in de mogelijke aantallen zijn enorm. Kortom, veel onzekerheden maar nu toch een goed rapport, dat zo veel mogelijk gestoeld is op feiten en duidelijke trends.

In het NIVEL-rapport worden drie scenario's beschreven. Het eerste is het zogenaamde 'diverse factoren'-scenario, het tweede het 'aandeel'-scenario en het derde scenario is het 'verhouding'-scenario. Alle drie de scenario's worden hieronder kort toegelicht. Wanneer we naar 'diverse factoren' kijken, is er onder andere de vergrijzing. Uit berekeningen blijkt dat wij, vergeleken met het huidige aantal patiënten, in 2015 dertien procent meer patiënten kunnen verwachten. Ook de toename van het aantal vrouwen in onze beroepsgroep en het feit dat vrouwen vaker in deeltijd werken dan mannen, levert een verhoging van het benodigde aantal MDL-artsen op. Een ander gegeven is de huidige onvervulde vraag, die conservatief op tien procent is geschat. Ook voor deze vacatures moeten we MDL-artsen opleiden. Poliklinische consulten zullen naar alle waarschijnlijkheid meer tijd gaan kosten en wel – geschat – ongeveer dertien procent. Wanneer we met deze vier factoren rekenen, komen we aan een gewenst aantal in 2015 van 246 MDL-artsen.

En dan het 'aandeel'-scenario. Op dit moment worden ongeveer 200.000 van de 350.000 scopieën per jaar door MDL-artsen verricht. Echter, hierin is duidelijk beweging. De verwachting is dat het overgrote deel van alle scopieën in de toekomst door MDL-artsen zal worden verricht. Wanneer we – voorzichtig rekenend – uitgaan van 80%, dan zal het

aantal MDL-artsen in 2015 maar liefst 315 moeten bedragen. Bij 100% gaat dat aantal verder omhoog naar 397 MDL-artsen. Het benodigde aantal arts-assistenten dat per jaar zal moeten instromen, loopt hierbij op van 17,5 naar 27,5 per jaar.

En dan het 'verhouding'-scenario. Hierbij gaat het om de verhouding van MDL-artsen en internisten. In 2003 waren er 190 MDL-artsen in Nederland en maar liefst 1600 internisten. Toch zien we die verhouding snel veranderen en in vele grotere klinieken is er al een verhouding van één MDL-arts op vier tot vijf internisten. Voorzichtig rekenend (één op zes) ontstaat er een behoefte aan

316 MDL-artsen. Bij een verhouding van één op vier loopt dit aantal op naar maar liefst 479 MDL-artsen in 2015. Bij bovengenoemde verhoudingen is er bij één op zes een instroom van 17,4 arts-assistenten per jaar noodzakelijk, bij één op vier praten we over een jaarlijkse instroom van 37,8. Bij de laatste twee scenario's zijn de effecten van vergrijzing en toenemende deeltijdarbeid niet meegenomen. Wanneer ook die doorzeten, zal de benodigde instroom nog aanmerkelijk hoger komen te liggen.

Samenvattend is het bestuur van mening dat er een goed en uitstekend onderbouwd rapport tot stand is gekomen. De onzekerheid die altijd aan toekomstvoorspellingen is gebonden, ontbreekt uiteraard niet. Welk scenario uiteindelijk ook gekozen zal worden: er dienen meer arts-assistenten te worden opgeleid in goed onderling overleg tussen academie en periferie. Inmiddels is er een conceptadvies van het Capaciteitsorgaan, waarin voor de MDL-ziekten een duidelijke stijging wordt voorzien. Een en ander is het resultaat van vele uren hard werken en rekenen. Dit soort inspanningen zijn vaak onzichtbaar voor buitenstaanders, maar ik kan u verklappen dat we binnen het bestuur trots zijn op het thans bereikte resultaat. Het doet recht aan de steeds belangrijker wordende plaats van de MDL-arts in de gezondheidszorg en vormt een basis voor verantwoorde toekomstplanning.

Was getekend,  
*Paul Fockens*  
- voorzitter -



In 2004 vieren Joep Bartelsman, Jerry Bergmann, Leopold Engels en Wouter Stuijbergen dat zij 25 jaar werkzaam zijn als MDL-arts.

Erik Wesdorp is 25 jaar werkzaam in Andreas Ziekenhuis in Amsterdam. Annemarie Wensing blijft in Maastricht voor de stafopbouw. Ook Frank Wolters blijft na zijn opleiding voorlopig in Maastricht.

Marc de Brièvre gaat naar Heerlen als vierde MDL-arts. Hij is opgeleid in Maastricht en Eindhoven. Liekele Oostenbrug uit Groningen gaat naar Ede als vierde MDL-arts.

Joost Drent, Dirk de Jong en Geert Wanten blijven in Radboud, waardoor daar nu zes stafleden zijn. Faiq Lall Mohamed gaat naar Doetinchem. Hoorn en Amstelveen praten met kandidaten.

Van de mensen die zich in 2004 registreren als MDL-arts, zoeken er zes nog naar een baan. Vier afstuderende MDL-artsen zoeken zeer actief in de Amsterdamse regio.

In 2005 zullen vijftien MDL-artsen hun opleiding voltooien. Van hen zijn er hooguit tien of elf beschikbaar voor de algemene praktijk. Kortom: de instroom van 2006 zal pas enige verlichting brengen van het vacatureleed.

C.M.

# NHG-Standaard Maagklachten

SAMENVATTING VAN DE NHG-  
STANDAARD MAAGKLACHTEN,  
RICHTLIJNEN VOOR DE DIAGNOSTIEK  
EN BEHANDELING VAN MAAGKLACHTEN  
BIJ VOLWASSENEN

**D**riekwart van alle patiënten die de huisarts behandelt voor maagklachten, heeft na een jaar geen of nog maar weinig last. De huisarts kan volstaan met goede voorlichting over de invloed van eet- en leefgewoonten, het stoppen met NSAID's of vervangen door paracetamol. Bij veel patiënten nemen de klachten af door het voorschrijven van antacida of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Protonpompremmers zijn in deze fase door het weinig specifieke karakter van de klachten niet effectiever.

## VERWIJZING

Bij iedere patiënt met maagklachten moet de huisarts nagaan of er een reden is voor direct endoscopisch onderzoek of verwijzing naar een specialist. Dat is het geval als zich alarmsymptomen voordoen, zoals haematemesis, melaena en maagklachten in combinatie met aanhoudend braken, passagestoornissen, ongewild gewichtsverlies of anemie. Of bij een diagnostiek die hij niet zelf kan uitvoeren, zoals 24-uurs pH-meting of een motiliteitsonderzoek.

Als na de eerste behandeling de klachten na twee of drie maanden niet over zijn of regelmatig terugkeren, moet de huisarts de refluxklachten (zuurbranden en regurgitatie) van de overige klachten onderscheiden.

Bij typische refluxklachten is de volgende stap het bij wijze van proef voorschrijven van protonpompremmers.

Wijzen de symptomen niet op refluxklachten of is er sprake van een verhoogd risico op ulcus, dan is de volgende stap het testen op *Helicobacter pylori*. Er is sprake van een verhoogd risico als de patiënt eerder ulcus heeft gehad, man is, ouder is dan 55 jaar, rookt of hongerpijn heeft.

Endoscopie komt in het vervolg aan de orde als de arts of patiënt zekerheid wenst over de diagnose, bij (oudere) patiënten die niet reageren op de proefbehandeling met een protonpompremmer of als bij een *Helicobacter pylori*-behandeling de klachten niet afnemen.

## NSAID

De NHG-standaard noemt het gebruik van NSAID's als expliciete risicofactor. Zeker bij oudere patiënten en patiënten met ulcuslijden of ulcuscomplicaties in de voorgeschiedenis, is sprake van een sterk verhoogd risico op complicaties als een perforatie of een bloeding. De standaard adviseert daarom NSAID's zo veel mogelijk te vermijden en te vervangen door paracetamol. Als het toch nodig is NSAID's voor te schrijven, dan wordt een combinatie met een protonpompremmer of misoprostol aanbevolen. Bij grote bezwaren tegen het gebruik van meerdere medicijnen kan een COX-2-selectieve NSAID worden overwogen.

## FUNCTIONELE KLACHTEN

Als de endoscopie geen of klinisch minder relevante aandoeningen aan het licht brengt en de patiënt ook geen refluxklachten heeft, dan is er sprake van functionele maagklachten. Bij 50 tot 90% van de patiënten zullen die klachten aanhouden. De moeilijke boodschap is dat zij een chronisch karakter hebben en niet vatbaar zijn voor behandeling. De arts moet volstaan met voorlichting over eetgedrag en levensstijl, die invloed hebben op maagklachten. In deze situatie doet hij er goed aan met zuurremmers te stoppen, eventueel in combinatie met antacida, of die naar behoefte te laten gebruiken.



## LTA-standaard Maagklachten

Bij aanhoudende maagklachten komt de huisarts voor drie keuzes te staan: een symptomatische (proef)behandeling met een protonpompremmer, een *Helicobacter pylori*-test en een endoscopisch onderzoek. De keuze wordt bepaald door het risicoprofiel van de patiënt.

Voor uitvoeren van de primaire *H. pylori*-diagnostiek bestaan vier mogelijkheden: endoscopie, ureumademtests, fecestests (onder laboratoriumcondities) en serologische ELISA-tests. De ureumademtests hebben de beste testeigenschappen, maar zijn evenals de fecestests niet overal beschikbaar. De huisarts schakelt een specialist in voor het verrichten van een endoscopisch onderzoek of controle-endoscopie bij een ulcus ventriculi of een ernstige refluxoesofagitis en bij alarmsymptomen. De huisarts heeft in principe een open toegang tot de endoscopiefaciliteiten en de ureumademtest voor *H. pylori*-diagnostiek. Het verdient de voorkeur in een regio-

nale transmurale afspraak vast te leggen welke test voor primaire *H. pylori*-diagnostiek en voor eradicatiecontrole moeten worden gehanteerd en welke eradicatieschema's gelden.

Wachttijd kan een knelpunt zijn voor een goede transmurale samenwerking. Volgens de LTA-richtlijn mag de wachttijd voor endoscopie maximaal twee weken bedragen.

De verantwoordelijkheid voor het vervolgbeleid ligt bij de arts die de endoscopie aanvraagt en niet bij degenen die het onderzoek uitvoert. De uitvoerend specialist kan de huisarts natuurlijk wel adviseren. Omdat het advies niet altijd hoeft te stroken met de inzichten van de huisarts, moet de specialist zijn advies niet bespreken met de patiënt, maar opnemen in het onderzoeksverslag. De huisarts is derhalve verantwoordelijk voor de voorlichting aan de patiënt over de noodzaak van een controle-endoscopie bij het vaststellen van ulcus ventriculi.

## Feiten en cijfers over maagklachten

Maagklachten: niet-acute klachten van pijn in de bovenbuik of zuurbranden, eventueel in combinatie met misselijkheid, een opgeblazen gevoel en een snelle verzadiging. De klachten vinden hun oorsprong in de distale slokdarm, de maag of het duodenum.

Eén op de vier patiënten raadpleegt zijn huisarts over maagklachten. De jaarlijkse incidentie op zijn spreekuur bedraagt 30 per 1000 patiënten. Maagpijn is bij 25 van de 1000 patiënten de reden voor het consult, zuurbranden bij zeven en misselijkheid bij veertien patiënten. De huisarts verwijst 5-15% van deze patiënten in eerste instantie voor een gastroscopie; 25% wordt direct doorverwezen naar de MDL-arts of internist.

Maagklachten maken zo 3% uit van alle consulten in de eerste lijn en ongeveer 30% van die van de MDL-arts.

Lange tijd kwam de ulcusziekte het meest voor: 20-30% van de maagklachten was hieraan toe te schrijven. Dit percentage daalt vooral door de behandelingsmogelijkheden van de *Helicobacter pylori*. Daar staat tegenover dat door de vergrijzing van de bevolking en het toenemende gebruik van NSAID's de ulcus ventriculi vaker voorkomt.

Er is sprake van een stijging van de refluxziekte. Het slokdarmcarcinoom neemt toe en maagcarcinomen nemen af. Bij 20-25% van de patiënten wordt de diagnose refluxziekte gesteld, 5% heeft een ulcus pepticum, bij 2-4% worden galstenen gevonden en bij minder dan 1% een maligniteit. De kansen daarop nemen toe vanaf 55 jaar.

Bij 60-70% van de patiënten is sprake van functionele maagklachten.

Van alle patiënten die met maagklachten op het spreekuur van de huisarts komen, ondergaat 20-30% endoscopisch onderzoek. Bij 30-50% van de endoscopisch onderzochte patiënten wordt een verklaring van de klachten gevonden.

Maagklachten hebben grote sociaal-economische gevolgen: de farmacotherapie was in 2001 goed voor 13% van het geneesmiddelenbudget in Nederland. Wat neerkomt op een bedrag van ongeveer 400 miljoen euro.

Met de opkomst van de potente protonpompremmers en de uitbreiding van het indicatiegebied daarvoor zijn de kosten voor maagmedicatie de laatste vijf jaar met 39% gestegen.

# *Helicobacter pylori*-richtlijnen in de praktijk

In 1996 verscheen de eerste Europese richtlijn over het management van de *Helicobacter pylori*-infectie (1). Deze 'Maastricht guidelines' hebben een grote impact gehad. Nieuwe gegevens maakten het noodzakelijk de richtlijn aan te passen. In 2000 vond, wederom in Maastricht, de tweede Europese *Helicobacter*-consensusbijeenkomst plaats. Afgevaardigden van de nationale gastro-enterologische verenigingen en huisartsen uit heel Europa waren aanwezig. Er was een sterke Nederlandse delegatie: Wink de Boer, Wim Hameeteman, Ernst Kuipers, Erik Rauws, Reinhold Stockbrugger, Guido Tytgat en Niek de Wit. Zij moesten ervoor zorgen dat de richtlijn nadien in Nederland uitgedragen zou worden. De consensustekst is in 2002 gepubliceerd (2). Inmiddels – in 2004 – loont het de moeite te kijken of de adviezen in de praktijk hun intrede hebben gedaan.

## DYSPEPSIEMANAGEMENT

Maagklachten komen veel voor en de huisarts heeft veel behandelopties. Maar wat is voor de huisarts nu de beste optie? Een medicament voorschrijven? Een scopie laten doen? Een niet-invasieve *Helicobacter*-test aanvragen? Of de patiënt verwijzen? Wat levert de meeste gezondheidswinst op en welke benadering is het meest kosteneffectief?

De Maastricht-consensus zei hierover: *A 'test & treat'-approach is recommended in adult patients under the age of 45 years (the age cut-off may vary locally) presenting in primary care with persistent dyspepsia, having excluded those with predominantly GERD symptoms, NSAID users and those with alarm symptoms. Diagnosis of infection should be by urea breath test or stool antigen test.*

In 2000 was dit nog een gedurfd advies. Inmiddels zijn er vele trials gedaan in eerstelijns-populaties, waarbij de 'test & treat'-benadering qua gezondheidswinst niet onderdeed voor een scopie. Met deze strategie zijn, voor eenzelfde resultaat, minder scopieën nodig. Hierdoor wordt

geld bespaard en kan de vrijvallende scopiecapaciteit elders worden ingezet. Inmiddels zijn er ook al studies die laten zien dat de 'test & treat'-strategie niet alleen goedkoper is, maar ook een betere langetermijnsymptoomverlichting geeft dan een protonpompremmer. Het is daarom niet verwonderlijk dat de 'test & treat'-strategie ook in de NHG-Standaard Maagklachten van november 2003 (3) een plaats heeft gekregen. Hierdoor is de Maastrichtse tekst op de Nederlandse situatie van toepassing: er wordt geadviseerd om bij een eerste presentatie van dyspepsie te kiezen voor leefregels, antacida of H<sub>2</sub>-receptorblokkers. Bij alarmsymptomen wordt direct een scopie geadviseerd. Als er persisterende of recidiverende klachten bestaan, dan heeft men een keuzemogelijkheid uit drie strategieën. Bij de oudere patiënt (meestal >55 jaar) – of wanneer er behoefte bestaat aan diagnostische zekerheid – wordt geadviseerd voor een scopie te kiezen. Het vervolgbeleid hangt dan af van de bevindingen. Bij een patiënt met refluxklachten wordt proefbehandeling met een protonpompremmer geadviseerd. Als de patiënt hier goed op reageert, kan dit langdurig, op geleide van de klachten, worden gecontinueerd. Bij alle andere patiënten wordt een niet-invasieve *Helicobacter*-test geadviseerd. *Helicobacter*-positieve patiënten krijgen dan vervolgens een eradicatortherapie, *Helicobacter*-negatieve patiënten een protonpompremmer. Waar Maastricht alleen de ureumademtest en de fecestest voor diagnostiek adviseerde, adviseert de NHG-Standaard daarnaast ook ELISA-serologie als derde optie. Dit komt omdat in Nederland *Helicobacter*-serologie op een groot aantal plaatsen is gevalideerd.

## HELICOBACTER PYLORI EN REFLUXZIEKTE

Refluxziekte was een hot topic tijdens de Maastrichtse bijeenkomst. Uiteindelijk werd geconcludeerd: *There was consensus that the eradication of H. pylori is not associated with the development*

*of gastro-esophageal reflux disease in most cases and does not exacerbate existing gastro-esophageal reflux disease.*

Inmiddels zijn we weer enige jaren en vele studies verder. De conclusies van 'Maastricht' over de relatie met refluxziekte staan nog steeds overeind. We weten nu uit studies dat, als is vastgesteld dat een dyspeptische patiënt geïnfecteerd is met *Helicobacter pylori*, eradicator goedkoper is en een betere klachtenreductie geeft dan het voorschrijven van een protonpompremmer. En dat er, hoewel dit argument nog steeds af en toe opduikt, geen angst hoeft te bestaan dat eradicator vervolgens leidt tot het ontstaan van refluxziekte.

Een minder harde conclusie vanuit Maastricht handelde over het nut van eradicator bij chronisch zuurremmergebruik. Deze uitspraak kreeg het label 'advisable': *H. pylori should be eradicated in patients requiring long-term profound acid suppression.* Dit advies is niet overgenomen door de NHG-Standaard Maagklachten, sterker nog, het hele argument wordt niet eens genoemd. Dat is jammer.

Indien aan *Helicobacter*-negatieve patiënten gedurende vele jaren een protonpompremmer wordt voorgeschreven, verandert er niets aan de maagmucosa. Bij een *Helicobacter*-positieve patiënt echter ontstaat bij jarenlang voorschrijven van protonpompremmers primair een corpus gastritis, welke later kan overgaan in een atrofische gastritis. Deze beide iatrogen ontstane typen gastritis zijn epidemiologisch geassocieerd met het ontstaan van maagcarcinoom en ongewenst. Door eradicator kan dit waarschijnlijk worden voorkomen.

Velen vinden het daarom essentieel om bij patiënten die langdurig protonpompremmers (gaan) gebruiken, eenmalig vast te leggen of er een *Helicobacter*-infectie aanwezig is en zo ja, deze dan te behandelen. Dit standpunt heeft verre gaande consequenties. Immers, de arts dient in dit geval bij alle patiënten met refluxziekte ook naar *Helicobacter*-infectie te kijken. Dat betekent: altijd

biopteren op de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* bij een endoscopische diagnose van reflux oesofagitis. Maar het betekent ook dat patiënten met zuurbranden het 'test & treat'-protocol moeten doorlopen om eenmalig – in het begin van de behandeling – vast te leggen dat ze niet geïnfecteerd zijn.

Als een arts zich daarentegen geen zorgen maakt over het langdurig voorschrijven van protonpompremmers aan met *Helicobacter*-geïnfecteerde patiënten, dan kan natuurlijk direct – zoals de NHG-Standaard momenteel adviseert – voor de protonpompremmer worden gekozen. Het moge duidelijk zijn uit bovengenoemde bespiegeling dat hier een groot gat gaapt tussen de adviezen van Maastricht en de nieuwste Nederlandse richtlijn.

### BEHANDELING VAN *HELICOBACTER PYLORI*

Maastricht schrijft hierover: *Treatment should be thought of as a package which considers first- and second-line eradication therapies together. First line therapy should be with triple therapy using a proton pump inhibitor or ranitidine bismuth citrate, combined with clarithromycin and amoxicilline or metronidazole. Second-line therapy should use quadruple therapy with a proton pump inhibitor, bismuth, metronidazole and tetracycline. Where bismuth is not available second-line therapy should be with proton pump inhibitor based triple therapy. If second-line quadruple therapy fails in primary care, patients should be referred to a specialist.*

De NHG-Standaard volgt hierin vrijwel volledig de Maastricht-adviezen. In Nederland komt clarithromycine-resistentie nauwelijks voor en wordt daarom primair gekozen voor een één-weekse therapie met een protonpompremmer (2x daags standaarddosering), amoxicilline (2x daags 1000 mg) en clarithromycine (2x daags 500 mg). Deze combinatie is als standaardverpakking in Nederland op de markt onder de merknaam PantoPAC®. Ranitidine-bismuthcitraat (Pylorid®) is in Nederland niet meer verkrijgbaar. De quadruple therapie wordt ook in de NHG-Standaard als tweedelijns therapie geadviseerd, maar problemen met de levering van bismuth (De-Nol®) maken dat deze therapie momenteel (tijdelijk?) niet kan worden voorgeschreven. Een tiendaagse triple therapie met een protonpompremmer (2 à 3x daags), amoxicilline (3x daags 750 mg) en metronidazol (3x daags 500 mg) kan tijdelijk als alternatieve back-up therapie dienen.

### CONTROLE NA ERADICATIE-BEHANDELING: JA OF NEE?

De Maastricht-consensus adviseert bij patiënten, met of zonder klachten, na een eradicator therapie een test te doen om te kijken of de infectie

inderdaad is genezen. Klachten blijken, zeker bij een dyspeptische populatie, geen goede voorspeller voor eradicatiesucces. Patiënten willen graag weten of ze de bacterie kwijt zijn.

Eradicatiepercentages in real life zijn beduidend lager dan in studieverband en middels een diagnostische test kan bepaald worden aan wie nog een tweedelijns therapie moet worden voorgeschreven. Maastricht adviseert dit te doen middels endoscopie als er een goede reden is om de scopie te herhalen, bijvoorbeeld bij patiënten met een ulcus ventriculi, en middels een uremademtest bij alle anderen. De fecestest kan een alternatief zijn als de superieure ademtest niet beschikbaar is.

De NHG-Standaard adviseert alleen te testen op eradicatiesucces bij aanhoudende klachten en adviseert hiervoor de uremademtest. Een probleem is wel dat huisartsen slechts op enkele plaatsen in Nederland toegang hebben tot de testen die nu in de officiële richtlijnen worden geadviseerd. Er zal door ziekenhuizen, huisartsenlaboratoria en kostenverzekeraars nog moeten worden geïnvesteerd om alle huisartsen daadwerkelijk toegang te geven tot de geadviseerde testen.

### CONCLUSIE

De Maastricht-richtlijn was gedurfd en op sommige punten controversieel. De consensus was deels meer gebaseerd op *expert opinion* dan

*evidence based*. De richtlijn gaf echter veel houvast en bevatte heldere en duidelijke adviezen. Keuzes werden niet uit de weg gegaan.

Nu, drie jaar later, kunnen we zien dat de meeste standpunten en adviezen van destijds juist waren: ook in 2004 is de tekst actueel.

Onze nationale richtlijnen, waaronder de NHG-standaarden, zijn behoudender: alleen daar waar harde data (en dus consensus) aanwezig is, wordt een krachtig advies geformuleerd. Voor veel zaken is er echter (nog) geen of onvoldoende *evidence* beschikbaar. Er blijven zo lacunes in het beleid, met name op de controversiële onderwerpen, waarover geen 'harde' keuze mogelijk is en waarover geen definitief standpunt kan worden ingenomen. De individuele arts kan zich over een aantal van dit soort controversiële onderwerpen toch een mening vormen en zijn beleid daar verder op baseren. De Maastricht-richtlijn en de nieuwe NHG-Standaard Maagklachten hebben veel overeenkomsten, maar ook nog steeds veel verschillen. Artsen kunnen zelf oordelen waar zij de Europese richtlijn en waar zij de nationale richtlijn willen volgen.

Wink de Boer, MDL-arts  
Ziekenhuis Bernhoven, locatie Oss

Referenties bij dit artikel kunt u vinden op: [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl).



# CBO-richtlijn NSAID

ONLANGS IS EEN MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN VAN DE CBO OVER HET ONDERWERP NSAID-GASTROPATHIE VERSCHENEN, MET MEDEWERKING VAN ONDER ANDERE REUMATOLOGEN, EEN MDL-ARTS EN HUISARTSEN. EERST ZAL DE INHOUD VAN DEZE CBO-RICHTLIJN UITEENGEZET WORDEN, DAARNA VOLGT COMMENTAAR OP DE RICHTLIJN.

**H**et belangrijkste voordeel van NSAID's is pijnstilling en een vermindering van ontstekingsactiviteit. Van de bijwerkingen wordt de gastro-intestinale problematiek beschouwd als de belangrijkste, met name vanwege het voorkomen van ulcera en complicaties hiervan, zoals perforaties, obstructies en bloedingen van de maag, vaak afgekort met PUB en POB. Hierbij staat PUB voor Perforaties, symptomatische Ulcera en Bloedingen, en POB voor Perforaties, Obstructies en Bloedingen.

## EFFECTIVITEIT VAN NSAID'S

Een belangrijk criterium bij de keuze van het voor te schrijven NSAID is de effectiviteit van de beschikbare medicamenten, gemeten aan het effect op pijn en ontsteking en de kwaliteit van leven. Uit vrijwel alle onderzoeken blijkt dat er geen verschil is in effectiviteit tussen NSAID's onderling en tussen NSAID's en COXIB's. Daar waar wel verschillen waargenomen zijn, zijn deze te verklaren uit verschil in dosering.

## VERSCHILLEN IN MAAGTOXICITEIT TUSSEN NSAID'S

Een meta-analyse (Henry 1996) maakt aannemelijk dat de conventionele NSAID's onderling verschillen in maagtoxiciteit, vooral afhankelijk van de dosering.

Het pijnstillend effect van NSAID's wordt tweeweggebracht door remming van het enzym COX-2, en de maagschade door remming van het enzym COX-1. Naar aanleiding van deze ontdekking zijn middelen ontwikkeld die selectief het COX-2-enzym remmen, te weten celecoxib en rofecoxib. Inmiddels zijn, na het beschikbaar

komen van de CBO-richtlijn, ook valdecoxib en etoricoxib op de Nederlandse markt gekomen.

Voor rofecoxib is het beste bewijs beschikbaar dat dit middel inderdaad veiliger is dan de klassieke NSAID's (Bombardier 2000). In het VIGOR-onderzoek werd het aantal POB's en PUB's geregistreerd bij in totaal meer dan 8000 patiënten met reumatoïde artritis die hetzij rofecoxib 50 mg/dag, hetzij naproxen 2dd 500 mg/dag gebruikten. Zowel wat betreft het aantal PUB's als het aantal POB's liet rofecoxib een significante reductie (globaal een halvering) zien ten opzichte van naproxen.

In de CLASS-studie, uitgevoerd met patiënten met osteoartrrose, werd een vergelijking gemaakt tussen celecoxib enerzijds en diclofenac en ibuprofen anderzijds (Silverstein 2000). De incidentie van PUB's bedroeg 2,1 % (celecoxib) versus 3,5 % bij de groep die met klassieke NSAID's werd behandeld (relatief risico 0,6: 95 % b.i. 0,4 – 0,9). Na twaalf maanden bleek dit verschil geheel verdwenen te zijn. Een belangrijk verschil is dat bij de VIGOR-studie patiënten die een lage dosis aspirine gebruikten, geëxcludeerd werden uit het onderzoek, dit in tegenstelling tot het CLASS-onderzoek. De winst in gastro-intestinale veiligheid van celecoxib in de CLASS-studie was verdwenen bij de aspirinegebruikers.

Wat betreft nabumeton en meloxicam zijn er minder harde aanwijzingen dat deze middelen veiliger

voor de maag zijn dan conventionele NSAID's: de studies die op dit terrein verricht zijn, gebruiken doseringen die niet equivalent zijn, en hebben geen reductie van complicaties als eindpunt.

## RISICOFACTOREN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN EEN NSAID

Bij het ontstaan van maagschade spelen, naast NSAID-gebruik, diverse risicofactoren een rol. Uit *evidence based medicine*-onderzoek zijn als meest zwaarwegende naar voren gekomen: een ulcus in de voorgeschiedenis, leeftijd boven 70 jaar, en een onbehandelde *H. pylori*-infectie (figuur 1). Opvallend is dat ziekteactiviteit van de RA en gebruik van SSRI's (vanwege remming bloedplaatjesaggregatie) *evidence based*-risicofactoren zijn, die (relatief) zelden in de literatuur genoemd worden. Anderzijds geldt voor factoren zoals geslacht en roken dat deze geen duidelijk verhoogd risico inhouden voor het ontstaan van ulcera, in tegenstelling tot wat vaak wordt verondersteld.

## EFFECTIVITEIT VAN MIDDELEN TER PREVENTIE VAN ERNSTIGE GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN DOOR NSAID'S

Bij gebruik van misoprostol in een dosering van 800 mcg/dag komen significant minder complicaties van ulcera voor (Silverstein 1995). Wel kan worden opgemerkt dat bij deze dosering frequent

Preventieve maatregelen maagschade worden aanbevolen bij:	Preventieve maatregelen dienen overwogen te worden bij:
Voorgeschiedenis met ulcus of ulcuscomplicatie;	Leeftijd 60-70 jaar;
Leeftijd boven 70 jaar;	Orale antistolling/aspirine;
Onbehandelde <i>H. pylori</i> -infectie.	Ernstige reumatoïde artritis;
	Hartfalen, diabetes mellitus;
	Hoge dosis NSAID's;
	Corticosteroiden;
	SSRI's.

Figuur 1. Risicofactoren volgens de CBO-consensus 2003



diarree optreedt als bijwerking. Voor H2-receptorantagonisten kon in standaarddosering wel een effect worden vastgesteld voor wat betreft ulcera duodeni, maar niet voor ulcera ventriculi. In dubbele dosering verminderen deze middelen zowel het risico op ulcera duodeni als op ulcera ventriculi.

Van protonpompremmers (omeprazol) is aangetoond dat er reductie is het dyspepsie, > 10 erosies of endoscopische ulcera, dus niet van ulcus complicatie's (Hawkey 1998, Yeomans 1998). Ook van lansoprazol en pantoprazol is aangetoond dat deze middelen beter werkzaam zijn dan een placebo in het voorkomen van gastro-intestinale bijwerkingen van NSAID's (Graham 2002; Bianchi Porro 2000).

Op de vraag in hoeverre eradicatietherapie voor *H. pylori* bijdraagt aan een vermindering van het risico op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen ten gevolge van NSAID-gebruik, valt op basis van de literatuur op dit moment nog geen eenduidig antwoord te geven.

### HOE MAAGSCHADE DOOR NSAID'S TE VOORKOMEN?

In figuur 1 wordt aangegeven bij welke patiënten preventieve maatregelen worden aanbevolen en bij welke risicofactoren dit wordt overwogen. Daarbij worden twee groepen onderscheiden, te weten patiënten die geen verhoogd risico op maagschade hebben en patiënten die wel een verhoogd risico hierop hebben vanwege de aanwezigheid van één of meerdere van bovengenoemde risicofactoren (figuur 2).

### COMMENTAAR

Er zijn kanttekeningen te maken bij bijvoorbeeld de risicofactoren waarbij profylaxe wordt aanbevolen. Er is discussie over het leeftijds criterium: is 70 jaar niet arbitrair gekozen? Leeftijd is als risicofactor een continue variabele en artsen zijn wellicht goed in staat om flexibel met dit criterium om te gaan en kunnen bij de individuele patiënt goed inschatten of er al dan niet sprake is van een verhoogd risico op gastropathie. Voor wat betreft een infectie met *Helicobacter pylori* en (langdurig) NSAID-gebruik is het nut van eradicatie niet overtuigend bewezen. Over het belang van een ulcus in de voorgeschiedenis voor NSAID-geassocieerde gastropathie bestaat wel eenstemmigheid.

Het tweede aandachtspunt betreft de risicofactoren waarbij profylaxe valt te overwegen. Een belangrijke vraag is bij hoeveel risicofactoren er consequenties moeten worden getrokken voor het te kiezen beleid. Moeten er twee of drie van dergelijke risicofactoren aanwezig zijn? Hier valt

op dit moment weinig over te zeggen, daar er nog geen onderzoek is verricht naar het additieve effect van risicofactoren. De commissie valt hieromtrent dan ook weinig te verwijten.

Bij de patiënten bij wie geen verhoogd risico bestaat op gastropathie door NSAID's, adviseert de CBO-consensus de klassieke NSAID's, omdat hiermee de meeste klinische ervaring is verkregen en deze lager geprijsd zijn dan de COXIB's. De verwachting is echter dat COXIB's geleidelijk aan ook voor deze groep een alternatief gaan worden, omdat steeds meer ervaring wordt opgedaan met deze middelen. Bovendien kan worden opgemerkt dat het te simpel is om uit te gaan van de kostprijs. Uit de VIGOR-studie bleek bijvoorbeeld dat gebruik van rofecoxib aanleiding gaf tot minder opnames wegens maagbloedingen, minder endoscopieën en minder gebruik van gastroprotectiva dan bij gebruik van conventionele NSAID's.

Bij patiënten met een verhoogd risico op NSAID-gerelateerde gastropathie is er geen voorkeur van het CBO voor een strategie, hetgeen enigszins een politieke keuze lijkt. Op grond van de bewezen veiligheid van COXIB's (met name rofecoxib) lijkt dit de voorkeur te hebben. Het gebruik van misoprostol wordt belemmerd door bijwerkingen. PPI's hebben als voordeel reductie van dyspepsie en sterke zuurremming, maar er is geen bewijs van reductie van ulcera/complicaties.

In de VIGOR-studie is de vraag opgeworpen in hoeverre rofecoxib coronariaalijden zou verergeren (Bombardier 2000); hiervoor lijkt echter geen overtuigend bewijs voorhanden.

Terecht wordt opgemerkt dat de keuze van het te volgen beleid ook afhangt van andere factoren zoals kosten, gebruiksgemak, therapietrouw,

comorbiditeit en interacties met andere medicamenten.

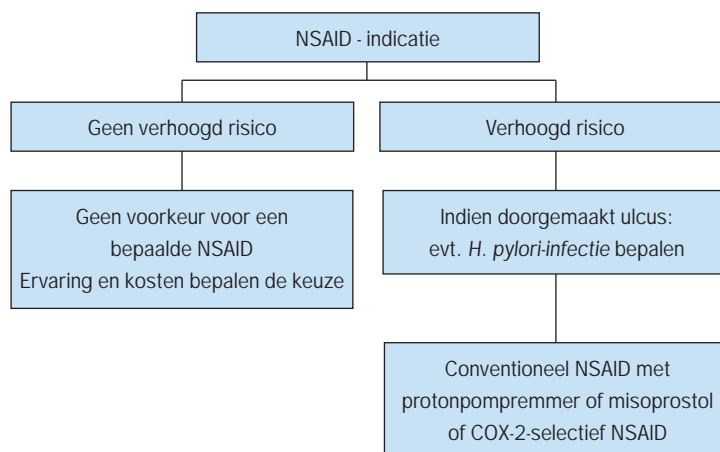
Ook over het te volgen beleid bij patiënten die acetylsalicylzuur of orale antistollingsmiddelen gebruiken, is het laatste woord nog niet gesproken. De CBO-consensus adviseert in dit geval een selectieve COX-2-remmer voor te schrijven, met als alternatief een klassiek NSAID in combinatie met een protonpompremmer. Echter, hier lijkt een COXIB de voorkeur te hebben boven een combinatie van een NSAID met een protonpompremmer, vanwege het ontbreken van een effect op plaatjesaggregatie.

### SAMENGEVAT

In het bovenstaande is de CBO-richtlijn voor gastropathie bij NSAID-gebruik (2003) uiteengezet en zijn in het commentaar enige kanttekeningen geplaatst. Er is veel waardering voor de CBO-richtlijn. Ten eerste is duidelijk uitgegaan van *evidence based medicine*. Er is een uitgebreid literatuuronderzoek verricht om de aangeboden richtlijn wetenschappelijk te onderbouwen en de problematiek omtrent NSAID-gastropathie is gedegen geanalyseerd. De aanbevelingen zijn gericht op de dagelijkse praktijk. Ten slotte dient nog vermeld te worden dat de richtlijn op objectieve wijze ontwikkeld lijkt te zijn, dat wil zeggen: vrij van invloeden vanuit de farmaceutische industrie.

M. Heieman, medisch studente VUmc,  
Willem Lems, reumatoloog VUmc  
e-mail: wf.lems@vumc.nl

Referenties bij dit artikel kunt u vinden op: [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl).



Figuur 2. Leidraad bij de keuze van preventieve maatregelen bij het voorschrijven van een NSAID

# Preventie maagschade bij NSAID ongebruikelijk

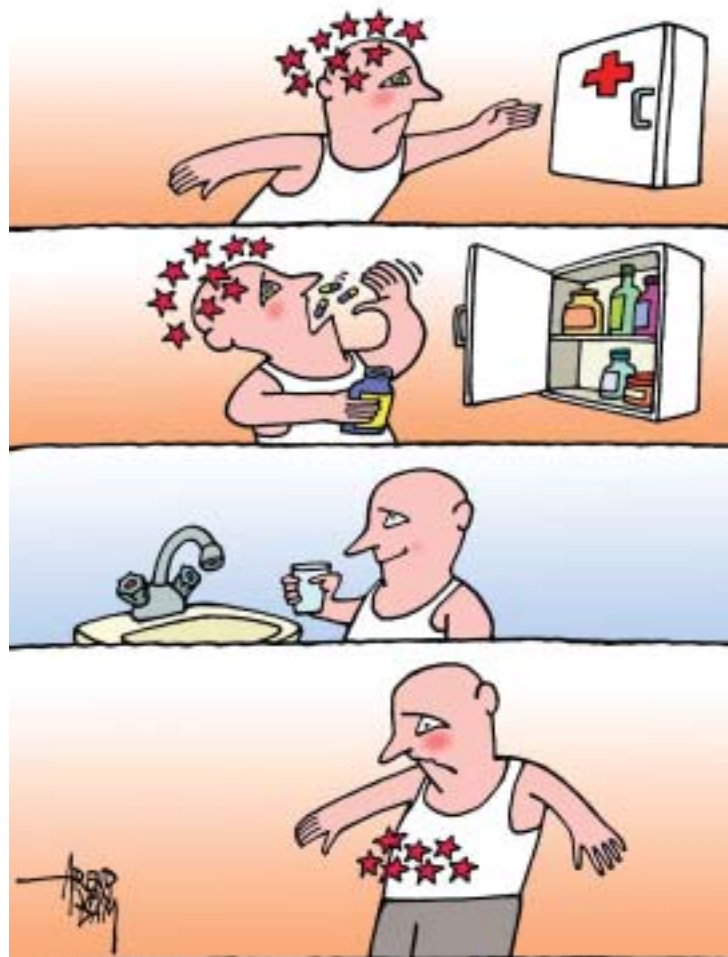
DE STRATEGIEËN OM MAAGSCHADE TE VOORKOMEN BIJ HET GEBRUIK VAN NSAID'S WORDEN IN NEDERLAND MAAR ZELDEN TOEGEPAST. DIT BLIJKT UIT EEN ONDERZOEK DAT VORIG JAAR IS GEPUBLICEERD IN HET TIJDSCHRIFT *RHEUMATOLOGY*.

De auteurs gebruikten gegevens uit de Integrated Primary Care Information (IPCI)-database uit de periode januari 1996 tot april 2002. Patiënten werden uitgesloten als ze drie maanden voor de eerste NSAID-prescriptie een H2-receptorantagonist, een protonpompremmer of misoprostol voorgeschreven hadden gekregen.

De studie omvat 69.648 nieuwe NSAID-gebruikers. Uit de medische gegevens werden de patiënten met een verhoogd risico geselecteerd. Criteria: leeftijd boven 65 jaar; maagaandoeningen als maagzweer, bloeding op dyspepsie in de geschiedenis; gelijktijdig gebruik van andere medicatie, met name antistollingsmiddelen, aspirine of orale corticosteroiden.

Bij 7,9% van de patiënten werd een preventieve strategie gevolgd in de vorm van co-medicatie (H2-blokker, PPI, misoprostol) dan wel prescriptie van een COX-2-selectieve NSAID. Bij 86,6% van de patiënten met één risicofactor werd geen preventieve strategie gevolgd. Bij patiënten met twee risicofactoren werd in 81,2% van de gevallen een preventieve strategie achterwege gelaten. De auteurs noemen de uitkomsten niet overeenkomstig de nationale en internationale standaarden voor goede zorg.

## Nederlander zorgeloos over gebruik pijnstillers



Nederlanders gaan opmerkelijk zorgeloos om met de mogelijke gevolgen van het nemen van pijnstillers. Nagenoeg elke Nederlandse slikker (98 procent) zegt zich geen zorgen te maken over een maagzweer, die het gevolg van gebruik van de middelen kan zijn. In Italië en Spanje, waar veel meer pijnstillers worden geslikt, is de bezorgdheid over het ontstaan van een maagzweer aanzienlijk groter. Daar zijn de percentages zorgeloze mensen respectievelijk 37 en 54.

Dit blijkt uit een onderzoek onder 909 patiënten in Nederland, Frankrijk, Italië, Spanje, Duitsland en Engeland. De resultaten van het Europese onderzoek, dat werd uitgevoerd in opdracht van een farmaciebedrijf, zijn tijdens het internationale reumacongres EULAR in Lissabon gepresenteerd in juni 2003.

Bijna de helft van de mensen die dagelijks medicijnen tegen chronische pijn nemen, heeft last van maag- of darmklachten. Vier op de tien (38 procent) weten niet dat gebruik van traditionele pijnstillers in een uiterste geval tot maagzweren leidt.

### BIJWERKINGEN

In Nederland heeft 39 procent van de ondervraagden last van bijwerkingen aan het spijsverteringskanaal. Acht procent heeft een maagzweer door het gebruik van pillen tegen de pijn. Nederlanders onderschatten de kans op deze complicatie: de helft meent dat maagzweren slechts zelden het gevolg van medicijngebruik zijn.

Eenderde (36 procent) weet niet dat maagzweren fataal kunnen zijn en ruim de helft (55 procent) is er niet van op de hoogte dat maagzweren zonder waarschuwing of verschijnselen kunnen optreden. De helft van de ondervraagde Nederlanders denkt dat maagzweren alleen ontstaan als de medicijnen langdurig worden gebruikt.

M.C.J.M. Sturkenboom et al, Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs, *Rheumatology* 2003; 42 (Suppl 3): iii23-iii31

# Dyspepsie: *step-up* of *step-down* in de eerste lijn

ELK JAAR RAADPLEGEN RUIM 350.000 MENSEN IN NEDERLAND DE HUISARTS OMDAT ZIJ LAST HEBBEN VAN MAAGKLACHTEN. BOVENBUIKKLACHTEN KOMEN IN ALLERLEI VORMEN VOOR EN KUNNEN VEEL OORZAKEN HEBBEN. VOLGENS ONLANGS GEPUBLICIEERDE CIJFERS VAN DE STICHTING FARMACEUTISCHE KENGETALLEN (SFK) NEEMT HET GEBRUIK VAN MAAGZUURREMERS TOE. DE DIAMOND-STUDIE ONDERZOEKT DE MEEST KOSTENEFFECTIEVE BEHANDELSTRATEGIE VAN DYSPEPSIE IN DE EERSTE LIJN.

**D**e kosten van maagzuurgerelateerde medicatie beslaan bijna 10% van de totale geneesmiddelenuitgaven. 90% komt voor rekening van protonpompremmers. Door de vergrijzing van de Nederlandse bevolking zullen de kosten verder stijgen. In de bevolkingsgroepen van 65 en 70 jaar of ouder zijn de kosten van geneesmiddelengebruik respectievelijk circa drie en vier keer zo hoog als bij de gemiddelde Nederlander. SFK-onderzoek voorspelt dat de jaarlijkse stijging van deze uitgaven 0,6% zal zijn. In de leeftijdsgroep van 65-plussers wordt naast cholesterolverlagers en middelen bij hoge bloeddruk het meeste geld besteed aan middelen tegen overtollig maagzuur. Het kabinet Balkenende II wil drastisch snijden in de geneesmiddelenuitgaven.

## DOELMATIGHEIDSANALYSE

In 2000 heeft een commissie van de Gezondheidsraad – in het kader van de doelmatigheidsanalyse van bestaande medische verrichtingen – de minister van VWS gewezen op het feit dat er behoefte is aan onderzoek onder patiënten met een eerste presentatie van maagklachten in de eerste lijn ter bepaling van de meest effectieve dia-

gnostische en therapeutische strategieën. Behandelingstrategieën voor patiënten met dyspeptische symptomen worden nog hevig bediscussieerd. Hoewel bekend is dat *Helicobacter pylori*-eradicatietherapie de beste keus is in de behandeling van peptische ulcera, zijn de consensusverklaringen en richtlijnen nog onduidelijk over de meest efficiënte initiële medicamenteuze strategie voor behandeling van dyspepsie in de eerste lijn. Tevens wordt in de ene richtlijn geadviseerd de behandeling van dyspepsie aan te vangen met empirische behandeling, terwijl anderen een *Helicobacter pylori* 'test & treat'-beleid of directe endoscopie gevolgd door behandeling aanraden. Hard bewijs voor de optimale behandeling ontbreekt, maar is dringend nodig vanwege de hoge kosten.

## KENNISLACUNE

Er zijn verschillende reviews naar behandelingstrategieën voor patiënten met dyspeptische symptomen verschenen. Het review naar 'initiële behandelingstrategieën voor dyspepsie' van De Cochrane uit 2000 en herzien in 2003, laat zien dat slechts enkele matige studies de initiële behandeling van dyspepsie beschrijven. De studies beschrijven vergelijkingen tussen behandelingen

met slechts één enkel medicijn. Geen van de studies evalueert een opbouwend *step-up* of afbouwend *step-down* behandelingschema. De reviewers concludeerden een kennislacune met betrekking tot de meest kosteneffectieve strategie voor patiënten met niet eerder onderzochte dyspeptische klachten. Vanwege controversiële resultaten zal het review in 2004 worden herzien met een meta-analyse van individuele patiëntdata.

## DIAMOND-ONDERZOEK

In oktober 2003 is een groot onafhankelijk onderzoek, DIAMOND (Dutch study on Initial Management of Newly diagnosed Dyspepsia) genaamd, van start gegaan. Het onderzoek richt zich op de kennislacune in de NHG-Standaard en CBO-richtlijn Maagklachten. De uitvoering van DIAMOND is een samenwerkingsverband tussen de vakgroepen Huisartsgeneeskunde en MDL van de Universiteiten van Maastricht, Nijmegen en Utrecht. Het is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelgeblindeerd multicenteronderzoek in de huisartsenpraktijk.

Patiënten van achttien jaar en ouder die de huisarts raadplegen met nieuwe (episodes) bovenbuikklachten, worden gerandomiseerd over de *step-up* of *step-down* behandelstrategie (figuur 1). In het jaar vóór randomisatie mag geen gastroscopie zijn gedaan en drie maanden vóór randomisatie mag geen voorgeschreven maagmedicatie zijn gebruikt. Verder komen mensen met symptomen die wijzen op een ernstige onderliggende aandoening (alarmsymptomen), met (gediagnosticeerde) maligniteit, zwangerschap, contra-indicatie tegen studiemedicatie (antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonist, protonpompremmer), en onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal (in verband met het begrijpen en het invullen van vragenlijsten), niet in aanmerking voor dit onderzoek.

### STEP-UP OF STEP-DOWN

Een empirisch *step-up* behandelprogramma met antacidum, H<sub>2</sub>-receptorantagonist, en protonpompremmer wordt vergeleken met een empirisch *step-down* behandelprogramma. Elke behandelstap duurt vier weken. Als de patiënt na vier weken behandelmedicatie aanhoudende klachten heeft, wordt er doorbehandeld met het tweede medicament en zonodig bij aanhoudende klachten met het derde medicament. Patiënten die na een behandelstap klachtenvrij zijn, maar binnen de volgende vier weken zonder medicatie terugkomen met recidiverende klachten, worden doorbehandeld met de volgende behandelstap. Bij ernstig aanhoudende klachten mogen patiënten in overleg met de huisarts vervroegd door naar de volgende behandelstap (figuur 2).

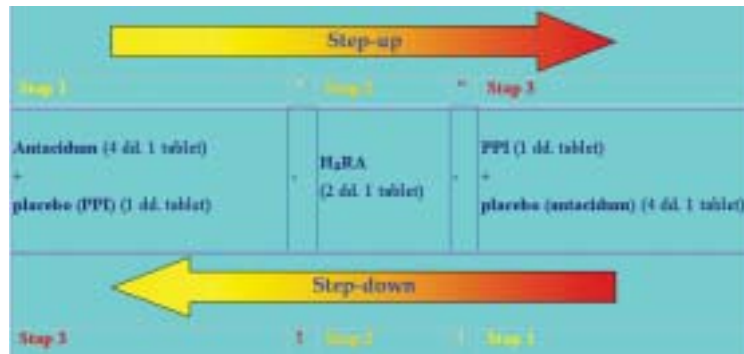
Een patiënt die door randomisatie het *step-up* behandelprogramma toegewezen heeft gekregen, krijgt in de eerste behandelstap vijf tabletten, waarvan viermaal daags een kauwtablet werkzaam antacidum en éénmaal daags een placebo voor protonpompremmer. Bij aanhoudende klachten wordt vervolgens behandeld met tweemaal daags een tablet H<sub>2</sub>-receptorantagonist. Mochten de klachten daarna aanhouden, dan krijgt de patiënt in de derde stap éénmaal daags een tablet werkzaam protonpompremmer en viermaal daags een placebo voor antacidum. Voor de *step-down* strategie is dit andersom (figuur 1).

### KOSTENEVALUATIE

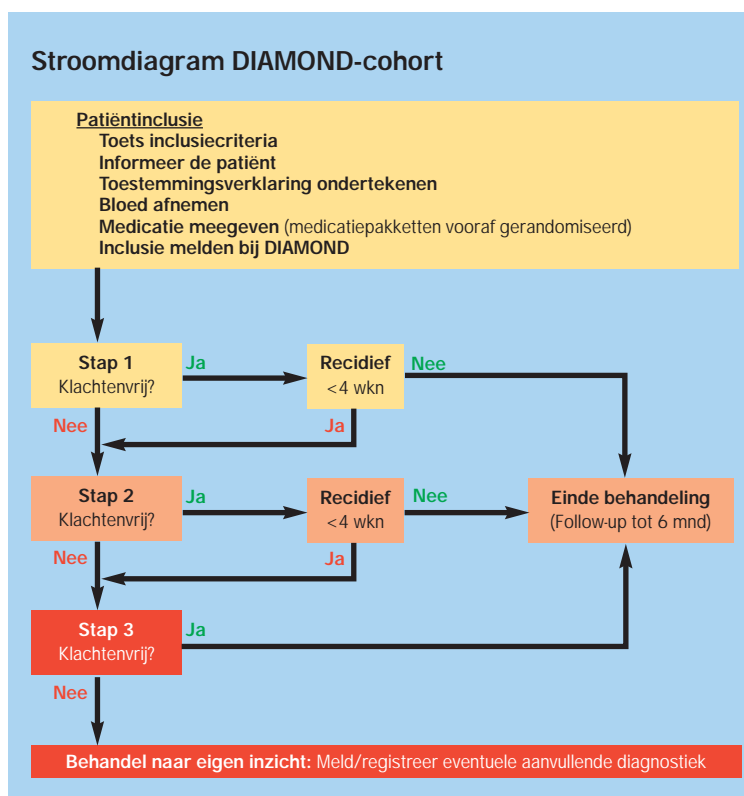
De Gezondheidsraad onderschrijft over het algemeen de NHG-richtlijnen, waarin initiële medicamenteuze behandeling volgens *step-up* wordt geadviseerd. Echter, velen propageren een initiële protonpompremmerbehandeling, mede vanwege mogelijke kostenbesparing.

De doelmatigheidsanalyse van het DIAMOND-onderzoek moet antwoord geven op de vraag welke initiële empirische behandelingsmethode, *step-up* of *step-down*, na zes maanden heeft geleid tot het grootste aantal klachtenvrije patiënten tegen de minste kosten. Hierbij zal zowel vanuit het maatschappelijke als het patiëntenperspectief gekeken worden. Evaluatie van de kosten omvat zowel de medische (onder andere consulten, medicatie, aanvullende diagnostiek) als niet-medische (zoals arbeidsverzuim en productiviteit) kosten.

Naast de hoofdvraagstelling naar de kosteneffectiviteit worden tevens de kwaliteit van leven, compliance (medicamenteus en niet-medicamenteus), psychosociale factoren en genetische factoren in relatie tot behandeling en behandelingsucces



Figuur 1:  
Medicatieschema  
*step-up* versus  
*step-down*



Figuur 2:  
Stroomdiagram  
DIAMOND-onderzoek

onderzocht. De resultaten van dit onderzoek zullen zonodig worden gebruikt voor het aanscherpen of aanpassen van de huidige NHG- en CBO-richtlijn Maagklachten.

### STUDIEVERLOOP

Patiëntinclusie is begonnen in oktober 2003 en zal duren tot en met augustus 2005. Op dit moment (januari 2004) werken 135 huisartsen uit 101 praktijken mee aan het DIAMOND-onder-

zoek en zijn er 52 patiënten geïncludeerd. Naast de inclusie van patiënten worden momenteel ook nog huisartsen geworven. Het doel is om minimaal 300 huisartsen te laten deelnemen om het beoogde aantal patiënten te kunnen behalen en daarbij de druk op huisartsen zoveel mogelijk te verdelen.

Robert Laheij,  
MDL-arts St. Radboud, Nijmegen

# Maagklachten: negen vragen, negen antwoorden

**1** De behandeling van functionele maagklachten komt doorgaans in de praktijk van de huisarts terecht. Is dit voor de MDL-arts een vergeten gebied aan het worden?

*Men kan zeggen dat er een overlap (30%) is tussen functionele maagklachten of dyspepsie en het prikkelbare-darmsyndroom. Het is belangrijk dat de huisarts hierbij stilstaat. Dat obstipatie een rol kan spelen, ook wel 'constipated stomach'-klachten genoemd, wordt vaak vergeten. Indien de huisarts kiest voor een gastroscopie, zullen biopsies van corpus en antrum, maar ook van duodenum genomen moeten worden om malabsorptie en gastritis te scoren.*

**2** Is er een dwingende noodzaak het gebruik van maagzuurremmers na zekere tijd af te bouwen als de patiënt er baat bij heeft, of wordt dit vooral uit kostenoverwegingen geadviseerd?

*De filosofie van de overheid over protonpompmedicatie als lifestyle medicatie komt minder voort uit het belang van de individuele patiënt als wel uit kostenoverwegingen. Een slikkende patiënt kost geld. Indien geneesmiddelen succesvol zijn, denkt de overheid bij grote volumes aan bezuinigingen. In diverse regio's worden op verzoek van de zorgverzekeraars afbouwregelingen getroffen voor medicaties: grote successen worden geclaimd. Zolang wetenschappelijke verantwoording van dergelijk beleid ontbreekt, dient de huisarts het belang van de patiënt te dienen en niet dat van de zorgverzekeraar.*

**3** De NSAID-richtlijn geeft aan eventueel een *H. pylori*-infectie te behandelen. De NHG-Standaard noemt *H. pylori* niet expliciet als risicofactor die behandeling vereist.

*De CBO-standaard NSAID hinkt op twee gedachten. De nieuwe COX-2-remmers worden niet omarmd vanwege het kostenaspect. Het risicoprofiel waarbij deze wél overwogen moeten worden en/of protonpomppreventie moet worden gegeven, zal waarschijnlijk consumptiever moeten uitvallen. Indien een patiënt met NSAID-problemen zich bij de MDL-arts presenteert en een *H. pylori* wordt gevonden, wordt standaard eradicatietherapie geadviseerd.*

**4** In de richtlijnen ligt bij de behandeling de nadruk op medicatie. Is medicalisering terecht of verdringen wij zo de veel moeilijkere factor stress?

*In de jaren 60 en 70 was de algemene opinie dat een groot deel van de maagklachten psychosomatisch*

*was. Nog steeds hebben patiënten het gevoel dat zij door hun klachten psychisch ontregeld worden. Ook voelen ze zich gestigmatiseerd, omdat ze zouden lijden aan een psychosomatische of liever somatopsychische ziekte. De effectiviteit van psychotrope medicatie is tot nog toe onvoldoende onderbouwd. Het gebruik van antidepressiva bij functionele maagklachten is te overwegen indien tevens sprake is van een stemmingsstoornis. Er dient wel rekening gehouden te worden met hun specifieke bijwerkingen en interacties.*

**5** Richtlijnen en protocollen zijn nuttig om het feitelijk handelen te structureren of op elkaar af te stemmen. Huisartsen willen liever niet van hun patiënt horen dat de specialist vond dat de individuele patiënt te laat was doorverwezen. Wat zijn de beste parameters voor het moment van verwijzen?

*De huisarts hanteert als uitgangspunt van diagnostiek en therapie, dat de patiënt gezond is tenzij het tegendeel bewezen is. De specialist zal zelden stellen dat de individuele patiënt gezond is zonder dat er adequaat onderzoek verricht is. De huisarts dient bij abdominale klachten keer op keer het risico op maligniteiten mee te wegen. Een coecumcarcinoom met een relatieve stenose kan zich presenteren als vage dyspeptische klachten. Indien de huisarts zich alleen laat leiden door de serologie van de *Helicobacter* kan hij of zij onderdiagnosticeren. Bij ziekten als coeliakie met monosymptomatische presentatie is een jaar vertraging voor de patiënt mogelijk een individueel drama, maar de specialist kan zelden zeggen dat het individu te laat voor zijn uiteindelijke prognose wordt doorverwezen. Indien de patiënt te lang wordt opgehouden bij pancreaskopproces, slokdarmproces en/of colonproces, liggen de zaken anders. Het is verstandig zich te realiseren, dat een echografie en/of een coloninloopfoto veel pathologie in een vroeg stadium kunnen opsporen.*

**6** Zijn de ureumademtest, de fecestest en de serologische test om een *Hp*-infectie op te sporen, een volwaardig alternatief voor patiënten die een endoscopisch onderzoek uit angst niet aankunnen?

*Bij verdenking op ernstige pathologie zoals slik- of passageklachten en andere alarmsymptomen vallen alle testen in het niet bij endoscopie. Indien een patiënt erg opziet tegen het onderzoek, dient laagdrempelig sedatie gegeven te worden. Veel MDL-artsen hebben een chronisch gebrek aan uitslaapruimten in hun endoscopie-unit. Het percentage sedatie in Nederland haalt zelden 10 tot 20% van de endosco-*

*pieën. In de Verenigde Staten ondergaat meer dan 90% van de patiënten een scopie onder sedatie.*

**7** Wat is de waarde van adviezen uit vroeger tijden over de slaaphouding en hoogte van het voeteneind van het bed?

*Wetenschappelijk is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxpatiënten. Toch lijkt het gerechtvaardigd om bij refluxpatiënten houdingsadviezen te geven, met name indien de klachten voornamelijk 's nachts optreden.*

**8** Hoe vaak moet ik patiënten controleren die ik een NSAID voorschrijf en die op het moment van eerste prescriptie geen verhoogd risico hadden, dit om te kunnen bepalen of ze wel tot de risicogroep gaan behoren?

*Het lijkt verstandig alle patiënten die in opzet chronisch NSAID krijgen voorgeschreven, na twee of vier weken terug te zien op het spreekuur om te horen of zij dyspeptische klachten ontwikkelen en hier dan maatregelen tegen te nemen. Bij patiënten in de leeftijdsgroep 65-70 jaar, die volgens de huidige CBO-richtlijn geen verhoogd risico hebben, dient op tijd co-medicatie te worden voorgeschreven. Het spreekt voor zich dat patiënten die tot de risicogroepen behoren, adequaat medicatie ter preventie van maagklachten voorgeschreven krijgen en dat de huisarts niet poogt dit af te bouwen.*

*De huisarts dient zich realiseren dat de NSAID door zijn analgetische eigenschappen maagklachten kan verbergen, zodat soms het eerste symptoom een bloeding kan zijn.*

**9** De standaard geeft aan dat misoprostol 800 mg per dag een alternatief zou zijn voor PPI, maar dat dit middel bij alle doseringen diarree veroorzaakt. Hoe realistisch is dit alternatief dan, zeker bij bejaarde patiënten?

*In onze optiek is misoprostolprofylaxe gedateerd. Misoprostol is nuttig bij ernstig geobstipeerde patiënten om tot defecatieregulatie te kunnen komen. Voor profylaxe komen als eerste in aanmerking een COX-2-selectieve NSAID dan wel adequate PPI.*

*Elly Klinkenberg en Chris Mulder, MDL-artsen VU medisch centrum*

# Juridische status en effect van richtlijnen

**D**e gezondheidszorg is in beweging. De overheid wil meer marktwerking in de zorg, maar handhaaft veel regels en stelt telkens weer nieuwe vast. Handelen in de zorg behoort steeds meer te worden gebaseerd op *evidence* en wordt daarop ook getoetst. De steeds mondiger patiënt heeft meer informatie ter beschikking dan ooit. Moderne technologie en de maatschappelijk gewenste transparantie dragen daaraan bij. De witte jas van de dokter biedt minder natuurlijke bescherming dan vroeger. De drempel voor een niet geheel tevreden patiënt om klachten in te dienen of een schadevergoeding te eisen, is lager geworden.

In lijn met deze ontwikkelingen zijn verantwoordelijkheden van zorgaanbieders wettelijk vastgelegd. Zo is de Wet BIG<sup>1</sup> gericht op het bevorderen en bewaken van de kwaliteit van de beroepsuitoefening en het beschermen van de patiënt tegen ondeskundig en onzorgvuldig handelen van de beroepsbeoefenaar. De WGBO<sup>2</sup> verplicht de arts om te handelen volgens de geldende professionele normen. Zowel in het tuchtrecht als in schadevergoedingsprocedures bij de gewone rechter kan het handelen van artsen worden getoetst aan zijn verantwoordelijkheden.

## GELDENDE NORMEN

Steeds vaker worden protocollen en *evidence based*-richtlijnen opgesteld die 'de geldende professionele normen' weergeven voor een bepaalde behandeling. In de woorden van het CBO<sup>3</sup> gaat het om wetenschappelijk onderbouwde, vaak landelijk geldende, vakinhoudelijke aanbevelingen voor optimale zorg aan de patiënt. Zij zijn bedoeld om artsen en andere zorgverleners te ondersteunen bij de klinische besluitvorming. De aanbevelingen zijn naar hun aard gebaseerd op de 'gemiddelde patiënt'. Zorgverleners moeten op basis van hun professionele autonomie zonodig kunnen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is zelfs noodzakelijk wanneer de situatie van de patiënt dat vereist. Maar het behoort ook bij de behoorlijke beroepsuitoefening dat afwijkingen van de norm worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

Wanneer iemand zijn verantwoordelijkheid niet behoorlijk nakomt, is hij aansprakelijk voor de daardoor ontstane schade. In het uiterste geval kan de bevoegdheid tot uitoefening van het beroep worden ontnomen. Voor de wijze waarop hij zijn beroep uitoefent, zal een arts zich zo nodig moeten kunnen verantwoorden bij een tuchtcollege en/of bij de rechter. Uit het relatief beperkte aantal uitspraken over de behoorlijke beroepsuitoefening waarbij het naleven van een richtlijn aan de orde was, blijkt de wijze waarop de arts de richtlijnen heeft gevolgd een cruciale rol te spelen. Is de richtlijn gevolgd, dan zal de arts meestal vrijuit gaan. Is die niet gevolgd, dan wordt getoetst of de arts dat in alle redelijkheid kon doen en daarbij ook de nodige zorgvuldigheid heeft betracht.

Zo stelt het Centraal Tuchtcollege<sup>4</sup> in een geval waar de arts had afgezien van griepvaccinatie ondanks aanbeveling in Vaccinatie Richtlijnen Gezondheidsraad, dat deze afwijking beargumenteerd moet kunnen worden en dat de vraag of de afwijking geoorloofd is, marginaal wordt getoetst. Die toets loopt dan langs de lijn: 'had een redelijk handelend arts, gelet op de omstandigheden van het geval, tot deze aanpak kunnen besluiten'. Ook de Hoge Raad<sup>5</sup> stelt in dit kader dat artsen zich in beginsel aan de door henzelf opgestelde voorschriften moeten houden, en dat afwijken slechts aanvaardbaar is als dat gerechtvaardigd en in het belang van de patiënt is.

## KEUZERUIMTE

Bij het nagaan of de arts de beslissing in alle redelijkheid en zorgvuldigheid kon nemen, is de rechter vrij in het waarderen van het bewijs. De rechter zal zich daarbij baseren op de eisen die de professe aan zichzelf stelt. Hoe minder keuzeruimte een richtlijn geeft, hoe meer de richtlijn is geïmplementeerd, des te zwaarder ligt de bewijslast voor de arts. Als er aanvaarde onzekerheden zijn over de wetenschappelijke waarde van een richtlijn, of wanneer bijvoorbeeld een richtlijn niet meer *state-of-the-art* is, zal een afwijking gemakkelijker te rechtvaardigen zijn.

Of afwijking gerechtvaardigd is, hangt af van de inhoud en de status van de concrete richtlijn en de specifieke omstandigheden van het geval. Dat doet op zichzelf niet af aan de eis dat het afwijken naast beargumenteerd, ook gedocumenteerd moet worden. Dat levert ongetwijfeld administratieve lasten op. Maar dat hoort kennelijk bij een behoorlijke beroepsuitoefening.

## MOLENSTEEN?

Met dit alles lijken richtlijnen als een soort molensteen om de nek van de arts te worden gelegd. Enerzijds is dat ook zo. Daar staat echter tegenover dat richtlijnen ook voor de arts duidelijkheid bieden over wat er van hem wordt verwacht. Hij zal juist door die richtlijnen beter en gemakkelijker in staat zijn om verantwoording af te leggen over zijn professioneel handelen. En dan is het nog altijd beter om richtlijnen te hebben die door de beroepsgroep zelf zijn opgesteld, dan dat daarvoor weer een of ander instituut wordt opgericht dat ook andere dan wetenschappelijke inzichten en het belang van een goede behandeling van de patiënt gaat laten meewegen.

De ontwikkeling en implementatie van kwaliteitsnormen en -systemen is nu gelukkig nog primair de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep zelf en dat is iets om te koesteren. Daardoor is het mogelijk direct invloed uit te oefenen op de richtlijnen. Zolang de kwaliteit van de zorg op deze manier wordt gewaarborgd, is zowel de patiënt, de arts als de maatschappij daarmee gebaat.

*Mr. René W. van Ierschoot*  
*Brabers Douma Van Nispen Leenen*  
Corporate Counsel, Den Haag

1. Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg

2. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst

3. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg Centraal BegeleidingsOrgaan voor de intercollegiale toetsing

4. Uitspraak Centraal Tuchtcollege voor de gezondheidszorg: 2002/5, ro 3.2: 'Voorts dient uitgangspunt te zijn dat het gaat om richtlijnen en dat daarvan dus kan worden afgeweken, zij het dat er argumenten voor de afwijking moeten zijn en dat de vraag of afwijking in een concreet geval geoorloofd is, door de tuchtrechter marginaal kan worden getoetst. In verband met dit laatste verdient nog opmerking dat praktisch gezien geen relevant onderscheid bestaat tussen het oordeel dat de Richtlijnen zijn nageleefd en het oordeel dat daarvan op geoorloofde wijze is afgeweken. Ten slotte dient ook in aanmerking genomen te worden dat de toen geldende Richtlijnen, in het bijzonder voor in een verpleeghuis opgenomen patiënten, niet eenduidig waren en er geen consensus bestond.'

5. Uitspraak HR van 2 maart 2001, C99/089HR, ro. 3.3.3: 'Van (instellingen/artsen) mag verwacht worden dat zij zich in beginsel houden aan de door henzelf opgestelde voorschriften met betrekking tot verantwoord medisch handelen. Afwijking van die voorschriften is slechts aanvaardbaar indien zulks in het belang van een goede patiëntenzorg wenselijk is.'

# Diagnose coeliakie te weinig overwogen

HUISARTSEN EN INTERNISTEN OVERWEGEN TE WEINIG DAT EEN PATIËNT KAN LIJDEN AAN COELIAKIE. ER ZIJN NU 10.000 PATIËNTEN BEKEND, MAAR HET ZIJN ER WAARSCHIJNLIJK 80.000. DIT ZEI PROF. DR. CHRIS MULDER OP 19 DECEMBER 2003 BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT VAN HOGLERAAR MAAGDARM-LEVERZIEKTEN AAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE VAN DE VRIJE UNIVERSITEIT AMSTERDAM/VU MEDISCH CENTRUM.



Prof. dr. Chris Mulder op 19 december 2003 bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar aan de Vrije Universiteit Amsterdam/VUmc

**M**ulder stond in zijn oratie stil bij de ontwikkeling van het MDL-specialisme, bij dikkedarmkanker en bij leveraandoeningen, met name hepatitis. Voor MAGMA koos de redactie Mulders visie op coeliakie.

De ziekte werd uitvoerig gedocumenteerd in de tweede helft van de 19de eeuw. Vele auteurs beschreven een ziekte met anorexie, vermagering, groeivertraging, ernstige vette diarree en een opgezette buik. In 1932 was Willem Karel Dicke, een kinderarts, aanwezig bij een casuïstische bespreking in Utrecht over een kind waarvan de moeder aannam dat de coeliakie samenhang met het gebruik van kaakjes en beschuiten. Behoudens Dicke waren er weinigen die dit verhaal serieus namen. Vanaf 1933 experimenteerde hij met een tarwefrij dieet voor coeliakie.

## VETBALANSMETHODE

In 1940 startte Dicke een samenwerking met Van der Kamer (TNO-Utrecht) om een vetbalansmethode te ontwikkelen. Hij wilde bewijzen dat kinderen met een gestoorde vetbalans konden verbeteren op een tarwe-, later glutenvrij dieet. MDL-artsen beschikten over röntgenonderzoek, een klinische blik en onderzoek van feces. Voor

coeliakie kwam men inderdaad niet veel verder. In de late jaren '50 werd de Crosby-capsule ontwikkeld. Toen pas werd het duidelijk dat vlokatrofie de basis van coeliakie is.

Uit verder onderzoek in de jaren '50 bleek dat ook volwassenen, met dezelfde diarreeklachten als kinderen, geholpen waren met Dickes glutenvrije dieet. Deze mijlpaal in het onderzoek van maag-darmziekten werd erkend met het instellen van een naar Dicke vernoemde medaille.

## BIOPTEREN

In de periode '70-'90 werd er veel geloof gehecht aan antistofbepalingen voor coeliakie.

In Leiden keken Haex en Peña in de jaren '70 naar de immunogenetica. De associatie van coeliakie met HLA-A1B8Dr3 werd beschreven. In de late jaren '80 kwam het anti-endomysium op als screening voor coeliakie. Eind jaren '90 werd duidelijk dat anti-endomysium een beperkte sensitiviteit had bij partiële vlokatrofie. De specificiteit was goed. Uiteindelijk betekent dit dat MDL-artsen het duodenum moeten bioteren. Dit werd ook geadviseerd in een consensusrapport van de Europese Gastro-enterologie Week te Amsterdam

in 2001. Er werd geadviseerd standaard duodenumbiopsie bij gastroscopie te nemen.

## CASEFINDING

Casefinding zou eigenlijk de eerste attitude moeten zijn van elke arts bij het screenen op bepaalde ziekten. De attitude van klinici naar coeliakie schiet, zoals recent onderzoek uit Engeland laat zien, tekort. Screening van eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten wordt bij minder dan 20% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten aangeboden. Screening van diabetes mellituspatiënten op coeliakie is uitzonderlijk, evenzeer als screening op coeliakie bij patiënten met schildklierlijden, onvruchtbaarheid, dyspepsie, osteoporose, IBS en anemie.

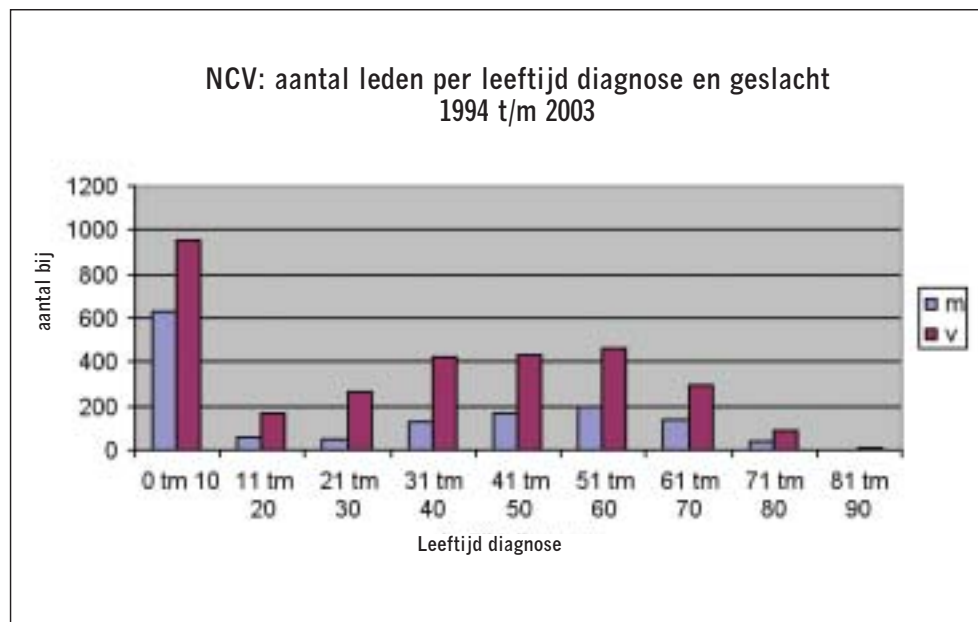
## MONDIGE BOUWVAKKER

Patiënten zijn soms beter op de hoogte van deze associaties. Dat blijkt aan de hand van een patiënt, een bouwvakker, die bekend was met de ziekte van Hashimoto. De laatste jaren bemerkte hij een opgezette buik en een toegenomen defaecatiefrequentie. Hij had hier aarzelend op gewezen bij zijn huisarts en later bij de endocrinoloog, die had gezegd dat dit bekend was bij schildklierlijden. ▷

▷ Bekend met het gebruik van de computer zocht hij met behulp van Google naar de trefwoorden Hashimoto, diarree en vond hij al snel dat de ziekte coeliakie overwogen moest worden. Zijn huisarts was 'not amused'. Uiteindelijk zagen MDL-artsen in Rijnstate hem. Hij had een crypthyperplasie en ernstige intraepitheliale lymfocytose. Hij kreeg een glutenvrij dieet en zijn klachten verdwenen. Hierop ging hij weer naar zijn huisarts en vroeg om familiescreening. De huisarts vond dit te veel van het goede. De patiënt drong aan en kreeg een verwijzing voor de kinderarts. Zijn overigens volledig klachtenvrije oudste dochter bleek sterk positieve coeliakie-antistoffen te hebben. Zijn jongste dochter had een opgezette buik en vette ontlasting maar geen antistoffen. De kinderarts wilde alleen het oudste kind bioteren. Hierop nam de patiënt wederom contact op met Rijnstate en zijn beide dochters gebioterd. Beiden bleken coeliakie te hebben. Het lijkt erop dat de patiënt gezien zijn mondigheid en bekendheid met de computer zelf zijn diagnoses kon stellen.

#### MASSASCREENING

Massascreening zou een attitude kunnen zijn voor coeliakie. De data van kinderscreening, onder



andere uit de Leidse regio, maar overall in West-Europa, zijn overweldigend. Het lijkt erop dat coeliakie, indien standaard wordt gescreend op de leeftijd van twee jaar, een prevalentie laat zien van 1%. Standaard screenen dan maar op het tweede en/of veertigste jaar, voor vijf tot tien euro per

patiënt, opdat verdere schade voorkomen wordt? In Italië wordt rekening gehouden met bevolkingsscreening op coeliakie binnen tien jaar. In Nederland lijkt dit nog utopisch, de bewustwording is te gering voor een beleid.

## N I E U W S

# Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland 25 jaar "Geen club van zielige en zeurende mensen"

De Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland bestaat 25 jaar. In die kwart eeuw heeft de patiëntenvereniging zich ontwikkeld tot een daadkrachtige organisatie die op veel gebieden actief is. "Van het initiëren van acties om geneesmiddelen vergoed te krijgen tot het organiseren van een IBD-congres. Wij zijn actief bezig onze boodschap over het voetlicht te krijgen", zegt CCUVN-voorzitter Wilma Voorlujs-Schermers.

De vereniging verwacht dit jaar het 10.000e lid te kunnen registreren. Wilma Voorlujs-Schermers: "Dat is een goed vooruitzicht. Ongeveer 50.000 mensen in Nederland hebben een chronische darmontsteking. Met 10.000 leden kunnen we ons een goede middenmoter noemen in het veld van patiëntenorganisaties. Hoe meer leden, hoe meer aanzien bij verzekeraars, politieke partijen, collega-patiëntenverenigingen en medici. De politiek wil meer en meer alleen nog om de tafel met grote en krachtige patiëntenverenigingen. Daarom zetten we in op groei van het aantal leden."

#### Meldpunt

De CCUVN zit met veel organisaties om de tafel. "Bij de oprichting in 1979 waren er nog geluiden te horen uit zowel de medische als de politieke hoek, dat een patiëntenorganisatie niets anders kon zijn dan 'een club van zielige en zeurende mensen'. Inmiddels worden we gezien als serieuze gesprekspartner. We zijn nu

ook in de positie om iets te bereiken. Denk maar aan de Remicade-actie. Samen met de NVGE hebben we aandacht gevraagd voor een betere vergoeding van infliximab als medicijn voor de ziekte van Crohn. De meeste ziekenhuizen kunnen inmiddels een vergoeding claimen van 75 procent bij de zorgverzekeraars en door die financiering kunnen meer Crohn-patiënten in aanmerking komen voor een behandeling. Maar ook de Gele Kaart-actie van afgelopen zomer was succesvol. Samen met andere patiëntenorganisaties protesteerde de CCUVN tegen de gevolgen van de medicijnmaatregel. Merkmedicijnen worden vervangen door goedkopere merkloze alternatieven die vaak een afwijkend afgiftepatroon hebben. Daardoor kunnen risico's ontstaan voor Crohn- of colitis ulcerosa-patiënten. Deze actie leverde veel publiciteit op en was de aanleiding een speciaal meldpunt op onze site ([www.crohn-colitis.nl](http://www.crohn-colitis.nl)) te openen."

De CCUVN groeit van het verstrekken van informatie en zorgen voor lotgenotencontact steeds meer naar een rol als belangenbehartiger. Die taak staat centraal in het meerjarenbeleidsplan 'Op weg naar een consumentengerichte organisatie'. Ook besteedt de vereniging meer aandacht aan de interactie tussen arts en patiënt en de beschikbaarheid van kwalitatief hoogstaande zorg. "Dat heeft inmiddels gezorgd voor onderzoek van het AMC naar het verbeteren van kwaliteit van zorg en leven. Gesteund door de CCUVN heeft dat geresulteerd in cursussen voor jonge Crohn- en colitis ulcerosa-patiënten."



# Substitutie van specialité maagzuurremmer door generiek?

**D**e regering had plannen om, als bezuinigingsoperatie, de vergoeding van maagzuurremmende medicamenten op te schorten. Het zouden immers *lifestyle* medicamenten zijn? En de verzekering hoeft niet op te draaien voor de gevolgen van een verkeerde levensstijl. Deze plannen zijn op het laatste nippertje niet doorgeslagen en dat is meer dan terecht. Zuurgelateerde aandoeningen hebben niets met levensstijl te maken.

Nu is er een nieuw plan. Specialités zouden zonder voorbehoud vervangen moeten worden door goedkopere generieke preparaten. Is dit werkelijk goedkoper? Of is de verzekeringnemer uiteindelijk toch weer duurder uit?

## REFLUXZIEKTE

De belangrijkste indicatie voor zuurremmende therapie is refluxziekte in al zijn verschijningsvormen. Refluxziekte is een aandoening die gekenmerkt wordt door chronische klachten. De incidentie stijgt. Refluxziekte is een kwaal die het dagelijks leven behoorlijk kan 'verzuren'. De nachtrust wordt vaak verstoord. Er is zelfs een significante relatie tussen nachtelijk zuurbranden en verminderde arbeidsproductiviteit.

Gelukkig zijn er goede medicamenten. Sedert de introductie van de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten kunnen patiënten eindelijk behandeld worden. Er is een schat aan gegevens in de literatuur die onomstotelijk bewijst dat zuurremmende therapie de oesofagitis doet genezen en de klachten doet verdwijnen. Ook zijn er voldoende gegevens beschikbaar die laten zien dat de protonpompemmers (PPI's) wat dat betreft effectiever zijn dan de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten.

De ziekte is op een eenvoudige manier met medicamenten te behandelen, waardoor veel winst te behalen is. De levenskwaliteit verbetert en de arbeidsproductiviteit zal stijgen.

## RICHTLIJNEN

Er is een aantal landelijke rapporten en richtlijnen verschenen waarin de indicaties voor het gebruik van zuurremmende therapie duidelijk worden weergegeven. In ons land wordt 'efficiënt' en 'doelmatig' voorgeschreven, conform de richtlijnen van de wetenschappelijke verenigingen. Dus als het gebruik van deze middelen, voorgeschreven conform de richtlijnen, niet ver-

minderd kan worden, dan zoeken beleidsmakers een andere manier van bezuiniging. Substitutie van een 'duur' specialité door een 'goedkoop' generiek preparaat is nu weer het adagium.

Er zijn plannen om alleen de generieke preparaten te vergoeden en voor 'dure' merkproducten te laten bijbetalen. Aangezien er veel geld omgaat in gebruik van maagzuurremmers, moet substitutie natuurlijk vooral ook gaan gelden voor maagzuurremmers en met name voor de PPI's.

Patiënten en artsen hebben belang bij goede medicamenten. Alleen deze zijn in staat om de klachten in remissie te houden en vermoedelijk ook de langetermijneffecten van refluxziekte in gunstige zin te beïnvloeden.

De anno 2003 meest gebruikte en meest succesvolle medicamenten zijn de PPI's. Van deze middelen is een aantal toegelaten op de Nederlandse markt.

Ten behoeve van de registratie zijn uitgebreide farmacokinetische en farmacodynamische studies gedaan. Alle merkproducten moeten, voordat ze toegelaten worden op de markt, een uitgebreid registratietraject doorlopen. Daarbij is niet alleen de klinisch aangetoonde effectiviteit van belang, maar ook het bijwerkingenprofiel. Van de preparaten zijn de farmaceutische fase, de farmacodynamische fase en ook de farmacokinetiek zeer uitgebreid gedocumenteerd en voorspelbaar. Dus ook de klinische effectiviteit is voorspelbaar.

Helaas denken leken, beleidsmakers en ook apothekers, dat een generiek preparaat identiek is aan het merkproduct. Het werkzame bestanddeel is immers hetzelfde. Er zijn voldoende voorbeelden bekend waaruit bleek dat dit zeker niet het geval is. Mezalazine is een bekend voorbeeld.

## GENERIEKE PPI'S

De enige PPI die generiek verkrijgbaar is, is omeprazol. Uit eigen ervaring blijkt dat deze generieken inferieur zijn aan het originele merkpreparaat. Patiënten melden vaak dat sedert ze het 'nieuwe' medicament gebruiken, de klachten weer teruggekomen zijn. Patiënten – als enige echte controlepersonen – weten het best of een medicament helpt of niet. Ze zijn immers ervaringsdeskundigen waar het refluxklachten betreft. Het is niet verwonderlijk dat het generieke preparaat andere effecten kan hebben. Immers, er zijn geen verplichte farmacodynamische en farmaco-

## Farmacotherapiecommissie: "Geen greep op generiek"

Het is niet goed mogelijk greep te krijgen op de problemen die kunnen ontstaan bij de overstap van het merkgeneesmiddel op generiek omeprazol. Dat concludeert de gemeenschappelijke farmacotherapiecommissie van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie na een gesprek met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Generieke geneesmiddelen mogen in Nederland farmacodynamisch 25% naar boven en 20% naar beneden afwijken van het specialité. Door de specifieke eigenschappen van omeprazol (steile dosis-werkingscurve en variabele resorptie) kan dit voor een aantal patiënten betekenen dat de dosering niet meer effectief is. Dat probleem klemmt temeer omdat er in Nederland zo'n vijftig verschillende versies van generiek omeprazol in de handel zijn, die allemaal iets van elkaar kunnen verschillen. Een patiënt kan in de ene maand een generiek van leverancier X krijgen en een maand later een generiek van leverancier Y. Voorzitter Henk Festen van de farmacotherapiecommissie: "Het college heeft ons laten weten niets te kunnen doen als het niet precies weet welk generiek problemen kan geven. Dat is voor ons onmogelijk uit te vinden, gegeven het feit dat er vijftig generieken op de markt zijn, sommige als entri-coated, andere in een monolitische toedieningsvorm. Het college heeft wel toegegeven dat het bij de toelating van bepaalde monolitische vormen van generiek terughoudender zou zijn geweest als de problemen die we nu zien, destijds al bekend waren."

De commissie adviseert artsen die problemen hebben met generiek omeprazol over te stappen op de prescriptie van een nog geoctrooieerd geneesmiddel. Bij de PPI's zijn dat vooralsnog Nexium, Pantozol, Prezal en Pariet.

kinetische studies gedaan, dus het effect is niet zonder meer voorspelbaar. Door een andere farmaceutische en farmacodynamische fase kan de resorptie van het generieke preparaat anders zijn. Daardoor kan de werkzaamheid minder of anders zijn.



Uiteraard zullen er gebruikers zijn die geen verschil merken, maar er zullen ook patiënten zijn die een hogere dan voorgeschreven dosis gaan nemen. Men kan op voorhand concluderen dat substitutie zou kunnen leiden tot een toename van consulten voor refluxklachten.

De enige reden om substitutie te plegen, is de gedachte dat er bezuinigd kan worden omdat het generieke preparaat goedkoper is. Wat echter, indien de patiënt een hogere dosis nodig heeft om hetzelfde effect te bereiken? Of wat als de patiënt wegens recidiefklachten vaker het spreekuur bezoekt? Goedkoop kan duurkoop zijn.

De meeste patiënten met refluxziekte worden behandeld door de huisarts. In de tweede lijn worden alleen nog de patiënten gezien die behandeld werden zonder het gewenste resultaat. Het blijkt dan vaak dat indien de ene PPI niet het gewenste effect heeft, overschakeling op een andere PPI wel een remissie kan induceren. Er zijn patiënten die met de ene PPI goed geholpen worden, terwijl een andere PPI onvoldoende effect heeft.

De geregistreerde PPI's zijn allen uitgebreid onderzocht met betrekking tot geneesmiddel-interacties. Aangezien vele patiënten met refluxziekte ook andere aandoeningen hebben die behandeld worden met medicamenten, is het van belang op de hoogte te zijn van eventuele interacties op het niveau van het cytochromsysteem. In hoeverre deze kennis over interacties ook geldt voor de generieke middelen, is niet bekend.

#### BESCHOUWING

Het zal duidelijk zijn dat bezuinigen op het ene niveau gepaard kunnen gaan met stijging van de kosten op een ander niveau. Te vrezen is dat, na introductie van welk bezuinigingsplan dan ook, er op geheel Nederlandse wijze weer een ingewikkeld systeem van uitzonderingen zal komen. Bepaalde patiënten zullen de merkproducten vergoed krijgen en anderen weer niet. Dit zal uiteraard gepaard gaan met een uitgebreid en bureaucratisch controlesysteem dat de kosten wederom zal opstuwen.

*R.J.L.F. Loffeld*, internist/MDL-arts  
De Heel Zaans Medisch Centrum, Zaandam

De auteur heeft in het verleden meegewerkt aan onderzoek dat gesponsord werd door de firma's AstraZeneca en Altana Pharma. Deze bijdrage is geschreven zonder enige bemoeienis van derden.

## Een uitbraak in Nederland

# Lymphogranuloma venereum van het rectum

**B**ij jonge mensen wijst ulcererende ontsteking in het rectum meestal op de ziekte van Crohn. Momenteel is er sprake van een uitbraak van lymphogranuloma venereum (LGV) van het rectum onder homoseksuele mannen, meestal bij bekende HIV-infectie. Dit ziektebeeld kan met M. Crohn verward worden. Omdat sommige infecties asymptomatisch verlopen, bestaat er risico op verspreiding van LGV. Inmiddels zijn er ook enkele mogelijke gevallen in Antwerpen gerapporteerd. Alertheid van de medische professie en voorlichting aan risicogroepen kan de verspreiding beperken. Contactopsporing is van grote betekenis om ook de asymptomatische gevallen te traceren.

Sinds mei 2003 werd op de SOA-polikliniek van het Erasmus MC een vijftiental gevallen van lymphogranuloma venereum gediagnosticeerd. Het ging om homoseksuele mannen (26-48 jaar), van wie de meesten bekend waren met HIV-infectie. Drie patiënten meldden zich spontaan met klachten, de anderen werden ontdekt door contactopsporing. Twee patiënten presenteerden zich met zowel rectale LGV als met acute virale hepatitis.

#### ZIEKTEBEELD

De klachten van *rectale* LGV bestaan uit obstipatie, mucopurulente afscheiding en bloedverlies. Soms is er sprake van tenesmi of gewichtverlies, maar nooit van koorts. Het lichamelijk onderzoek levert opmerkelijk weinig afwijkingen op: enkele malen peri-anale erosies, maar geen pathologische lymfeklieren in de liezen of genitale ulcera.

LGV is in Nederland een zeer zeldzame seksueel overdraagbare ziekte, die beschouwd wordt als een importziekte uit Afrika, Zuid-Oost Azië en Zuid-Amerika, waar de ziekte endemisch is.

De verwekker is *Chlamydia trachomatis*, maar uitsluitend de serovars L1, L2 en L3 (de serovars D t/m K veroorzaken de minder invasieve vormen van genitale chlamydia-infectie, die mildere vormen van proctitis kunnen veroorzaken).

Het *genitale* LGV-ziektebeeld, dat overigens

maar bij één van onze patiënten is waargenomen, begint met een blaasje of oppervlakkige ulcus, dat spontaan geneest. Na een latente periode van enkele weken ontstaan door invasieve infectie pijnlijke, gezwollen lymfeklieren in de liezen (bubonen) en koorts. Bij vrouwen verloopt de infectie meestal symptoomarmer dan bij mannen.

#### ENDOSCOPIE

Het endoscopische beeld wordt gekenmerkt door ulcera van verschillende grootte in het rectum, waarop vaak slierten pus te zien zijn. Soms gaat het slechts om aphtheuze laesies, maar in andere gevallen strekken de ulcera zich over eenderde deel van de omtrek uit. In veel gevallen ziet het tussenliggende slijmvlies er normaal uit, waardoor het endoscopische beeld kan worden verward met de ziekte van Crohn.

Bij enkele patiënten werd een impressie van buitenaf gezien. In één geval bleek de impressie

#### Aandachtspunten voor MDL-artsen

1. Denk bij elke nieuwe patiënt met ulcererende proctitis aan LGV, in het bijzonder bij HIV-geïnfekteerden en homoseksuele mannen.
2. Bij verdenking op rectale LGV:
  - \* neem een rectumbiopt (in een droog potje) voor PCR op *C. trachomatis* met – zo mogelijk – genotypering op L1, L2 en L3;
  - \* laat serologisch onderzoek naar *C. trachomatis* verrichten.
3. Start bij gerede verdenking de behandeling met doxycycline *nadat* de LGV- en de overige SOA-diagnostiek zijn ingezet.
4. Zorg voor contactopsporing via de SOA-polikliniek of GGD.
5. Laat de leverfuncties bepalen ter uitsluiting van acute virale hepatitis.



Endoscopisch beeld van ulcererende LGV-proctitis

na enkele dagen verdwenen te zijn; er was op die plek alleen nog een ulcus te zien. Omdat de patiënt geklaagd had over pusafscheiding, gingen de gedachten uit naar een doorgebroken perirectale lymfeklier.

Endorectale echografie en endorectale MRI toonden bij sommige patiënten inderdaad ver grote lymfeklieren rondom de rectumampul aan.

#### DIAGNOSTIEK

De diagnostiek bestaat uit PCR-onderzoek naar *C. trachomatis* in rectumuitstrijkjes of -biopten uit ulcera en uit serologisch onderzoek.

Klinische verdenking op rectale LGV kan worden bevestigd door het aantonen van *C. trachomatis* met de polymerase chain reaction (PCR), gevolgd door genotypering ter detectie van de serovars L1, L2 of L3. Genotypering kan echter maar in een beperkt aantal bacteriologische laboratoria worden verricht. Een positieve PCR zonder genotypering kan worden ondersteund door serologisch onderzoek om de diagnose LGV waarschijnlijker te maken.

Verhoogde waarden van IgA- en IgG-antistoffen tonen aan dat de *C. trachomatis*-infectie invasief is verlopen. Omdat verhoogde titers niet alleen bij actuele LGV voorkomen, maar ook bij doorgemaakte (met name herhaalde) infecties, is bevestiging van de aanwezigheid van *C. trachomatis* in het rectum of urine met PCR noodzakelijk.

Hoewel tot nu toe slechts één bepaling positief is uitgevallen bij de patiënt met inguinale bubonen, dient het LGV-onderzoek gecompleteerd te worden met een PCR-bepaling van de urine of een urethra-uitstrijkje.

Daarnaast is het raadzaam om diagnostiek in te zetten voor andere SOA's, en om de leverfuncties te bepalen ter uitsluiting van acute virale hepatitis.

Het histologische onderzoek van rectumbiopsen laat het beeld zien van een chronische ontsteking (volgens de literatuur ook wel met reuscel

granulomen zoals bij M. Crohn), en draagt niet wezenlijk bij tot de diagnostiek.

#### BEHANDELING

Zodra op basis van de klachten en/of het endoscopische beeld de verdenking op rectale LGV is gerezen en de diagnostische testen zijn ingezet, dient de behandeling te worden gestart. De therapie bestaat uit tweemaal daags 100 mg doxycycline gedurende drie weken.

De ulcera laten duidelijke littekens achter. Uit de oudere literatuur zijn rectumstricturen direct boven het anuskanaal als gevolg van LGV bekend. Bij aanhoudende buikklachten na voltooiing van de doxycyclinekuur valt een controle-endoscopie aan te bevelen.

#### RISICO'S

##### Verspreiding LGV

Tot nu toe speelt de LGV-uitbraak zich af binnen een subcultuur van homoseksuele mannen met onbeschermde anale seksuele contacten, veelal in de anonieme omgeving van gay party's en clubs. In deze internationaal georiënteerde subcultuur komt 'fisting' en gebruik van 'speeltjes' vaak voor. Seksuele contacten zijn gerapporteerd met mannen uit andere steden in Nederland en ook in België, Frankrijk, Duitsland en Engeland.

Asymptomatische patiënten vormen in het bijzonder een risico voor verspreiding van de uitbraak buiten de aangeduide subcultuur. Het valt te verwachten, dat zich tevens gevallen van genitale LGV zullen voordoen. Door biseksuele contacten bestaat het gevaar van uitbreiding naar de heteroseksuele bevolking.

##### Samengaan met acute hepatitis

Eén patiënt presenteerde zich met acute hepatitis B. Vanwege defecatieklachten werd sigmoidoscopie verricht, waarbij LGV aan het licht kwam. Bij een andere patiënt werd ten tijde van

de LGV-infectie tevens acute hepatitis C gediagnosticeerd. Voor de overdracht werd geen andere verklaring gevonden dan de mogelijke seksuele transmissie.

#### BESTRIJDING

Gezien de gemelde contacten in verschillende Europese landen is deze uitbraak gerapporteerd via het *early warning*-systeem van de Europese Unie en bericht in Eurosurveillance ([www.eurosurveillance.org/ew/2004/040122.asp#1](http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040122.asp#1)) en de leden van het Europese netwerk voor SOA-surveillance. De eerste signalen zijn binnengekomen van verdenking op rectale LGV in Antwerpen.

Door alertheid van de medische professe en voorlichting aan risicogroepen kan de omvang van de LGV-uitbraak worden beperkt. Daartoe is gecoördineerde actie door de betrokken afdelingen ondernomen. Samenwerking van deskundigen in de infectieziektenbestrijding en professionals in de curatieve zorg is hiervoor nodig. Door het RIVM is geïntensiveerde surveillance opgestart via GGD's, SOA-poliklinieken, HIV-behandelaren en huisartsen /SOA-consulenten.

*Jan Dees*

Afdeling MDL, Erasmus MC, Rotterdam

*Wim van der Meijden*

Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

*Tjaco Ossewaarde*

Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Erasmus MC, Rotterdam

*Hannelore Götz*

Afdeling Infectieziekten, GGD, Rotterdam

#### N I E U W S

### 'Who cares for the IBD-patients?'

IBD-deskundigen uit binnen- en buitenland verzamelen zich op 23 april tijdens het symposium 'Who cares for the IBD patients' ter gelegenheid van het 25-jarig bestaan van de CCUVN in het VUMC in Amsterdam. Op het programma staan onder andere: 'How to make money for IBD-research', 'Who cares for research: the industry' en 'WAO en Crohn en colitis ulcerosa'. Meer informatie is te krijgen bij de CCUVN, tel: 0346- 264 200, website: [www.crohn-colitis.nl](http://www.crohn-colitis.nl) en in de congresagenda van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie, [www.nvge.nl](http://www.nvge.nl).

# Alternatieven voor niet-vergoede zelfzorgmiddelen

**D**e wijziging in de vergoeding van zelfzorggeneesmiddelen per 1 januari 2004 heeft bij een grote groep patiënten die deze middelen chronisch gebruiken, veel onrust veroorzaakt. De gezamenlijke farmacotherapiecommissie van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie, het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie, heeft onder andere met lobbyacties geprobeerd dit tijt te keren, maar het is niet gelukt bij 'de politiek' draagvlak te krijgen voor de bezwaren van de beroepsgroep.

Voor dr. Laurens van der Waaij, MDL-arts in het Martini Ziekenhuis te Groningen, was dat aanleiding een overzicht te maken van zelfzorgmiddelen die niet meer worden vergoed en mogelijke alternatieven. Hij heeft daarvoor gebruikgemaakt van informatie op de website [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).

"Wij hebben heel veel telefoontjes gekregen van patiënten die waren geschrokken omdat zij hun geneesmiddelen opeens niet meer vergoed kregen. Veel mensen wilden weten wat ze moesten gaan betalen. Het is toch een grote groep die ongemak ondervindt van het overheidsbeleid."

Het overzicht maakt het makkelijk wél vergoede alternatieven te vinden voor geneesmiddelen die niet langer vergoed worden. "Deze informatie heeft ertoe geleid dat ik mijn voorschrijfgedrag ben gaan veranderen. Ik ben nu bezig het overzicht uit te breiden met een indicatie van de prijzen van zelfzorgmiddelen", aldus Van der Waaij.

Het appel op de overheid en de politiek over het vergoedingsbeleid is ingegeven door de visie van de MDL-artsen op de relatie met hun patiënten. "In het beleidsplan dat wij vier jaar geleden hebben aangenomen, staat dat wij er zijn voor de MDL-artsen en hun patiënten. Goed functioneren kan dus niet als onze patiënten het slecht hebben. En dat is nu aan de hand. Er is een goed middel beschikbaar, maar het wordt niet meer vergoed en daar heeft de patiënt last van", zegt dr. Jeroen Kolkman, secretaris van het Genootschap van MDL-artsen. "MDL-patiënten zijn extra gedupeerd door de aard van hun kwalen. Iedereen is het erover eens dat een vernauwing van de kransslagader een ernstig probleem is en bedreigend voor de kwaliteit van het leven. Chronische obstipatie, diarree of het prikkelbare-darmsyndroom hebben een vergelijkbare invloed op de

kwaliteit van leven, maar dit soort aandoeningen is in de publieke opinie en de besluitvorming op bijna freudiaanse wijze weggedrukt. Als je niet kunt poepen, dan praat je daar niet over, want de oorzaak zit tussen je oren. De minister is er wel van

overtuigd geraakt dat maagzuurremmers geen luxe geneesmiddelen zijn. Gelukkig. Maar anti-diarreemiddelen dan? Slik je die soms voor de lol? Als jij niet meer lekker kunt eten, dan gaat dat echt ten koste van de kwaliteit van je bestaan."

## Zelfzorgmiddelen die *niet* vergoed worden ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

Niet vergoed:	Prijsindicatie*	Alternatieven
<b>Antacida</b>		
Antagel/Gaviscon/Maalox/Regla pH, etc	0.13, 2.00/100 ml	Sucralfaat
Famotidine 10 mg	0.35	Famotidine 20/40 mg
Ranitidine 75 mg	0.25	Ranitidine 150/300 mg
<b>Antidiarree</b>		
Loperamide 2 mg	0.28	Loperamideoxide 1 mg (Arestal)
<b>Antimisselijkheid</b>		
Domperidon (Motilium) 10 mg	0.34**	Primperan (cave bijw)
<b>Laxeermiddelen</b>		
Bisacodyl	0.05	Natriumpicosulfaat
Fiberform	0.21**	
Forlax/Transipeg	0.60/0.32**	Movicolon
Klysmata: o.a. Microlax	1.40	Natriumfosfaat klysmata
Lactulose	1.25/100ml	Lactitol/Legendal 12 g
Magnesium-oxide/hydroxide/peroxide	0.03**	Magnesiumsulfaat
Normacol	0.45**	
Psyllium FNA/Metamucil/Volcolon	0.30**	
Sennosiden (Xpraep)	4.50/100ml**	
<b>Vitaminen, mineralen</b>		
Calcium-carbonaat/gluconaat/lactaat	0.02	Calci Chew CAD/Calci chew D3/ Calcium D Sandoz
Foliumzuur	0.02 (0.5 mg) 0.07 (5 mg)**	-
<b>Pijnstillers</b>		
Ascal 300/600	0.25	
Carbasalaat calcium 300/600	0.08/0.14**	
Ibuprofen 200/400	0.05	Ibuprofen 400/600/800 ret Zafen 400 mg
Naproxen 220/275	0.07	Naproxen 250/500 e.a.
Paracetamol	0.03	Paracetamol/codeïne Tramal
<b>Overige</b>		
Miconazol (Daktarin)	5.90/30 g	Ketoconazol, e.a.
Zinkzalf	2.99/100 g	-

\* prijs in euro per tablet van de niet-vergoede middelen

\*\* alleen in de apotheek verkrijgbaar

N.B. De prijzen in de apotheek liggen soms hoger, maar soms ook lager dan bij de drogist.

## MAAGCARCINOOM IN EEN FAMILIE: DRAMATISCHE ONTWIKKELINGEN

Twee vrouwen presenteren zich op de poli MDL met een familie-geschiedenis. De vader is op 52-jarige leeftijd overleden aan een diffuus groeiend maagcarcinoom van het zegelringceltype. In het gezin zijn vier dochters; één van hen bleek op jonge leeftijd een gemetastaseerd diffuus groeiend maagcarcinoom van het zegelringceltype te hebben. Deze dochter overleed begin dit jaar, 27 jaar jong. Er lijkt in de familie sprake te zijn van een autosomaal dominante overerving van maagcarcinoom.

Om van een erfelijke vorm van maagcarcinoom in een familie te kunnen spreken, zijn door het International Gastric Cancer Linkage Consortium (1997) de volgende richtlijnen opgesteld: twee of meer patiënten met diffuus maagkanker in 1e of 2e graad, met tenminste één patiënt gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 50 jaar, of: drie of meer patiënten met diffuus maagkanker in 1e of 2e graad, onafhankelijk van leeftijd.

Hereditair diffuus maagcarcinoom (HDMC) is een zeldzaam autosomaal dominant syndroom en wordt gekarakteriseerd door een diffuus groeiend zegelringcelcarcinoom van de maag. Bovendien hebben families een verhoogde kans op het ontwikkelen van infiltratief lobulair mammacarcinoom. In 30% van de patiënten met HDMC is een pathogene kiembaanmutatie in het E-cadherine-gen (CDH1) detecteerbaar. Het CDH1-gen codeert voor het E-cadherine-eiwit, een celadhesiemolecuul.

DNA-diagnostiek naar een mutatie in het E-cadherine-gen wordt bij alle dochters ingezet. Om de wachttijd van deze diagnostiek (zes maanden) te overbruggen, worden twee dochters gescreend met behulp van gastroscopie en het nemen van multiple bipten (40 tot 2 x 40). Het nut van endoscopie bij screening van diffuus maagcarcinoom lijkt in de literatuur echter beperkt, aangezien deze diagnose vaak gemist wordt. Bij endoscopie worden er bij de dochters macroscopisch geen afwijkingen gevonden. De PA-uitslagen van de twee oudste dochters (II-1 en II-2) laten echter bij beiden in één van de multiple bipten zegelringcellen zien, waarmee de diagnose maagcarcinoom is gesteld. CT-thorax en MRI-buik tonen geen metastasen aan. De PA-uitslag van de jongste dochter laat geen bijzonderheden zien. Kort na deze uitslag komt de uitslag van de E-cadherine sequentie-analyse binnen, die een pathogene mutatie laat zien voor beide oudste dochters (II-1 en II-2), terwijl bij de jongste dochter geen mutatie wordt gevonden. Beide oudste dochters ondergaan een totale gastrectomie. Histologisch blijkt er sprake te zijn van een diffuus groeiend adenocarcinoom van de maag, dat bij dochter 1 doorgroeit tot in de serosa (T2NOMx) en bij dochter 2 tot in de mucosa (T1NOMx). Ten aanzien van de kans op het ontwikkelen van lobulair mammacarcinoom wordt aan beide mutatiedragers vijfjaarlijkse mammografie aangeboden vanaf het 35e jaar. Concluderend: bij een positieve familieanamnese, waarin maagcarcinomen op jonge leeftijd (<50 jaar) vóórkomen, is verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd. Profylactische gastrectomie verlengt de levensverwachting bij HDMC-patiënten, maar de kans op mammacarcinoom blijft. Een gastroscopie met het nemen van multiple bipten kan misschien een prominentere plaats innemen als screeningsmethode binnen HDMC-families, aangezien de gastroscopie in deze familie zinvol is gebleken.

Joyce de Bruin, H. van Krieken en F.M. Nagengast  
Afdelingen Klinische Genetica, Pathologie en MDL-ziekten, UMC,  
Nijmegen

## EEN PATIËNT MET MELAENA

Een 55-jarige man presenteert zich in een regionaal ziekenhuis vanwege melaena. Er blijkt sprake van een anaemie (Hb 6.5 mmol/l, normocytair). Bij gastroduodenoscopie worden behoudens cardiavarices, zonder bloedingsstigmata, geen afwijkingen gezien. Echografie van de bovenbuik en een colon-inloophoto tonen, evenals een abdominale angiografie, geen afwijkingen. Patiënt wordt ter evaluatie van deze bevindingen verwezen.

Anamnestic zijn er klachten noch risicofactoren voor een leverlijden. Patiënt gebruikt geen medicatie. De voorgeschiedenis vermeldt een ongecompliceerd verlopen appendectomie dertig jaar tevoren. Bij gastroduodenoscopie alhier worden enkele forse plooiën in de cardia gezien en een duidelijke varix in het pars descendens duodeni, zonder bloedingsstigmata. Endoscopische ultrasonografie toont uitgebreide vaatconvoluten, paraoesophageaal en in de pancreas-milt-duodenumregio. Echografie en CT tonen een normale lever met vergrote lobus caudatus en zeer uitgebreide collataraalvorming met partiële occlusie van de v. portae en lienalis. Laboratoriumonderzoek, inclusief parameters voor leversynthese en trombofilie, is normaal. Er wordt gestart met medicatie (propranolol retard 80 mg dd., cedocard retard 2 x 20 mg).

Na een aanvankelijke stijging van het Hb-gehalte meldt patiënt zich enkele maanden later met opnieuw melaena en een Hb van 4.9 mmol/l. Gastroduodenoscopie levert geen nieuwe bevindingen op. Bij colonoscopie wordt in het colon ascendens en coecum een aantal zeer grote varices gezien. Het terminale ileum is vrij. Overleg met interventieradioloog en chirurg levert geen nieuwe therapeutische opties op. De occlusie van de v. portae maakt een TIPS-procedure onmogelijk. Resectie van het aangedane colondeel wordt gezien de zeer uitgebreide collataraalvorming als een ultimum refugium beschouwd en mogelijkheden voor het aanleggen van een shunt worden niet gezien.

Varices van het colon zijn een zeldzame bevinding, die in 75% van de gevallen berust op portale hypertensie en in het overige op afwijkingen in de portosystemische circulatie of agenese van de vena ileocolica. Ook zijn sinds 1954 circa 125 casussen beschreven van familiair voorkomende colonvarices. Autopsie bij patiënten met bloedverlies toonde bij 2 van 2912 patiënten (0.07%) colonvarices. Bij 5850 coloscopiën werden bij 12 patiënten (0.2%) varices ontdekt. Omgekeerd blijken bij 50% van de patiënten met colon varices ook oesofagus varices aanwezig, meestal in het linker hemicolon (66%), in het stroomgebied van de vena mesenterica inferior. Het rechter colon (vena mesenterica superior) is in 26% van de gevallen aangedaan.

Evaluatie door endoscopie is in eerste instantie vaak negatief door slechte visualisatie of collaps van de varices bij bloeding. Ook een colon-inloophoto is weinig sensitief (50% negatief). Voor een diagnose zijn angiografie (95% sensitief) en MR-venografie (phase-contrast, gadolinium) het meest gevoelig gebleken. Bijzonder is dat dit bij onze casus niet het geval was, door het ontbreken van een duidelijke veneuze fase. Als therapie wordt bij lichte bloedingen een expectatief beleid voorgestaan, samen met medicatie om de portale hypertensie te bestrijden. Verdere beschreven therapeutische opties zijn endoscopisch scleroseren (histoacryl), radiologische decompressie (TIPS) of transjugulaire empolisatie. Chirurgische opties zijn het plaatsen van een shunt of segmentele colectomie, met name bij een levensbedreigende bloeding. Concluderend werd een patiënt gezien met uitgebreide duodenum en colon varices zonder evidente slokdarm of fundusvarices. De oorzaak is waarschijnlijk gelegen in een (partiële) portatrombose. De behandelingsmogelijkheden van dergelijke varices zijn beperkt.

G. Wanten, UMC St. Radboud, Nijmegen  
Referenties bij de rubriek Casuïstiek zijn te vinden op [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl).

## GENE REGULATION AND HOST ADAPTATION IN *HELICOBACTER PYLORI*

*Nicolette de Vries, VU Amsterdam, 10 oktober 2003*

De bacterie *Helicobacter pylori* leeft in de maag van de mens en komt bij ongeveer 50% van de wereldbevolking voor. De infectie leidt meestal tot een lichte maagontsteking, maar veroorzaakt ook ernstige ziektes, zoals maagzweren en maagkanker. *H. pylori* handhaaft zich vaak jarenlang in de maag en kan zich dus blijkbaar goed aanpassen aan deze zure leefomgeving.

In haar proefschrift heeft Nicolette de Vries enkele genetische processen onderzocht die betrokken zijn bij de aanpassing van *H. pylori* aan zijn leefomgeving in de gastheer, namelijk genregulatie, genetische variatie en fasevariatie. Genregulatie helpt bacteriën om stresscondities – zoals een lage zuurgraad – te overleven: stressgeruleerde genen worden aangeschakeld als stress optreedt, waardoor eigenschappen actief worden die de bacterie beschermen. Genetische variatie veroorzaakt DNA-veranderingen in genen en dus in de erfelijke eigenschappen van de bacterie. Dit kan leiden tot nuttige aanpassingen aan specifieke omstandigheden in de gastheer. Fasevariatie schakelt bepaalde genen in een bacterie op een willekeurige manier aan en uit. Hierdoor ontstaan in één bacteriepopulatie bacteriën met verschillende combinaties van actieve erfelijke eigenschappen. Dit waarborgt de overleving bij plotselinge omgevingsveranderingen, omdat er altijd wel bacteriën aanwezig zijn met de vereiste combinatie van eigenschappen.

In het proefschrift is met een voor *H. pylori* nieuwe methode gezocht naar stressgeruleerde en fasevariërende *H. pylori*-genen. Stressregulatie en genetische variatie van een gen met een nog onbekende functie werden onderzocht. Tevens werd een voor *H. pylori* nieuwe vorm van fasevariatie ontdekt. Deze studies dragen bij aan een beter inzicht in hoe *H. pylori* mensen infecteert en ziek maakt, zodat uiteindelijk betere strategieën kunnen worden ontwikkeld voor het voorkomen en behandelen van *H. pylori*-infecties.

### CURRICULUM VITAE

Nicolette de Vries studeerde van 1988 tot 1994 medische biologie in Utrecht, waar ze tijdens haar stages onderzoek deed naar de serodiagnostiek van de rickettsia *Cowdria ruminantium* in herkauwers in Zimbabwe, en naar de verspreiding van zaden door vruchtenetende vogels en primaten in het Amazonegebied van Colombia. Na haar studie deed ze onderzoek naar immunodominante eiwitten van *Salmonella* bij de faculteit Diergeneeskunde in Utrecht. In juni 1998 begon ze met haar promotieonderzoek bij de afdelingen Gastro-enterologie en Medische Microbiologie en Infectiepreventie van het VU medisch centrum in Amsterdam. In januari 2001 werd het onderzoek voltooid op de MDL-afdeling in het Erasmus MC te Rotterdam.

Onderhavig proefschrift is te verkrijgen via: [en.braat-devries@hccnet.nl](mailto:en.braat-devries@hccnet.nl).

## EFFECTS AND COSTS OF COLORECTAL CANCER SCREENING AND FOLLOW-UP AFTER POLYPECTOMY

*Franka Loeve, Erasmus Universiteit Rotterdam,  
22 oktober 2003*

In veel landen is dikkedarmkanker een belangrijk gezondheidsprobleem; zo werden in 1997 ongeveer 8500 nieuwe gevallen van dikkedarmkanker geconstateerd in Nederland en meer dan 4000 personen stierven aan de ziekte. In het algemeen wordt aangenomen dat dikkedarmkanker zich ontwikkelt uit poliepen in de dikke darm, zogenaamde adenomen. De sterfte aan dikkedarmkanker kan worden verminderd door dikkedarmkanker en/of adenomen vroeg op te sporen in de algemene bevolking. Dit testen van personen zonder klachten wordt screening genoemd.

Tijdens het promotieonderzoek zijn verschillende aspecten van dikkedarmkankerscreening en colonoscopische controle van adenoapatiënten bestudeerd. Hiervoor is gebruikgemaakt van het MISCAN-COLON-model, dit is een simulatiemodel dat kan worden gebruikt om data van populatiestudies op het gebied van dikkedarmkanker te analyseren en om screeningsstrategieën te evalueren.

In het proefschrift is onder andere berekend of de kosten van sigmoidoscopie-screening worden gecompenseerd door de besparingen in kankerbehandelingen die screening oplevert. Het blijkt dat de besparingen door sigmoidoscopie-screening in de Verenigde Staten mogelijk even groot zijn als de kosten. In Nederland zullen de besparingen van sigmoidoscopie-screening de kosten niet geheel compenseren. Ook is bestudeerd welke veronderstellingen over het natuurlijk beloop van de adenoma-carcinoma-sequentie de resultaten van de National Polyp Study kunnen verklaren. De resultaten van de National Polyp Study konden alleen verklaard worden door te veronderstellen dat zowel veel nieuwe adenomen ontstaan (hoge adenoomicidentie) als bestaande adenomen verdwijnen (regressie).

Ten slotte is het dikkedarmkankerrisico in de eerste jaren na poliepectomie onderzocht. Een review van zes populatiestudies laat zien dat het risico in de eerste jaren na poliepectomie in geselecteerde adenoapatiënten met een hoge kwaliteit van de eerste colonoscopie en daaropvolgende follow-up niet hoger is dan het risico in de algemene bevolking. Daarnaast is het dikkedarmkankerrisico berekend in 78.473 adenoapatiënten in Nederland in de periode 1 januari 1988 tot 1 oktober 1998. Het blijkt dat – met de huidige poliepectomie- en controlepraktijk in Nederland – adenoapatiënten een significant hoger risico op dikkedarmkanker hebben dan de algemene bevolking. Het risico op dikkedarmkanker in jaar twee tot elf na poliepectomie is 1,5 keer het risico in de algemene bevolking.

### CURRICULUM VITAE

Franka Loeve werd geboren op 24 april 1972 in Rotterdam. In 1995 studeerde zij af in de studierichting Toegepaste Wiskunde van de Universiteit Twente. In de periode 1995-1996 werkte zij bij Cap Volmac. Vanaf 1996 werkt zij bij het Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hier doet zij onderzoek naar de kosten en effecten van screening op dikkedarmkanker met behulp van het MISCAN-

COLON-model. Daarnaast was zij lid van de werkgroep 'Herziening Richtlijn Follow-up na Poliepectomie'. Zij heeft ook gewerkt aan het ontwerpen van een screeningstrial voor dikkedarmkanker in Nederland binnen de COCAST-werkgroep. Sinds 1999 werkt zij tevens als consultant bij ORTEC bv te Gouda.

Het proefschrift is te vinden op de volgende website:  
[www.eur.nl/fgg/medbib/EUR-diss/Loeve\\_F/Loeve\\_F.html](http://www.eur.nl/fgg/medbib/EUR-diss/Loeve_F/Loeve_F.html)  
of aan te vragen bij: [f.loeve@erasmusmc.nl](mailto:f.loeve@erasmusmc.nl)

---

## THE SOCIAL POSITION OF ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH CHRONIC DIGESTIVE DISORDERS

*Hilly Calsbeek, UMC Utrecht, 9 december 2003*

Een chronische spijsverteringsaandoening kan gepaard gaan met klachten en symptomen, zoals pijn, gebrek aan energie, incontinentie of flatulentie, maar ook met zelfzorgactiviteiten als het volgen van een dieet of gebruiken van medicatie; consequenties die van invloed kunnen zijn op het sociaal-maatschappelijk functioneren van patiënten. Een dergelijke impact van chronische spijsverteringsaandoeningen was tot dusver nauwelijks onderwerp van onderzoek onder jongeren. Het huidige onderzoek is opgezet om inzicht te krijgen in de sociaal-maatschappelijke positie van jongeren met een chronische spijsverteringsaandoening en om een basis te leggen voor informatievoorziening en preventieve maatregelen, zodat jonge patiënten zoveel mogelijk dezelfde kansen hebben als hun gezonde leeftijdgenoten.

Hiertoe vulden in totaal 758 patiënten in de leeftijd van 12 tot 25 jaar (gemiddelde respons 57%), verdeeld over de diagnosegroepen IBD (chronische darmontstekingsziekten), chronische leveraandoeningen, aangeboren aandoeningen van het spijsverteringskanaal, coeliakie en voedselallergie, een vragenlijst in. Deze vragenlijst bevatte vragen over het sociaal-maatschappelijk functioneren, zoals schoolprestaties, ziekteverzuim, vriendschap, vrijetijdsbesteding, relaties en arbeidsparticipatie. Daarnaast werden vragen gesteld over verscheidene intra- en extra-individuele factoren, zoals *coping* (omgaan met problemen of stress), optimisme, zelfbeeld, sociale steun en mate van bescherming tijdens de opvoeding.

De ziektelast zoals patiënten die ervaren, de sociaal-maatschappelijke positie en het copinggedrag werden in dit onderzoek vergeleken met de uitkomsten van 306 controlepersonen, eveneens jongeren van 12 tot 25 jaar (respons 55%). Daarbij is gekeken in hoeverre ziektelast en coping een rol spelen in het sociaal-maatschappelijk functioneren van jongeren.

De resultaten lieten zien dat met name jongeren met IBD, bijvoorbeeld de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, en jongeren met een chronische leveraandoening knelpunten ervaren op het sociaal-maatschappelijke vlak: zij hebben een hoger ziekteverzuim op school, gaan minder vaak uit en heb-

ben over het algemeen minder kansen op de arbeidsmarkt in vergelijking met gezonde leeftijdgenoten. Met betrekking tot het opleidingsniveau, vriendschappen en het aangaan en onderhouden van relaties hebben jongeren met een chronische spijsverteringsaandoening dezelfde kansen als hun gezonde leeftijdgenoten.

Voor wat betreft de ziektelast gaven vooral jongeren met IBD, chronische leveraandoeningen en voedselallergie aan dagelijks last van hun ziekte te hebben in de zin van fysieke klachten, een beperkte conditie, opnames in het ziekenhuis, dagelijks medicatiegebruik en dieetvoorschriften.

Los van de diagnose kunnen gevoelens van depressie, een beperkte conditie, ziekenhuisopnames, het volgen van een dieet en het extra afhankelijk zijn van toiletfaciliteiten over het algemeen opgevat worden als risicofactoren voor schoolloopbaan en vrijetijdsbesteding. Ofwel: hoe meer 'last' van deze factoren, hoe meer kans op bijvoorbeeld verzuim van school door ziekte of minder vaak uitgaan dan gezonde leeftijdgenoten. Daarnaast bleken de mate van dagelijks medicijngebruik en het afhankelijk zijn van toiletfaciliteiten negatief samen te hangen met de arbeidsparticipatie.

Behalve de ziektelast is gekeken naar *coping*, oftewel de manier van omgaan met problemen en stress. De resultaten van dit onderzoek lieten zien dat jongeren met verschillende chronische spijsverteringsaandoeningen net zo omgaan met problemen en stress als hun gezonde leeftijdgenoten. Taakgerichte copingstrategieën (bijvoorbeeld: je best doen om de situatie te begrijpen of: concentreren op het probleem en bekijken hoe het op te lossen) bleken positief samen te hangen met het opleidingsniveau; vermijdingsgerichte copingstrategieën (bijvoorbeeld iets lekkers gaan halen buiten de deur) bleken positief gerelateerd aan vriendschap en uitgaan, terwijl emotiegerichte copingstrategieën (bijvoorbeeld verward voelen of je zorgen maken dat je het allemaal niet aankunt) negatief samenhangen met vriendschap.

Over het algemeen kan worden gesteld dat – los van de diagnose – de ervaren ziektelast en de wijze van omgaan met problemen en stress een rol spelen in het sociaal-maatschappelijk functioneren van jongeren met chronische spijsverteringsproblemen. Met de resultaten van dit onderzoek is een basis gelegd voor voorlichting door behandelend artsen en patiëntenorganisaties. Meer onderzoek is nodig naar de precieze rol van coping, maar ook naar de rol van andere factoren zoals de mate van bescherming tijdens de opvoeding, sociale steun, zelfbeeld en optimisme. Dan zal een completer beeld gegeven kunnen worden welke factoren beschermen of juist een risico inhouden voor het sociaal-maatschappelijk functioneren van jongeren met een chronische spijsverteringsaandoening. Naar verwachting wordt volgend jaar gestart met een vervolgstudie onder jongeren met IBD en chronische leveraandoeningen.

Het onderzoek werd uitgevoerd met financiële steun van de Stichting Kinderpostzegels Nederland, Maag Lever Darm Stichting, Stichting NIVEL en UMC Utrecht, afdeling Gastro-enterologie.

### CURRICULUM VITAE

Hilly Calsbeek (1969) studeerde Gezondheidswetenschappen aan de Universiteit van Maastricht. Sinds 1996 werkt zij als onderzoeker bij het NIVEL en heeft zij (mee)gewerkt aan diverse studies, waaronder het onderzoek onder jongeren met chronische spijsverteringsaandoeningen, dat ten grondslag ligt aan haar proefschrift. Momenteel is zij bij het NIVEL als onderzoeker verbonden aan het Patiëntenpanel Chronisch Zieken (PPCZ), een landelijk representatief panel van mensen met chronische somatische aandoeningen. Een exemplaar is op te vragen bij: [h.calsbeek@nivel.nl](mailto:h.calsbeek@nivel.nl).

# Het Laboratorium Maag-Darm-Leverziekten van het Erasmus MC

In het verleden was MDL een onderdeel van de afdeling Inwendige Geneeskunde II, echter met de benoeming van Ernst Kuipers (augustus 2000) als hoogleraar gastro-enterologie en afdelingshoofd, is MDL een zelfstandige afdeling geworden. Tegelijkertijd is een nieuw MDL-laboratorium opgericht onder leiding van Hans Kusters. Binnen het laboratorium zijn de gastro-enterologische en hepatologische onderzoekslijnen samengebracht en vindt MDL-specifieke diagnostiek plaats. In dit zeer jonge laboratorium werken momenteel dertig mensen, waaronder twaalf promovendi. Daarnaast participeren veel van de MDL-artsen in klinische en basale studies. De nauwe samenwerking met de kliniek is dan ook een van de sterke punten van het onderzoek binnen het laboratorium. Bovendien wordt intensief samengewerkt met andere afdelingen, zowel binnen het Erasmus MC (onder andere Heelkunde, Pathologie, Immunologie en Kindergeneeskunde) als met diverse laboratoria in binnen- en buitenland.

## ONDERZOEK

Het onderzoek van het MDL-laboratorium richt zich op de oorzaken en mechanismen van chronische ontsteking in de tractus digestivus en is onderverdeeld in vier hoofdlijnen: 1) pathogenese van *Helicobacter pylori*-infectie; 2) immunologie van levertransplantatie; 3) immunologie van hepatitis B-infectie; en 4) pathogenese van Barrett's oesophagus.

Het *Helicobacter*-onderzoek onder leiding van Hans Kusters en Arnoud van Vliet richt zich met name op de pathogene bacterie *Helicobacter pylori* en daaraan gerelateerde ziektes, maar breidt zich momenteel uit naar non-*pylori Helicobacter*-species en hun rol in chronische ontstekingsziekten en maligniteiten in darm en lever. Middels moleculair-biologische, micro-biologische en immunologische technieken proberen wij een beter begrip te krijgen van de pathogenese en behandeling van deze infecties. De bestudering van de processen die het mogelijk maken dat *Helicobacter*-species in staat zijn hun doelorganen chronisch te koloniseren, staan hierbij centraal.

Luc van der Laan en Jaap Kwekkeboom leiden het onderzoek naar lokale immunologische processen in de lever in relatie tot transplantatietolerantie en herinfectie met het hepatitis C-virus. In

nauwe samenwerking met MDL-arts Herold Metselaar en transplantatiechirurg prof. Huug Tilanus zijn verschillende onderzoekslijnen opgezet waarbij gebruik wordt gemaakt van de 'dunne naald'-aspiratiebiopsiemethode als niet-traumatisch alternatief voor klassieke leverbiopten. Zo is gekeken naar de rol van cytokines en co-stimulatoire moleculen in levertransplantaatafstoting. Momenteel richten wij ons op de rol van leverdendritische cellen en regulatorische T-cellen bij tolerantie en op de immunopathogenese en preventie van hepatitis C-infectie van de getransplanteerde lever.

Het hepatitis B-onderzoek onder leiding van Renate van der Molen en Harry Janssen concentreert zich op de rol van immuuncellen in de pathogenese en behandeling van chronische HBV-infectie. Gekeken wordt naar het functioneren van helper-, cytotoxische en regulatorische T-cellen en dendritische cellen in het verloop van de infectie en tijdens behandeling. Verdere ontrefeling van het mechanisme van chronische HBV-infectie zal in de toekomst mogelijk leiden tot verbeterde en vernieuwende therapieën.

Het slokdarmonderzoek onder leiding van Peter Siersema en Hans Kusters richt zich vooral op

Barrett-oesofagus. Via moleculair-biologische en immunologische technieken wordt geprobeerd een beter begrip te krijgen van de processen die resulteren in de transformatie van gezonde slokdarm via Barrett's slokdarm naar oesophaguscarcinoom. Tevens wordt in een groot patiëntencohort geprobeerd risicogroepen te identificeren met behulp van DNA-ploidiestatus, waardoor betere voorspellingen en aanpassingen van surveillance gedaan kunnen worden.

Onder leiding van Hans Kusters en Hanneke van Vuuren verricht het MDL-laboratorium ook taken op het gebied van MDL-gerelateerde diagnostiek. Verschillende functionele testen ten behoeve van MDL-specifieke patiëntenzorg (onder andere *Helicobacter pylori*-, waterstof- en galzuurademtesten) worden hier uitgevoerd. Daarnaast worden nieuwe niet-invasieve testen ontwikkeld ter verbetering en aanvulling van de huidige diagnostiek.

## WEBSITE

Meer informatie over onze activiteiten kunt u vinden op onze website [www.gastrolab.nl](http://www.gastrolab.nl). De site bevat tevens een overzicht van onze wetenschappelijke publicaties.



Het MDL-laboratorium van het Erasmus MC. Voor de namen van alle medewerkers verwijzen we graag naar [www.gastrolab.nl](http://www.gastrolab.nl).