

STAND VAN ZAKEN **50** / RONDETAfelGESPREK: MLDS **52-56**  
DARM: STOMA **57-59** / INTERVIEW: LEVEN MET EN NA KANKER **60**  
SER-ADVIES ZORGSTELSEL **63-65** / COLUMN **65**  
PALLIATIE: JEUK & HIK **67** / MAAG-DARMISCHEMIE **69**  
THEMA: FARMACOTHERAPIE **71-87** / MDL-TRANSFERS **87**  
PANCREASVERVETTING **88-91** / PROEFSCHRIFTEN **92-93**  
CASUÏSTIEK **94-95** / DE AFDELING **97**

# MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING  
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 28 / NUMMER 2 / JUNI 2022

FARMACOTHERAPIE  
**'Willen we de zorg  
daadwerkelijk veranderen?'**

# Meten is weten

Een paar weken geleden kwamen we voor het eerst weer *live* bij elkaar in Utrecht. Het bestuur van onze NVMDL had van alle commissies leden uitgenodigd voor de jaarlijkse brainstorm over de vraag 'Wat zijn de belangrijke thema's en wat staat ons te wachten?' Ik was aanwezig namens MAGMA. Met enige onzekerheid begroetten we elkaar. Ga je gewoon zitten, kun je elkaar de handen nog wel schudden? Corona blijft toch wel een beetje in ons hoofd hangen. Maar zo vlak naast elkaar gezeten kwamen de gesprekken al snel op gang. Totdat plotseling iemand opmerkte: "Behalve de vertegenwoordiging van de aios zitten we hier toch wel vooral met de ouderen aan tafel." Dat maakte wat los. "Het is een andere tijd!" riep er een. Wat werd daarmee bedoeld? "Voor sommige commissies moet je minimaal vijf jaar MDL-arts zijn, dus reken maar uit", zei een ander. Maar nee, dat kon niet waar zijn: "Jonge artsen hebben gewoon andere prioriteiten, die gaan 's avonds niet meer vergaderen. De nieuwe generatie wil best hard werken, maar niet in de avonduren; de avond is voor het gezin, voor het sociale leven." En daarop volgde natuurlijk de verzuchting: "Dat ziet er voor onze commissies dan somber uit."

Maar klopt dat wel? Is het voornamelijk de oudere generatie die de commissies binnen de vereniging bevolkt? Er is maar één manier om erachter te komen: meten is weten. Ik heb de lijst van commissies met de leden erbij gepakt en een van de meest recente smoelenboeken (toen dat nog mocht volgens de AVG). Als je ervan uitgaat dat je als begin dertiger de opleiding voltooit en het vervolgens een aantal jaren duurt voordat je je richting hebt bepaald, dan volgen daarna ongeveer 30 arbeidsjaren, van 37 tot de pensioengerechtigde leeftijd van 67 jaar. Die periode heb ik eerst in drie decennia verdeeld: 37-47, 48-57 en 58-67 jaar. Vervolgens heb ik zonder ingewikkelde statistiek de gemiddelde leeftijd in de diverse commissies uitgerekend (aios niet meegeteld). Indien dat gemiddelde binnen het eerste decennium valt, kun je zo'n commissie als 'jong' beschouwen, binnen het tweede decennium als 'gemiddeld' en binnen het derde decennium als 'oud'. Bij geen van de zestien commissies viel de gemiddelde leeftijd in het laatste decennium. Drie commissies bleken 'jong', te weten de commissie Oncologie, de MAGMA-redactie en de MDL-Raad Kwaliteit (respectievelijk 42, 46 en 46,3 jaar). Bij de overige dertien commissies lag de gemiddelde leeftijd in het tweede 'gemiddelde' decennium (*tabel 1\**).

Hiermee kreeg ik de smaak te pakken. Kon ik nog een berekening loslaten op onze commissieleden? In totaal zijn er circa 162 leden actief binnen de diverse commissies. Als je leeftijdscohorten maakt van vijf jaar, dan blijkt dat er tussen 37 en 62 jaar sprake is van een min of meer gelijke inzet (*tabel 2\**). De groepen jonger dan 37 jaar en ouder dan 62 jaar zijn iets minder vertegenwoordigd, waarschijnlijk omdat de jongste collega's nog zoekende zijn en de oudere collega's al een beetje afbouwen.

Voor de goede orde: we hadden vervolgens een zeer succesvolle vergadering, waarvan de inhoud de leden binnenkort nog wel zal bereiken. De prietpraat bij aanvang was vooral gezellig, maar sloeg uiteindelijk nergens op: onze leden zetten zich op grote schaal in, ongeacht hun leeftijd! Kortom, onze NVMDL is een vereniging van jong en oud.

*Rob de Knecht*

\*Tabel 1 en 2 vindt u op pag. 95 van deze MAGMA.

► REFERENTIES bij artikelen vindt u in de DIGITALE editie. Kijk op [www.mdl.nl/MAGMA/](http://www.mdl.nl/MAGMA/) alle-edities en download de pdf. De verwijzingen zijn bijgevoegd vanaf pagina 101.

## COLOFON

MAGMA is een uitgave van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en MDL-geïnteresseerde specialisten, medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

## Oplage

2750 exemplaren

## Redactie

Geert Bulte  
Sietske Corporaal  
Mirjam van der Ende  
Marina Grubben  
Marloes van Ierland  
Rob de Knecht  
Ger Koek  
Lieke Koggel  
Susanne Korsse  
Xavier Smeets  
Govert Veldhuijzen  
Fanny Vuik

## Interviews

Monique Koudijs

## Eindredactie

Van Luyken

## Redactieadres

Dr. R.J. de Knecht,  
hoofdredacteur MAGMA  
Erasmus MC  
Postbus 2040  
3000 CA ROTTERDAM  
E: r.deknecht@erasmusmc.nl

## Abonnementen

Secretariaat NVMDL  
Postbus 657  
2003 RR Haarlem  
E: secretariaat@mdl.nl

## Vormgeving

M.Art, Haarlem  
grafische vormgeving

## Druk

Deltabach Grafimedia BV  
Nieuw-Vennep  
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

Shutterstock

## REDACTIE MAGMA

De inhoud van MAGMA wordt bepaald door een onafhankelijke Redactieraad van 10 à 12 NVMDL-leden, inclusief 1 à 2 leden van NVMDL i.o. Deze onafhankelijkheid houdt in dat de artikelen in MAGMA niet noodzakelijkerwijs het standpunt van de NVMDL weergeven.

Wil je reageren op een artikel en/of een bijdrage insturen? Wend je dan tot de redactie via [r.deknecht@erasmusmc.nl](mailto:r.deknecht@erasmusmc.nl).

## Overgewicht: pandemie in slow motion

Dertig jaar geleden had een derde van de Nederlanders overgewicht. Inmiddels is dat de helft (!). Dit gaat gepaard met veel chronische ziekten, zoals diabetes, hart- en vaatziekten, dertien soorten kanker, levercirrose en een lagere kwaliteit van leven. De hoofdoorzaak van dit probleem ligt in onze westerse levensstijl, met vaak ongezonde voeding, gebrek aan bewegen, stress en slaapttekort. Ongezonde voeding, die ook nog eens overal makkelijk verkrijgbaar is, speelt in deze opsomming de hoofdrol. Op de site van een pizzagigant las ik dat zij ernaar streven om van de huidige 300 naar 450 vestigingen in Nederland te groeien. Dat echt overal eten wordt aangeboden of te pakken is, merk je zelf nog eens extra als je een paar kilo wilt afvallen...

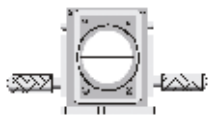
De uitvoering van alle maatregelen die in het Nationaal Preventieakkoord van 2018 (zeventig partijen!) zijn opgesteld, moet ertoe leiden dat in 2040 minder dan 38% van de bevolking overgewicht heeft. Tussentijdse evaluatie en inschatting door het RIVM<sup>1</sup> leren ons dat dit doel met het huidige pakket aan afspraken – zoals gezondere schoolkantines, verbeterde productsamenstelling, minder suiker in frisdranken en educatieve programma's in wijken, scholen en kinderopvang – zeer waarschijnlijk niet gaat worden gehaald.

Effectievere maatregelen zijn hard nodig. Het RIVM geeft na literatuuronderzoek en input van experts duidelijk aan dat prijsmaatregelen het best zullen werken.<sup>2</sup> Ongezonde producten moeten duurder en gezonde producten goedkoper worden gemaakt. Bijvoorbeeld: belasting heffen op dranken waarin suiker zit en de btw op producten uit de Schijf van Vijf afschaffen. De experts stellen ook voor om met werkgevers strengere afspraken te maken over gezond eten op de werkvloer, en marketing te verbieden voor producten buiten de Schijf van Vijf. Verder adviseren ze om op minder plaatsen fastfood te laten verkopen.

Ik hoop dat de politieke moed er is nu echt door te pakken. Preventie is de enige manier een halt toe te roepen aan deze epidemie.

Was getekend,

Frank Vleggaar  
-voorzitter-



1. Voortgangsrapportage Nationaal Preventieakkoord 2020, RIVM.

2. A. van Giessen et al, *Inventarisatie aanvullende maatregelen Nationaal Preventieakkoord*. Mogelijke vervolgstappen richting de ambities voor 2040, RIVM-rapport 2021-0053.

## Farmacotherapie

**Voordat het Elektronisch Patiëntendossier (EPD) zijn intrede deed, werden met de pen van de dokter de meeste kosten gemaakt: alle daarmee uitgeschreven recepten waren verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de zorguitgaven. Anno 2022 is het aandeel van medicijnen in de totale zorgkosten echter niet wezenlijk veranderd, sterker nog: dit aandeel neemt alleen maar toe. Er zijn steeds meer therapeutische mogelijkheden voor veel voorkomende ziekten die bijna automatisch duurder zijn dan hun voorgangers. En nieuwe behandelingen van zeldzamere ziekten zijn welhaast onbetaalbaar aan het worden.**

De SER is het belangrijkste adviesorgaan voor regering en parlement op het gebied van sociaal-economische vraagstukken. Daarom hebben we hen gevraagd hun adviesrapport uit 2020 over de houdbaarheid van de zorg op de langere termijn in deze *MAGMA* toe te lichten.

We vervolgen het thema met meer gedetailleerde aspecten van farmacotherapie. Het voorkómen van verspilling als kostenbesparing zou je hierbij het 'laaghangend fruit' kunnen noemen, ware het niet dat het tegengaan ervan een grote uitdaging is en blijft.

Als gevolg van toenemende prijsdruk van vooral de zijde van de overheid zijn sommige goedkope medicamenten van de markt verdwenen of zelfs nooit beschikbaar geweest. Maar bismutpreparaten komen gelukkig terug, zodat we *H. pylori*-geassocieerde gastritis weer beter kunnen behandelen.

Thioguanine is eindelijk geregistreerd voor IBD, het verhaal hierover leest als een detective.

Een veiliger gebruik van medicatie wordt beschreven in een artikel over farmacogenetica.

In de nieuwe HCC-richtlijn zijn ook de huidige medicamenteuze behandelingen opgenomen.

En ten slotte is er een interview met MDL-arts in opleiding Maartje van de Meeberg over het belang van klinische farmacologie.

Het laatste woord over farmacotherapie is met deze *MAGMA* nog lang niet gezegd. In de komende edities zal dit onderwerp dan ook regelmatig terugkomen. Zo zijn de kosten van bijwerkingen substantieel voor de gezondheidszorg. Er is nog veel winst te behalen in de preventie van ziekenhuisopnames door een meer geïndividualiseerd medicatiebeleid.

Wilt u een bijdrage leveren aan de discussie? Laat het ons weten!

Ger Koek, Rob de Knegt en Fanny Vuik

VAN LEVERSTICHTING (1981) TOT MLDS MET BREDE IMPACTAGENDA (2022)

# ‘We hebben de wind in de zeilen’

De Maag Lever Darm Stichting (MLDS) bestond in 2021 veertig jaar<sup>1</sup>. Bij de oprichting in 1981 was MDL nog geen afzonderlijk vakgebied. Sindsdien is er veel veranderd en de stichting evolueerde mee. Tegenwoordig wil de MLDS naast medische impact ook ‘maatschappelijke impact’ genereren en werkt daarin nauw samen met het veld. Tijdens het rondetafelgesprek voor *MAGMA* blikken we kort terug, maar vooral vooruit: wat is de huidige rol en betekenis van de MLDS en hoe zorg je voor succesvolle fondsenwerving voor onderzoek?

*Deelnemers aan deze (digitale) ronde tafel zijn: Cisca Wijmenga (hoogleraar Humane Genetica RUG en UMCG, en rector magnificus RUG), Nanne de Boer (MDL-arts/onderzoeker Amsterdam UMC), Marjolijn Duijvestein (MDL-arts Radboudumc en voorzitter ICC), Frank Vleggaar (hoofd MDL Utrecht en voorzitter NVMDL), José Willemse (directeur Nederlandse Leverpatiënten Vereniging) en Loes Kraaijo, persvoorlichter MLDS.*

**E**erst een korte terugblik. De huidige directeur van de MLDS, Bernique Tool, gaf bij haar aantreden in 2017 in een interview in *MAGMA*<sup>2</sup> al een mooi inkijkje in de ontwikkeling en innovatiekracht van het vakgebied MDL in de afgelopen decennia. Was de spijsvertering in 1981 – in dat jaar richtte internist en leverspecialist Chris Gips de Leverstichting op – nog een sluitpost en geen afzonderlijk vakgebied, in 2022 staat het vak MDL volop op de kaart. Denk alleen al aan het bevolkingsonderzoek darmkanker, maar ook bijvoorbeeld aan het

internationaal baanbrekende genetisch onderzoek naar coeliakie en het microbioom van Cisca Wijmenga, hoogleraar Humane Genetica aan de RUG en het UMCG<sup>3</sup>. Ook de samenleving is steeds meer bezig met voeding in relatie tot gezondheid, merken de rondetafeldeelnemers.

“Mijn halve poli gaat alleen maar over: ‘Dokter, ik wil mijn voeding veranderen, zodat ik gezonder word. Wat wilt u dat ik doe?’ En als ik een feestje heb, gaat het vaak al snel over gezondheid, voeding en poep”, zegt Nanne de Boer, MDL-arts en onderzoeker in het Amsterdam UMC met als aandachtsgebied Inflammatoire darmziekten.

## Impactagenda MLDS

De MLDS zet sinds 2017 volop in op de spijsvertering in de breedste zin van het woord: van leefstijl en voeding tot vroegdiagnostiek en kwaliteit van leven bij spijsverteringsziekten. De drijfveer? “We willen van spijsvertering een maatschappelijk relevant thema maken. De organen waarmee we ons bezighouden – de slokdarm, maag, lever, alvleesklier en darmen – zitten in de medische hoek, maar in haar geheel is de spijsvertering een maatschappelijk onderwerp”, legde Tool al in het eerdere *MAGMA*-interview uit. “Dit houdt in dat we onze actieradius verbreden: we vergroten het publieke bewustzijn rond de spijsvertering,



Nanne de Boer



Marjolijn Duijvestein

JANNE VAN DE WEIJER, BLUE OFFICE BATTERY

<sup>1</sup> Vanwege corona is het event om aandacht te besteden aan het veertigjarig bestaan een jaar uitgesteld (evenals de publicatie in *MAGMA*). <sup>2</sup> *MAGMA* 3-2017, p. 92-95.

<sup>3</sup> <https://nieuws.umcg.nl/web/research/w/the-dutch-microbiome-project-using-large-scale-population-research-to-identify-what-shapes-a-healthy-gut-microbiome-1>.

zetten in op beleidsbeïnvloeding en werken intensief samen met patiëntenverenigingen en het medische (MDL-)veld.”

De stichting heeft daarvoor een *Impactagenda* geformuleerd die leidend is in al haar activiteiten: van financiering van onderzoek, lobby en campagnes tot fondsenwerving. Loes Kraaijo, persvoorlichter bij het MDLS: “We hebben één overkoepelende doelstelling voor al ons werk: dat er in Nederland geen sterfte, schaamte, onzekerheid, pijn, angst, isolement of ongemak meer is door spijsverteringsziekten – én dat iedereen weet dat de spijsvertering de bron is van gezondheid, omdat veel ziektes in de darmen ontstaan. Vanuit deze overkoepelende doelstelling hebben we drie impactroutes geformuleerd. *Impactroute 1* gaat over bewustwording en bewondering, waarmee we onder andere inzetten op preventie. Onze ambitie: in 2024 ziet 25 procent van de Nederlanders de spijsvertering als bron

van gezondheid en ziekte, én weet ook hoe ze daarop grip moet krijgen. *Impactroute 2* gaat over vroege opsporing. Onze ambitie: in 2030 heeft 100 procent van de mensen met (een risico op) spijsverteringsproblemen toegang tot snelle vroegdiagnostiek. *Impactroute 3* richt zich op kwaliteit van leven van (chronische) patiënten, eigen regie gedurende het ziekteproces en het doorbreken van taboes. Onze ambitie is dat mensen met een spijsverteringsziekte de MLDS als medestrijder zien en daardoor grip op en steun bij het eigen, unieke ziekteproces ervaren. Bij *Impactroute 2 en 3* horen speerpunten die we in overleg met het MDL-veld hebben bepaald.”

### Lat hoog leggen

“Uitdagende doelen”, stelt Wijmenga vast. Zijn ze irreëel? “Ik vind het wel mooi”, vervolgt ze. “Als je deze aanpak kiest, moet je er ook goed voor durven gaan. Dus ik vind het

## Listen to your guts

Met de nieuwe campagne *Listen to your guts* wil de Maag Lever Darm Stichting (MLDS) Nederland aan het denken zetten over de spijsvertering. Het is de plek waar allerlei ziekten ontstaan en waar dus ook de oplossing voor meer gezondheid ligt. ‘Door goed naar onze spijsvertering te luisteren, kunnen we er beter voor zorgen’, is de onderliggende gedachte. Met deze campagne richt de MLDS zich op het algemeen publiek, buikpatiënten, artsen en beleidsmakers.

**Nieuwsgierig?**

**Kijk op [www.mlds.nl/guts](http://www.mlds.nl/guts)**

wel lef hebben. Bovendien vind ik het mooi dat de focus is verlegd van ziektebeelden naar het spijsverteringskanaal, waardoor je het nu ook kan hebben over: hoe houd je dit hele systeem gezond.”

Marjolijn Duijvestein, MDL-arts in het Radboudumc (met aandachtsgebied Crohn en colitis ulcerosa) en voorzitter van de stichting Initiative on Crohn and Colitis (ICC) beaamt dat: “Het streven is supergoed. Je kunt beter duidelijk maken wat je belangrijk vindt en het eventueel niet halen – of misschien vier jaar later – dan dat je de lat minder hoog legt.”

José Willemse, directeur van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV), wil wel graag wat kanttekeningen plaatsen: “Als vereniging had ik graag vanuit het leverpatiëntenperspectief nog meer meegedacht bij het formuleren van de agenda. Nu ligt de focus bijvoorbeeld heel erg op leververvetting<sup>1</sup>. Maar ik heb een achterban met heel veel andere leverziekten en daarvoor is ook aandacht en onderzoek nodig. Leververvetting als vlaggendrager voor leverziekten schept bovendien een fout beeld: er zijn tal van leverziekten waaraan je helemaal niets kunt doen, hoe gezond je ook leeft.”

Frank Vleggaar, hoofd MDL-afdeling van het UMC Utrecht (aandachtsgebied: onderzoek en behandeling van kanker in



José Willemse



Bernique Tool

<sup>1</sup> Als onderdeel van Impactroute 2 (vroege opsporing) - red.

ADVERTENTIE

## RONDETAFLGESPREK

het maag-darmkanaal) en voorzitter van de NVMDL: “Dat laatste geldt natuurlijk ook voor het merendeel van de ‘holle-buizen’-ziektes (maag-darmziektes): daaraan kun je vaak ook niets doen. Je moet met dat leefstijlverhaal dus voorzichtig zijn. Wat ik goed vind, is dat met deze focus de samenhang van de spijsverteringsorganen duidelijker wordt. Daar gaat het tenslotte om.”

### Keuzes maken

De MLDS is een vrij klein fonds. “Het is daarom begrijpelijk dat de MLDS strategische keuzes moet maken”, vindt Wijmenga. “Het lijkt mij gezond dat het fonds zich afvraagt: waar kunnen we het meeste impact hebben? Ik ben zelf geneticus en weet als geen ander hoeveel zeldzame erfelijke ziektes er bestaan. Maar als je je als stichting alleen daarop gaat richten, dan help je uiteindelijk maar een hele kleine groep. Ik vind de impactgerichte keuzes daarom verdedigbaar, al begrijp ik ook dat dit vanuit patiëntenperspectief soms heel vervelend kan zijn.” De Boer: “Ik ben het eens met Cisca. Als je bijvoorbeeld uitgaat van leververvetting: daar zit bewustwording in (valt binnen *route 1*), vroege opsporing van levercirrose en het hepatocellulair carcinoom (*route 2*) en als mensen eventueel richting de dood gaan, dan heb je het over kwaliteit van leven en eigen regie (*route 3*). Als ik denk aan galwegziekten waarbij preventie op nummer één tot en met vijf staat, samen met kwaliteit van leven, kan ik vanuit de hepatologie wel mijn ei kwijt in de drie thema’s van de Impactagenda, in ieder geval qua research.” Vleggaar: “De impactroutes zijn een manier om de spijsvertering over het voetlicht te brengen waarbij je per definitie natuurlijk heel veel ziektebeelden uitsluit die helemaal niets met die impactroutes te maken hebben. Maar je moet wel speerpunten kiezen, zoals de MLDS nu doet.”

### Lobbyen en actie voeren

Maar hoe genereer je impact? Dat blijft de hamvraag voor de MLDS. Bernique Tool, directeur van de MLDS heeft daarover duidelijke denkbeelden en verwoordde de kern-



Frank Vleggaar

vragen al in het voorgesprek met *MAGMA*: “Hoe kunnen we de spijsverteringsproblematiek zo positioneren dat deze niet meer wordt gezien als ondergeschoven kindje, maar als de sleutel of de poort tot preventie, ook in relatie tot andere ziektes? Hoe kunnen we het nu zó aanpakken en neerzetten dat de MDL-ziekten hoger op de agenda komen van beleidsmakers?” Het werk van de stichting is hiermee breder én complexer geworden, gaf zij aan. “Het is niet alleen: meer voorlichting geven en financieren van wetenschappelijk onderzoek. Het kan ook betekenen dat je actie voert, zorgprojecten financiert of een lobby op touw zet.” Kraaijo vult aan: “De MLDS is bijvoorbeeld onderdeel van de Vereniging Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF), waarbij we samenwerken binnen het Programma Gezonde Generatie, zoals in de Alliantie Voeding en de Alliantie Alcoholpreventie; daar zitten hele sterke lobby-aspecten aan. Ook de Toiletalliantie heeft een grote lobbyfactor, waarbij we actievoeren voor meer openbare toiletten voor buikpatiënten.”

### Samenwerking

Impact genereren doe je vooral ook samen met het veld, is de stellige overtuiging van de MLDS. Ze werkt dan ook op allerlei terreinen intensief samen. Sinds 2020 is er bijvoorbeeld een samenwerkingsverband met de patiëntenvereniging Crohn & Colitis NL (C&CNL), stichting ICC, commissie IBD van de NVMDL en de Beroepsvereniging Verpleegkundigen & Verzorgenden Maag Darm Lever – netwerk IBD (V&VN-IBD). Duijvestein: “Het is heel belangrijk dat je niet allemaal op verschillende eilandjes parallel aan elkaar met hetzelfde bezig bent, maar samen optrekt en van elkaar leert.” Ze geeft een voorbeeld: “Als voorbereiding op onze ‘ICC-velddagen’ (brainstormdagen) hebben we samen met de patiëntenvereniging een vragenlijst uitgezet naar het IBD-patiëntenpanel van de patiëntenvereniging Crohn & Colitis NL met als vraag: ‘Wat zouden jullie graag zien waar MDL-artsen de komende jaren onderzoek naar doen?’ Er volgde een hele lijst aan ideeën waarover we vervolgens als MDL-artsen samen met



Cisca Wijmenga

chirurgen, de MLDS en de patiëntenvereniging hebben doorgepraat. In het ziekteverloop van de patiënt zijn we allemaal immers een kleine speler, dus is het belangrijk dat we gezamenlijk nadenken over de kwaliteit van onderzoek én van zorg, en niet alleen maar vanuit je eigen perspectief.”

Ook Willemse is tevreden over de huidige samenwerking: “De relatie met de MLDS gaat door de jaren heen een beetje op en neer, maar de laatste jaren zitten we in zeer goed vaarwater. Ons doel – en daarvoor vinden we ook steeds meer gehoor bij de stichting – is de lever goed op de kaart te zetten. Mensen hebben geen idee hoe groot de lever is en waar die zit. Wat ‘ie doet, weten ze al helemaal niet. Daarin beginnen wij elkaar nu goed te vinden. En daar zijn wij natuurlijk heel blij mee.”

### Financiering onderzoek

Naast de samenwerkingsprogramma’s, campagnes, lobby’s en acties wordt ook de financiering van onderzoek langs de ‘impactmeetlat’ gelegd. De Impactagenda is bepalend voor de keuze van de *call*-thema’s en de honorering van onderzoeksvoorstel-

len. Volgens de stichting betekent dit dat de aanvliegroutes van de beoordelingen anders verlopen. Directeur Tool: “Eerst bepalen we samen met het veld op welke manier binnen een thema het meeste impact kan worden gemaakt. We stellen bijvoorbeeld samen onderwerpen vast waar wetenschappelijk onderzoek of zorgprojecten nodig en zinvol zijn. Bij de call ‘Right on time’ (*route 2*) wordt de toetsing – als vanouds – door de Wetenschappelijke Adviesraad binnen de MLDS (WAR) gedaan, maar bij de call ‘Leefstijl in de MDL-zorg’ (*route 3*) heeft de Maatschappelijke Adviesraad (MAR) van de stichting meer de leiding. Daarnaast zijn er alternatieve routes waarbij we met stakeholders gezamenlijk kijken hoe we onze fondsen kunnen inzetten. De onderzoeksvoorstellen komen uiteindelijk altijd langs de WAR en de MAR, waarbij de eerste toetst op wetenschappelijke kwaliteit en de tweede op maatschappelijke relevantie, maar de aanlooproutes kunnen variëren.”

Uitgaan van de Impactagenda heeft nog een voordeel: impact vergroten kan naamsbekendheid opleveren en dat is weer nodig voor succesvolle fondsenwerving om weten-

schappelijk onderzoek te kunnen financieren, zo weten ook de rondetafeldeelnemers. Wijmenga: “In relatie tot de grotere fondsen – denk aan de Hartstichting of KWS – merk je dat de MLDS niet de aandacht krijgt die zij verdient als je ziet hoe belangrijk de darm en lever zijn in relatie tot het aantal ziektes dat daarmee samenhangt.”

Vleggaar: “Je merkt dat spijsvertering voor veel mensen nog een beetje lastig te begrijpen begrip is. Het hart is natuurlijk veel duidelijker. Ook daarom lijkt het mij belangrijk meer bekendheid te geven aan dit onderwerp. Niet alleen: wat kan ermee misgaan, maar ook: dat het in de basis een heel mooi systeem is.”

### Sterren staan goed

Ook al is de MLDS nu nog een kleintje in vergelijking met bijvoorbeeld de Hartstichting of het KWF: de bekendheid én daarmee de fondsen moeten zeker kunnen groeien, menen alle gespreksdeelnemers. De Boer: “De doelen van de MLDS zijn natuurlijk ambitieus, maar ik denk dat de stichting in potentie een veel grotere rol, een stevigere positie kan pakken.” Wijmenga: “Het helpt daarbij enorm als je goed georganiseerd bent en ook het veld daaromheen mee hebt.” Vleggaar: “We zouden veel bekender moeten zijn. En als je impact wilt hebben, denk ik dat we dat sámen moeten doen.”

Willemse reageert: “Bekendheid prima, maar helaas gaat een donatie aan de MLDS vaak ten koste van ons als patiëntenvereniging. Mensen geven meestal maar één keer. Maar ook wij zijn van contributie en donateurs afhankelijk. Hier ligt dus altijd een spanningsveld. Het zou daarom mooi zijn als er standaard meer financiering beschikbaar komt voor het werk van patiëntenverenigingen.” De Boer ziet alleen maar kansen, gezien de steeds grotere aandacht voor het microbiom en darmgezondheid in relatie tot het ontstaan van allerlei ziektes. “We zitten wat dat betreft op de piek van de golf, hebben de wind in de zeilen. Het gaat iedereen aan en iedereen is met het thema bezig. Als je nu doorbijt, kun je als fonds beslist groeien. De sterren staan goed.”



## RE-INTEGREREN EN WERKEN MET EEN STOMA

# Wat gaat goed, wat kan er beter

Er zijn in Nederland circa 38.000 mensen met een stoma. De redenen voor het aanleggen van een stoma lopen uiteen, en kunnen onder andere het gevolg zijn van aandoeningen als colon- of blaascarcinoom, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. De klachten en complicaties die door een stoma zouden kunnen ontstaan, zijn eveneens divers en kunnen leiden tot zowel fysieke, mentale als praktische beperkingen [1,2]. Daarmee is het hebben van een stoma met regelmaat van invloed op de kwaliteit van leven [3,4]. Wat kan helpen?

**N**aar de kwaliteit van leven van mensen met een stoma [3] heeft tussen 2010 en 2013 al een uitgebreid onderzoek plaatsgevonden. Hieruit kwam naar voren dat een aantal sociaal-demografische en klinische variabelen een betere kwaliteit van leven voorspellen. Eén daarvan was werkzaam zijn of vrijwilligerswerk doen. Werken zou bij stomapatiënten dus moeten worden gestimuleerd. Het is echter voorstelbaar dat het stoma van invloed kan zijn op het werkvermogen, afhankelijk van aard en mate van

klachten of beperkingen door het stoma en het soort werk dat iemand doet.

## Werken met een stoma

Centraal in onderhavig onderzoek stond dan ook de vraag hoe re-integreren met een stoma wordt ervaren, welke klachten en beperkingen in werk er door een stoma kunnen ontstaan en wat kan helpen om het re-integreren en werken met een stoma te verbeteren. De groep die door de stoma moest stoppen of veranderen van werk, is

vervolgens nader beschouwd.

Middels een online vragenlijst, opgesteld in samenwerking met ervaringsdeskundigen van de Stomavereniging, werden antwoorden op de onderzoeksvragen verkregen (tabel 1 en 2). De lijst werd aan de leden van de Stomavereniging en via sociale media aangeboden.

## Resultaten

In totaal namen 1130 respondenten deel. Na selectie op in- en exclusiecriteria (ten tijde van het plaatsen van de stoma  $\leq$  64 jaar zijn en betaald werk hebben) bleef een onderzoekspopulatie van 672 respondenten over. Gemiddeld was de stoma 11,3 jaar geleden aangelegd, variërend van 1,8–21,1 jaar (SD = 9,5 jaar).

Het merendeel was tevreden tot zeer tevreden over de kennis en begeleiding tijdens de re-integratie door de bedrijfsarts, de steun van de werkgever en collega's. Steunend tijdens de re-integratie was een goed opbouwschema zonder druk, begrip van werkgever en collega's, passend werk rekening houdend met beperkingen in energie en tillen, beschikbaarheid van een toilet en mentale ondersteuning.

In tabel 2 zijn zowel de ervaren belemmeringen als beperkingen in het werk weergegeven. Belemmeringen liggen er met name op het gebied van tillen en dragen, onzekerheid over beschikbaarheid toilet, verminderde energie, lekkage, last van of zorg om een vol stomazakje, en knielen en buigen.

Het werken met een stoma zou kunnen worden bevorderd door betere toiletfaciliteiten, douche- en omkleedruimtes, tijd, begrip, openheid, en verminderen van het taboe rond het dragen van een stoma.

De respondenten die moesten stoppen met of veranderen van werk, ervoeren na aanleg van de stoma vaker en sterkere belemmeringen in werk en de afname van het aantal uren dat zij per week werkten, was groter: 13,3 + 11,8 versus 2,7 + 7,1 uur ( $p < 0,001$ ). ▷

Tabel 1. Stoma en werk.

<b>Na stoma moeten veranderen van of stoppen met werk?</b> (n = 566)	Ja	126 (22,3%)
	Nee	440 (77,7%)
<b>Na stoma gere-integreerd in werk?</b> (n = 557)	Ja, en ik ben ook bij een bedrijfsarts geweest	297 (53,3%)
	Ja, maar ik ben niet bij een bedrijfsarts geweest	59 (10,6%)
	Nee, maar ik ben wel bij een bedrijfsarts geweest	96 (17,2%)
	Nee, en ik ben ook niet bij een bedrijfsarts geweest	93 (16,7%)
	Nee, wel naar een vrijwillige functie	12 (2,2%)
<b>Wie op het werk is op de hoogte van uw stoma?</b> (n = 450)	Niemand op de hoogte	10 (2,2%)
	Werkgever/Leidinggevende/HR	16 (3,6%)
	De directe collega's/hele team	155 (34,4%)
	Combinatie werkgever/leidinggevende/directe collega's hele team/ anders	243 (54,0%)
	Anders	26 (5,8%)

ADVERTENTIE

Tabel 2. Klachten door het stoma en belemmeringen in werk.

	Beperkingen door het stoma (n <sub>1</sub> )				Mate van belemmeringen in werk door de klachten bij het stoma (n <sub>2</sub> )		
	Nooit	Zelden	Soms	Altijd	Niet belemmerd	Beetje belemmerd	Ernstig belemmerd
<b>Ik kan minder tillen/dragen</b> n <sub>1</sub> = 572 n <sub>2</sub> = 506	58 (10,1%)	70 (12,2%)	179 (31,3%)	265 (46,3%)	195 (38,5%)	232 (45,9%)	79 (15,6%)
<b>Last van storende geur</b> n <sub>1</sub> = 579 n <sub>2</sub> = 468	214 (37,0%)	211 (36,4%)	148 (25,6%)	6 (1,0%)	325 (69,4%)	135 (28,9%)	8 (1,7%)
<b>Last van storend geluid</b> n <sub>1</sub> = 582 n <sub>2</sub> = 488	110 (18,9%)	230 (39,5%)	227 (39,0%)	15 (2,6%)	320 (65,6%)	155 (31,8%)	13 (2,7%)
<b>Last van angst schaamte of psychische klachten door stoma</b> n <sub>1</sub> = 588 n <sub>2</sub> = 480	271 (46,1%)	156 (26,5%)	137 (23,3%)	24 (4,1%)	314 (65,4%)	142 (29,6%)	24 (5,0%)
<b>Huidklachten door stoma</b> n <sub>1</sub> = 592 n <sub>2</sub> = 504	121 (20,4%)	202 (34,1%)	238 (40,2%)	31 (5,2%)	358 (71,0%)	131 (26,0%)	15 (3,0%)
<b>Last van onzekerheid beschikbaarheid toilet</b> n <sub>1</sub> = 577 n <sub>2</sub> = 494	172 (29,8%)	149 (25,8%)	196 (34,0%)	60 (10,4%)	256 (51,8%)	181 (36,6%)	57 (11,5%)
<b>Minder energie</b> n <sub>1</sub> = 587 n <sub>2</sub> = 515	101 (17,2%)	86 (14,7%)	200 (34,1%)	200 (34,1%)	164 (31,8%)	214 (41,6%)	137 (26,6%)
<b>Last van lekkage</b> n <sub>1</sub> = 591 n <sub>2</sub> = 508	93 (15,7%)	229 (38,8%)	252 (42,6%)	17 (2,9%)	247 (48,6%)	226 (44,5%)	35 (6,9%)
<b>Pijn door stoma</b> n <sub>1</sub> = 583 n <sub>2</sub> = 448	284 (48,7%)	164 (28,1%)	120 (20,6%)	15 (2,6%)	342 (76,3%)	91 (20,3%)	15 (3,4%)
<b>Last van zorg om vol zakje</b> n <sub>1</sub> = 583 n <sub>2</sub> = 497	115 (19,7%)	186 (31,9%)	214 (36,7%)	68 (11,7%)	214 (43,1%)	232 (46,7%)	51 (10,3%)
<b>Lastig kunnen knielen/buigen door stoma</b> n <sub>1</sub> = 579 n <sub>2</sub> = 487	149 (25,7%)	133 (23,0%)	180 (31,1%)	117 (20,2%)	223 (45,8%)	188 (38,6%)	76 (15,6%)
<b>Stoma belemmert slaap</b> n <sub>1</sub> = 576 n <sub>2</sub> = 470	245 (42,5%)	170 (29,5%)	116 (20,1%)	45 (7,8%)	301 (64,0%)	132 (28,1%)	37 (7,9%)
<b>Stoma belemmert om snel te kunnen lopen</b> n <sub>1</sub> = 564 n <sub>2</sub> = 457	276 (48,9%)	130 (23,1%)	100 (17,7%)	58 (10,3%)	299 (65,4%)	122 (26,7%)	36 (7,9%)

## Conclusie

Op basis van de antwoorden op de onderzoeksvragen kan worden geconcludeerd dat re-integratie naar werk na een stoma in veruit de meeste gevallen naar tevredenheid verloopt. Toch neemt het aantal uren dat wordt gewerkt af na het aanleggen van een stoma en moet bijna een vijfde van de stomadragers veranderen van functie of stoppen met werk.

Het onderzoek liet zien dat volgens de deelnemers de bedrijfsarts re-integraties zou kunnen bevorderen, en wel door het vergroten van zijn/haar stoma-specifieke kennis, door te ondersteunen in het regelen van pas-

sende sanitaire voorzieningen, informatie en uitleg te geven aan werkgevers en door aandacht te hebben voor vermoeidheid en het mentale aspect bij de stoma (tabel 3).

Ankie van den Oord, bedrijfsarts ArboNed

*Dit artikel is gebaseerd op het onderzoek van Ankie van den Oord, uitgevoerd ten tijde van haar opleiding tot bedrijfsarts onder begeleiding van Judith Bos, scriptiebegeleider en docent van de SGB0<sup>1</sup>.*

*De volledige onderzoeksresultaten kunnen worden opgevraagd via*

*[ankie.van.den.oord@arbo.ned.nl](mailto:ankie.van.den.oord@arbo.ned.nl)*

Kijk voor de referenties en tabel 3 in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 101) op [www.mdl.nl/MAGMA-alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA-alle-edities)



CENTRA VOOR LEVEN MET EN NA KANKER VOORZIEN IN BEHOEFTE

# ‘Je hoeft het niet alleen te doen’

In Nederland bestaan er op dit moment 81 (inloop)centra waar (ex-)kankerpatiënten, hun naasten en nabestaanden niet-medische ondersteuning kunnen krijgen. Zij kunnen er bijvoorbeeld terecht voor een luisterend oor, lotgenotencontact, (her)vinden van vitaliteit of informatie. De centra voorzien in een behoefte. Ruim 80 procent van de bezoekers vindt dat door een bezoek aan de centra de kwaliteit van hun leven is verbeterd.

“Als mensen hier binnenlopen, is het eerste wat we vragen: ‘Wat heb je nodig?’ Die behoefte is immers in elke fase van de ziekte weer anders”, zegt Pauline Klaassen, coördinator van het Centrum voor leven met en na kanker, locatie Spaarne Gasthuis Hoofddorp. Voor een-op-een-gesprekken werken de centra met de methode Positieve Gezondheid van Machteld Huber. “Het is een fijne gesprekstool, waarmee we samen met de bezoeker kunnen onderzoeken op welk terrein de kwaliteit van

hun leven kan worden verbeterd. We kijken daarbij nadrukkelijk verder dan de ziekte. De onderliggende visie is: als je je bewuster bent van wat je nodig hebt en wat je (nog) zou willen, kun je ook bewuster stappen zetten in wie of wat je nodig hebt. Je ervaart dan vaak je eigen (veer)kracht weer.”

Het Centrum voor leven met en na kanker in Hoofddorp is een dependance van het Adama-huis in Nieuw-Vennep, dat in 2007 is opgericht door vrijwilligers die zelf of in hun

directe omgeving werden geconfronteerd met kanker. Zij merkten dat er behoefte was aan aanvullende (psychosociale) ondersteuning bij het verwerkingsproces in alle fasen van de ziekte.

## Buddy-service

In het Spaarne Gasthuis, locatie Hoofddorp, voeren de vrijwilligers van Adamas individuele gesprekken met patiënten, werpen zich op als buddy bij gesprekken tussen de patiënt en hun medisch specialist of benaderen wachtende patiënten op de afdeling Oncologie met de vraag of ze iets voor hen kunnen betekenen. Jean-Pierre Kahlmann, ex-darmkankerpatiënt, en nu als vrijwilliger werkzaam bij Adamas: “Ik trof ooit een man die hier op de afdeling oncologie trillend stond te appen. Ik vroeg aan hem: ‘Gaat het goed?’ ‘Ik moet even appen dat ik doodga’,



Coördinator  
Pauline Klaassen  
in gesprek met  
Jean-Pierre Kahlman,  
ex-darmkankerpatiënt  
en vrijwilliger bij  
Adamas.

zei hij. De deur van de specialist stond nog open. Ik ben meteen naar binnen gelopen en vroeg: ‘Klopt het dat deze meneer net te horen heeft gekregen dat ‘ie doodgaat?’ Nee, dus! Misschien had hij gehoord ‘Hier eindigt het dan’, maar bedoelde de specialist bijvoorbeeld dat de behandeling werd verschoven naar een ander specialisme.” Klaassen: “Om die reden hebben we de buddy-service in het leven geroepen. Er zijn veel mensen die geen partner of netwerk hebben. Tijdens een gesprek met de specialist is het dan goed dat er even iemand meeluistert. Want de verwarring is heel groot als mensen de diagnose kanker krijgen.”

### Kinderen en jongeren

Vaak zijn patiënten zich er niet van bewust dat psychosociale ondersteuning welkom zou zijn. Kahlmann neemt zichzelf als voorbeeld. “Toen ik te horen kreeg dat ik kanker had, heb ik meteen met mijn vrouw afgesproken: we laten ons leven niet bepalen door kanker! Ik voelde mij ongelooflijk sterk. Pas drie jaar later vertelde mijn dochter hoe bang ze was geweest. Ze was toen 11. Ze had dat nooit aan ons verteld. Ik weet zeker dat als we destijds van het bestaan van Adamas hadden geweten, het ons als gezin enorm had geholpen. Ik was alleen maar bezig met ‘hoe zorg ik ervoor dat mijn vrouw en kinderen zich geen zorgen maken’, maar dacht niet na over wat ieder van ons echt nodig had.” Klaassen vult aan: “Bij Adamas kunnen ook kinderen en jongeren terecht. Hier hebben ze een uitlaatklep, is er ruimte voor hun angst – dat bijvoorbeeld hun vader of moeder dood zou kunnen gaan – en kunnen ze weer verder. Ze hebben veel steun aan elkaar.”

### Steun voor zorgverleners

Ook voor zorgverleners kunnen de centra voor leven met en na kanker een ondersteuning zijn. “Het is een cadeautje”, zegt verpleegkundig specialist oncologie in het Spaarne Gasthuis Hoofddorp, Renée den Haring. “De psychosociale zorg schiet er nog wel eens bij in tijdens mijn consulten. Dan is er zoveel te regelen en te vertellen op medisch-inhoudelijk vlak en qua organisatie



Renée den Haring, verpleegkundig specialist oncologie

van kuren, diëten en labafspraken. Terwijl de diagnose kanker een heel emotioneel proces is. Als een patiënt tijdens mijn consult bijvoorbeeld in tranen is, maar een verwijzing naar de psycholoog niet echt nodig, is het heel fijn dat het centrum voor leven met en na kanker in de buurt is.” Zij maakt regelmatig gebruik van het laagdrempelige inloopcentrum. “Hier in Hoofddorp zit het centrum naast de Poli Oncologie. Dat is zó toegankelijk en bereikbaar. Ik hoef ze maar te bellen of ze staan er. Ook patiënten lopen er heel makkelijk naar binnen. Er is daar altijd een luisterend oor, terwijl bij mij de volgende patiënt alweer op de deur klopt.”

“De centra voor leven met en na kanker worden gelukkig steeds meer zichtbaar”, vult Klaassen aan. “Wat daaraan meehelpt, is

dat de Nationale Postcode Loterij een mooie schenking heeft gedaan van acht ton voor de komende drie jaar. Ook KWF Kankerbestrijding is de centra aan het omarmen.”

### Brancheorganisatie IPSO

De centra voor leven met en na kanker worden gedragen door vrijwilligers, die een training krijgen van brancheorganisatie IPSO (Instellingen PsychoSociale Oncologie). Bij Adamas – dat twee centra heeft – werken 100 vrijwilligers. Zij voeren een-op-een-gesprekken en zijn aanwezig bij het lotgenotencontact. Er zijn speciale groepen voor mannen, jongeren, vrouwen, naasten, nabestaanden en kinderen. Vaste activiteiten zoals yoga en een open atelier – die bij Adamas plaatsvinden op de hoofdlocatie in Nieuw-Vennep – worden gegeven door professionals met een specialisatie in oncologie. In samenwerking met zorginstanties in de regio zijn er voorlichtingsbijeenkomsten over kankergelateerde onderwerpen. Twee keer per maand houdt een oncologisch verpleegkundige spreekuur, bijvoorbeeld voor advies in de voorbereiding naar gesprekken met specialisten of om een doorverwijzing naar andere hulpverleners te regelen. Klaassen: “De belangrijkste boodschap die we aan (ex-)kankerpatiënten, hun naasten en nabestaanden willen uitdragen, is: ‘We bieden een plek waar je altijd terechtkunt, dus je hoeft het niet alleen te doen.’”

## IPSO-centra voor leven met en na kanker

In Nederland zijn er op dit moment ‘centra voor leven met en na kanker’ op 81 locaties. Daar kunnen (ex)kankerpatiënten, hun naasten en nabestaanden niet-medische ondersteuning krijgen, gericht op ontspanning, verwerking en het (her)vinden van fysieke en mentale kracht. De centra worden jaarlijks door 200.000 mensen bezocht. Het merendeel (84%) van hen vindt dat door het bezoek aan het centrum hun kwaliteit van leven is verbeterd. Meer dan de helft (54%) voelt zich door de centra minder alleen in het ziekteproces, hun rol als naaste van iemand met kanker of als nabestaande<sup>1</sup>.

Wilt u meer weten over de samenwerking tussen ziekenhuizen en de bij IPSO aangesloten centra? Kijk dan op [ipso.nl/verwijzers/samenwerking](https://ipso.nl/verwijzers/samenwerking).

Alle activiteiten van Adamas Centrum voor leven met en na kanker vindt u op [adamas-centrum.nl](https://adamas-centrum.nl).

<sup>1</sup> Effectonderzoek De maatschappelijke waarde van IPSO-centra door onderzoeksbureau Sinzer, zie: <https://ipso.nl/over-ipso/cijfers>

ADVERTENTIE

SOCIAAL-ECONOMISCHE RAAD IN ADVIES:

# Houdbaarheid zorg is vooral vraag van organisatie en arbeidsmarkt

De zorguitgaven gaan, bij ongewijzigd beleid, de komende twintig jaar verdubbelen. De houdbaarheid van de zorg op de langere termijn staat daarmee onder druk. Welke aanbevelingen deed de Sociaal-Economische Raad (SER) in 2020 middels haar adviesrapport *Zorg voor de toekomst*?

## Aanleiding en achtergrond

Medio 2018 vroeg het toenmalige kabinet aan de SER advies over de zorg. Achtergrond was de prognose van het RIVM dat de zorguitgaven in de periode 2015–2040 zouden gaan verdubbelen van ongeveer 87 miljard euro naar 174 miljard euro [1]. Dat heeft gevolgen voor de kwaliteit, de toegankelijkheid en de betaalbaarheid van de zorg, en roept de vraag op hoe we daarmee willen omgaan. We willen immers voor iedereen die daaraan behoefte heeft goede, toegankelijke en betaalbare zorg bieden. Maar als de zorguitgaven verdubbelen, gaat dit dan niet ten koste van andere collectieve voorzieningen? Wat betekent dit voor het uitgangspunt van solidariteit dat ten grondslag ligt aan ons zorgstelsel? Hoe kunnen we in deze context de houdbaarheid van de zorg op langere termijn waarborgen? Hoe verhoudt dit zich tot de personeelstekorten in de zorg die zich nu al manifesteren?

## Belangrijke uitgangspunten voor de SER

De SER kiest in *Zorg voor de toekomst. Over de toekomstbestendigheid van de zorg* [2] uit 2020 voor een brede en integrale benadering met de interpretatie van ‘houdbaarheid’ van de zorg in de zin van ‘toekomstbestendigheid’. Kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid moeten in onderlinge samenhang en verwevenheid met elkaar

worden gezien [3]. Toekomstbestendigheid is daarmee meer dan beheersing van de (collectieve) zorguitgaven. Kwalitatief goede zorg, voldoende zorgpersoneel en uitgavenbeheersing vormen samen de essentie van het streven naar betaalbare en toegankelijke zorg. Het gaat om de publieke belangen van de zorg voor de samenleving in de toekomst, waarin aspecten van draagvlak voor en solidariteit in het zorgstelsel, de arbeidsmarkt voor de zorg en de organisatie van de zorg samenkomen. Hierbij dient oog te zijn voor de baten van de zorg en de brede solidariteit die het stelsel organiseert, voor de veranderende zorgbehoefte en de veranderende zorgvraag, en voor de arbeidsmarktaspecten die werkgevers en werknemers raken zoals ruimte voor de zorgprofessional en goed werkgeverschap, en ruimte voor arbeidsvoorwaarden. De SER beziet de problematiek aldus langs drie dimensies van houdbaarheid, namelijk

arbeidsmarkt/schaarste zorgpersoneel, financiën/schaarse middelen en maatschappelijk draagvlak.

## Waarde van de zorg

Tegenover zorguitgaven staan nadrukkelijk ook veel baten. De gezondheidszorg levert een belangrijke bijdrage aan de Nederlandse samenleving, de arbeidsmarkt én de economie. Deze baten zijn vaak lastig in termen van geld te vatten. We leven langer én met een hogere kwaliteit van leven dan enkele decennia geleden en dat is voor een belangrijk deel te danken aan gezondheidszorg en preventie.

Er is een groot draagvlak voor de gezondheidszorg. Burgers zijn trots op de gezondheidszorg in Nederland en het maatschappelijk draagvlak voor de solidariteit in de zorg is hoog, vooral onder de hogere inkomens- en opleidingsgroepen. Tegelijkertijd is men ongerust over de zorg én vindt men het een zaak die de hoogste politieke prioriteit zou moeten krijgen [4]. Mensen zijn ongerust over het gebrek aan personeel, de hoge werkdruk in de zorg en het lage salaris van zorgmedewerkers. Daarnaast maakt men zich zorgen over de hoge zorguitgaven, de kwaliteit van de ouderenzorg, wachtlijsten, bureaucratie en de grote macht van zorgverzekeraars. Deze zorgen worden breed gedeeld, maar er zijn grote verschillen in ervaren impact op het eigen leven. Hoogopgeleiden maken zich veel minder persoonlijk zorgen, terwijl mensen in een financieel kwetsbare positie zich vaak wel persoonlijk zorgen maken; dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat deze groep ook vaker gebruikmaakt van zorg. Tegelijkertijd vindt vrijwel iedereen solidariteit en toegankelijkheid in de zorg buitengewoon belangrijk [5].

Dat Nederlanders trots zijn op de gezond-



heidszorg, is niet onterecht. Nederland heeft een goed presterend zorgstelsel, van hoge kwaliteit en met een goede toegankelijkheid. Dit komt onder meer naar voren als we de Nederlandse gezondheidszorg met behulp van volksgezondheidsmaten en prestatie-indicatoren vergelijken met de landen om ons heen.

### **Historische ontwikkeling en prognoses zorguitgaven**

In internationaal opzicht wijkt de zorguitgavenontwikkeling in Nederland in de afgelopen decennia niet veel af van die van vergelijkbare landen. De stijging van de zorguitgaven als percentage van het bbp (bruto binnenlands product) deed zich in de meeste westerse landen voor. Het patroon verschilt per land en wordt mede bepaald door de conjunctuur en door beleid [6].

Volgens de cijfers van de OESO<sup>1</sup> gaf in 2017 de Verenigde Staten met 17,1 procent bbp met meeste uit aan zorg, gevolgd door Zwitserland met 12,3 procent bbp en Frankrijk met 11,5 procent bbp. Nederland volgt met 10,1 procent bbp vergelijkbaar met België, Denemarken, Oostenrijk, Noorwegen en Canada [7].

Voor de komende decennia is in internationaal perspectief de verwachting dat de zorguitgaven sneller toenemen dan het nationaal inkomen, en dat daarmee het aandeel van de zorguitgaven in het nationaal inkomen stijgt. In scenario's van de OESO groeien de zorguitgaven iets minder hard dan in de afgelopen decennia, maar nog steeds meer dan de economie gemiddeld [8]. Daardoor nemen de zorguitgaven in de OESO-landen in het basispad toe van 8,8 procent bbp in 2015 naar 10,2 procent bbp in 2030. Ook in de scenario's van de Europese Commissie uit 2018 [9] nemen voor Nederland de uitgaven voor gezondheidszorg en langdurige zorg toe, van 6,2 procent bbp in 2016 tot 12,1 procent in 2040, en 13,0 procent in 2070.

### **Urgente problematiek**

Er is dus sprake van zorgelijke problematiek met grote urgentie, op de korte, middellange en lange termijn. Op dit moment is sprake

van grote personeelstekorten in verschillende sectoren in de zorg, met alle zorgen voor de kwaliteit en de continuïteit voor de zorg van patiënten. Deze personeelstekorten zullen de komende jaren naar verwachting nog groter worden. Voor het jaar 2022 werd in de prognose van mei 2019 een tekort van 80.000 zorgmedewerkers verwacht, waarvan ruim 60.000 in de verpleging, verzorging en thuiszorg [10]. Bovenop de 1,4 miljoen mensen die nu in Nederland in de zorg werken, zijn de komende twintig jaar zo'n 700.000 extra werknemers nodig als we dezelfde zorg willen blijven leveren die we nu leveren. Met een vergrijzende bevolking is dat waarschijnlijk niet haalbaar.

Voor de middellange termijn leidt het stijgend beroep op zorg er in de prognoses toe, dat er ondanks ruimte voor stijgingen van de bruto inkomens er beperkte ruimte voor netto koopkrachtverbetering wordt voorzien. De reële loonstijging zal naar verwachting grotendeels verloren gaan als gevolg van de stijging van de publieke financieringslasten van met name de zorg [11]. In de prognoses voor het jaar 2040, dus op de lange termijn, is sprake van een verdubbeling van de uitgaven voor de zorg [12]. Door de vergrijzing stijgt het aantal ouderen, die meer zorg gebruiken dan gemiddeld. Hierdoor stijgen de zorguitgaven en ook de overheidsuitgaven in de toekomst meer dan de overheidsinkomsten.

### **Aanbevelingen**

Hieronder kort samengevat de hoofdconclusies van de SER in *Zorg voor de toekomst*.

#### *Meer ruimte voor zorgprofessional*

De eerste is dat mensen in de zorg werken met passie voor hun vak, maar vaak te maken hebben met weinig autonomie, hoge werkdruk, veel regels en weinig waardering. Dat leidt tot weinig tijd voor patiënten, inefficiënt werk, minder tevredenheid en een hoge uitstroom van werkenden in de zorg. Wanneer zorgverleners meer ruimte krijgen voor de zorg voor patiënten, kan dit helpen om de arbeidstevredenheid te verhogen. De SER vindt dat er moet worden

gewerkt aan een zorgstelsel waarin zorgprofessionals meer autonomie hebben, meer tijd voor cliënten en collega's, en waardering voor hun werk krijgen.

#### *Preventie op het werk, in de wijk en op school*

Inzetten op preventie is de tweede conclusie. Door preventie leven we langer gezond. Preventie kan uitgaven in de zorg voorkomen. Dat is wel een zaak van lange adem. Komende kabinetten zullen consistent en langdurig moeten inzetten op preventie, met een structurele financiering en langetermijnvisie. Hierin neemt preventie buiten de zorg een belangrijke plaats in: op het werk, in de wijk, op school, in welzijnsbeleid, in ruimtelijke inrichting en in jongerenbeleid. En dat alles in samenwerking met het bedrijfsleven.

#### *Verzekerde zorg: blijvend onderhoud nodig*

Ten derde is voortdurend actief beheer van het verzekerde pakket nodig. Er moet worden gekeken naar wat zinnige zorg is, ofwel welke zorg kan erin blijven, welke kan eraan worden toegevoegd en welke zorg kan eruit? Ook moet worden gekeken of de zorg die in het pakket zit, gepast wordt gebruikt.

#### *Digitale innovaties voor patiënten en zorgverleners*

Ten vierde vindt de SER dat meer regie op digitale innovaties op de werkvloer en achter de schermen van de zorg veel winst kan opleveren. Winst in de vorm van betere en tijdige zorg voor patiënten, minder fouten door betere informatieoverdracht, en minder administratieve regeldruk voor zorgverleners. Belangrijke voorwaarden hiervoor zijn dat ICT-systemen goed werken en dat technologische innovaties tot stand komen in samenwerking tussen ondernemers, zorgaanbieders, zorgverleners en patiënten. De raad vindt dat het Elektronisch Patiëntendossier, na zoveel jaren discussie, er nu snel moet komen, zonodig met een verplicht landelijk systeem. Daar varen patiënten en zorgprofessionals wel bij. Toezicht en sturing door de overheid zijn hierbij nodig.



### Langetermijnvisie noodzakelijk

Langdurige inzet van alle partijen is nodig om het zorgstelsel op langere termijn houdbaar te maken. De SER roept op tot een langetermijnvisie van het kabinet, waarbij de ontwikkelingen op de arbeidsmarkt en de regio's van de overheid centraal staan. Daarbij zullen alle partijen moeten samenwerken om de arbeidsmarkt voor de zorg te verbeteren en de zorg anders te organiseren.

### Vervolg op verkenning uit 2020

Over jeugdzorg is in 2021 een eerste vervolgadvisie uitgebracht [13], in de loop van 2022 en 2023 verschijnen naar verwachting (nieuwe) vervolgadvisies over zowel jeugdzorg als zorg voor ouderen.

Een ander vervolg is het advies over de arbeidsmarkt voor de zorg [14]. Dit gaat in op professionele ruimte van en voor mede-

werkers, scholing, ontwikkeling en loopbaan, behoud van medewerkers, waardering van en zeggenschap voor de medewerkers en technologische en sociale innovatie. De vele adviezen over de zorgarbeidsmarkt overziend is de suggestie vooral om de arbeidsmarktagenda ter hand te nemen en geen nieuwe adviezen te vragen. Er is namelijk geen tekort aan goede ideeën hoe de arbeidsmarkt in de zorg verbeterd kan worden: het is de uitvoering van deze adviezen die stokt.

*Piet van den Reijen*

senior beleidsmedewerker Directie Sociale Zaken, Sociaal-Economische Raad

**Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 102) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)**



FOTO: CHRISTIAAN KROUWELS



**COLUMN**  
BEAU DE GRAAF

**...toen de aarde, drassig na jongste watersnood, warmgloeïend werd door zonneschijn... baarde zij ontelbaar vele soorten...**

**[en]... bracht ze ook een reuzenslang, de Python, voort... voor de nieuwe mensen een schrikbeeld...**

**Uit: *Metamorphosen* (boek 1), Ovidius (1-8 na Chr.)**

## Linea recta

*Klassiek geschoolde artsen, ooit een sine qua non, zullen de titel herkennen van het handboek *Latijnse grammatica*. De rechte weg, het juiste pad, daar ging het om. Zo vertaalden we onze eerste zin vide serpentem in horto correct als zie, een slang in de tuin. Dat was meteen een bijbelse maning voor de oppassende gymnasiast het kronkelpad te mijden.*

*In hedendaags zorgmanagementstaal is opnieuw de rechte weg opgedoken, namelijk als de juiste, passende, zinnige of gepaste zorg. En ook nu lispelt een tweetongige slang sinister. Immers alleen met de hovaardigheid van een beterweter kun je zorg afmeten met een onfeilbare liniaal. Er bestaat geen gepast of zinnig zonder ongepast of onzinnig. En met die corrigerende lat tikt de schoolmeester de onaangepasten op hun vingers.*

*Het zorgaanbod wordt centralistisch bepaald, gelijk als in welk megaziekenhuis dat weinige zinnige beschikbaar is. In talloze loketjes opgedeeld behandelen de medische helden hoogst gespecialiseerd die enkele ziekte of zieke die nog gepast is. Met advanced endoscopy, met *Te Dure* Geneesmiddelen, met de juiste zorg door de juiste arts. Een volgzame, zwijgende dienstverlener, vrijgesteld van de onzinnige zorgvragen van de alledaagse patiënten, die als perverse productieprikkelers gedemaskeerd zijn. Het gewone, helaas onzinnige, ziekteleed haalt de lat van deze passende, specialistische mensenreddende elite niet. Het klootjesvolk met hun onzinnige buikpijntjes wordt afgeschoven naar de huisarts.*

*Welnu, mij ontbreekt de liniaal voor het meten van de juiste hoogte van (verwezen) ziekteleed of -problematiek. Dat laat ik aan de slang. Al dat gepaste en afgemetene mag linea rectum de beerput in.*

ADVERTENTIE

# Jeuk en hik bij patiënten in palliatieve fase

Op initiatief van de agendacommissie van de KNMG/Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) zijn de richtlijnen Jeuk, Hik en *Overmatig zweten in de palliatieve fase* herzien en onlangs geaccordeerd. In deze MAGMA geven wij u een samenvatting van de voor MDL-artsen relevante onderdelen Jeuk en Hik.

**D**e drie richtlijnen zijn herzien in drie parallelle werkgroepen onder één voorzitter (een internist-oncoloog). Deze multidisciplinaire werkgroepen bestonden uit huisartsen, verpleegkundigen, een apotheker, MDL-artsen, dermatologen en een internist-oncoloog. In de klankbordgroep werd bovendien voor ieder van de drie richtlijnen een lid van de Patiëntenfederatie Nederland toegevoegd. Aan de hand van een knelpuntenanalyse zijn uitgangsvragen geformuleerd over lokale en systemische behandeling bij jeuk en over medicamenteuze behandeling bij hik. Deze uitgangsvragen zijn *evidence-based* uitgewerkt. De overige onderdelen van de richtlijnen zijn *consensus-based* herzien.

## Richtlijn Jeuk

Ongeveer 10% van de kankerpatiënten in de palliatieve fase ervaart acute of chronische jeuk. Door patiënten zelf wordt jeuk vaak als hinderlijker ervaren dan pijn, mogelijk doordat jeuk soms lastig controleerbaar blijkt. Het meest frequent wordt deze klacht ervaren bij hematologische maligniteiten. Bij gastro-enterologische maligniteiten betreft het vaak jeuk als gevolg van obstructie van de galwegen. Jeuk als gevolg van nierfalen en dermatologische aandoeningen zijn in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. Bij acute jeuk spelen vooral histamine-sensitieve zenuwvezels een rol. Chronische jeuk wordt vooral via niet-histaminerge routes gemedieerd. Dit verklaart waarom de

effectiviteit van antihistaminica bij chronische jeuk vaak beperkt is.

Om een inschatting te maken van de ernst van de jeuk wordt, naast het beloop/de duur van de jeuk, de *numeric rating scale* (NRS) aanbevolen als jeukscore.

Bij het lichamelijk onderzoek moet worden beoordeeld op krabdefecten, *icterus*, andere huidafwijkingen, pathologisch vergrote lymfeklieren, de schildklier en vergroting van lever en milt. Aanvullend onderzoek moet alleen worden verricht indien het behandelconsequenties heeft.

## Behandelopties

Als eerste behandeling worden indifferente crèmes en verkoeling van de huid geadviseerd. Indien mogelijk moet de onderliggende oorzaak worden behandeld:

- bij cholestatische jeuk: drainage van de galwegen
- bij paraneoplastische jeuk: systemische oncologische therapie
- bij medicamenteuze jeuk: staken medicatie
- behandeling van andere interne aandoeningen die jeuk veroorzaken (zoals infecties, *diabetes mellitus*, ijzergebreksanemie, schildklier-aandoeningen).

Daarnaast wordt geadviseerd met lauw water en ongeparfumeerde zeep of badolie te wassen, luchtige kleding te dragen om transpireren te vermijden, verkoelende maatregelen te treffen, ontspanningsoefeningen te doen.

Medicamenteuze behandeling wordt geadviseerd bij ernstige jeuk (NRS >4) waarbij behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is en als niet-medicamenteuze behandeling niet zinvol of effectief is. Hierbij wordt bij cholestatische jeuk als eerste rifampicine aanbevolen, dan naltrexon, colestyramine en sertraline. Serotonine-antagonisten worden niet langer aanbevolen. Bij paraneoplastische jeuk is paroxetine eerste keuze.

## Richtlijn Hik

Hik komt aanzienlijk minder vaak voor dan jeuk: 1 tot 9% van de patiënten met gevorderde kanker ervaart deze klacht.

Hik (*singultus*) ontstaat door het herhaald, onwillekeurig en onregelmatig samentrekken van het middenrif en de intercostaalspieren. Hik kan kortdurend, persisterend of chronisch voorkomen. Kortdurende hik heeft meestal geen duidelijke oorzaak en verdwijnt spontaan. De oorzaken van persisterende en chronische hik zijn divers; over het algemeen wordt onderscheid gemaakt tussen een organische, psychogene en idiopathische oorzaak. Maagdilatatatie is de meest voorkomende organische oorzaak van hik. Andere relatief vaak voorkomende organische oorzaken zijn *reflux-oesophagitis*, tumorprogressie met ingroei in diafragma, thorax, hals of centraal zenuwstelsel, bijwerkingen van medicatie, elektrolytstoornissen en acute nierinsufficiëntie. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn erop gericht om bovengenoemde oorzaken van langdurige hik op te sporen. Aanvullend onderzoek – wat kan bestaan uit laboratoriumonderzoek, ECG, oto-/faryngoscopie, gastroscopie en beeldvormend onderzoek van abdomen, thorax, hoofdhalsgebied of hersenen – wordt alleen aanbevolen als symptomatische behandeling niet tot het gewenste resultaat leidt en behandeling toch gewenst is. Indien er een bekende oorzaak is, behandel deze dan; plaats bijvoorbeeld een maaghevel bij een maagdilatatatie of behandel *reflux-oesophagitis*.

## Behandelopties

Als acute hik niet snel spontaan overgaat, wordt een niet-medicamenteuze interventie toegepast, zoals achtereenvolgens de Valsalva-manoeuvere, drinken aan de verkeerde kant van een glas, prikkeling van de *farynx* met een wattenstaafje, of slikken van suikerkorrels, ijssnippers of droog brood. Nieuw is het advies om bij aanhoudende hik ▶

ADVERTENTIE

digitale rectale massage toe te passen. Als bovenstaande behandelingen niet aanslaan, ga dan over op symptomatische medicamenteuze behandeling met baclofen, gabapentine of metoclopramide. Hierbij wordt er geen voorkeursvolgorde gegeven. Ook nieuw is het advies om bij chronische hik, niet reagerend op medicamenteuze behandeling, te overleggen met de anesthesist over de mogelijkheid van een eenzijdige blokkade of elektrostimulatie van de *nervus phrenicus*.

### Samenvattend

Inhoudelijk zijn er geen grote veranderingen te constateren ten opzichte van de vorige versies. Voor zowel jeuk als hik zijn de voornaamste veranderingen de nuances



Alexander de Graeff



Chantal le Clercq



Tanya Bisseling

die zijn aangebracht bij de medicamenteuze behandeladviezen.

De herziene richtlijnen *Jeuk, Hik en Overmatig zweten in de palliatieve fase* werden in maart 2022 op Pallialine geplaatst.

*Alexander de Graeff* (voorzitter), *Lieke Brouwer en Chantal le Clercq* (richtlijn Jeuk), *Bark Betzel en Tanya Bisseling* (richtlijn Hik)

## MAAG-DARM

### ERKENNING MAAGDARM ISCHEMIE CENTRUM ROTTERDAM

# Diagnostiek en behandeling van chronische mesenteriaal ischemie

Maagdarm Ischemie Centrum Rotterdam, dat gedragen wordt door het Erasmus MC en Franciscus Gasthuis & Vlietland, is één van de twee expertisecentra in Nederland voor diagnostiek en behandeling van chronische mesenteriaal ischemie. Een centrum waar zeer complexe zorg, kennis en expertise wordt gecombineerd met hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek, en een mooi voorbeeld van juiste zorg op de juiste plek met een multidisciplinaire aanpak.

**P**atiënten met chronische mesenteriaal ischemie (CMI) presenteren zich vaak met specifieke klachten, zoals buikpijn en gewichtsverlies. Hierdoor wordt de diagnose CMI vaak laat of niet overwogen. De gemiddelde tijd tussen het ontstaan van de klachten en het stellen van de diagnose is 6-18 maanden. Meer kennis en bewustzijn zijn nodig om deze diagnostische vertraging

te reduceren, aangezien de morbiditeit van CMI en het risico op progressie tot acute mesenteriaal ischemie substantieel zijn en CMI lang niet zo zeldzaam is als vaak wordt gedacht. De incidentie van CMI is 9,2 per 100.000 personen. Dit is hoger dan de incidentie van acute mesenteriaal ischemie (4,5-5,4 per 100.000) en bijna net zo hoog als de incidentie van de ziekte van Crohn (10,9 per 100.000). De incidentie van CMI laat een stijgende trend zien, waarbij met name onder vrouwen (12,0 per 100.000) en oudere mensen, een hoge incidentie wordt waargenomen ( $\geq 80$  jaar: 44,3 per 100.000). Door de toenemende vergrijzing zal de incidentie steeds verder toenemen.

### Nationaal expertisecentrum

Maagdarm Ischemie Centrum Rotterdam (MICR) is sinds 2020 één van de twee nationale expertisecentra op het gebied van chronische mesenteriaal ischemie met een intensieve samenwerking tussen MDL-artsen, interventieradiologen, vaatchirurgen

en internist-vasculair geneeskundigen. MICR bestrijkt de westelijke helft van Nederland, waar Medisch Spectrum Twente de oostelijke helft van Nederland van zorg voorziet. MICR is uniek in het gebruik van Visible Light Spectroscopie (VLS) als functionele test, waarbij de mucosale saturatie in *antrum*, *bulbus* en *duodenum* gemeten wordt tijdens een gastroscopie. Alle verwezen patiënten worden na het diagnostisch traject besproken in het tweewekelijkse multidisciplinaire overleg (MDO). Zij worden gedurende het gehele traject begeleid door de ischemieverpleegkundige die de zorg coördineert en het diagnostisch en therapeutisch proces bewaakt.

MICR werd in 2021 door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voor de komende vijf jaar erkend als Expertisecentrum Zeldzame Aandoeningen (ECZA). Franciscus Gasthuis & Vlietland ontving in hetzelfde jaar de topklinische erkenning van de vereniging van Samenwerkende

Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) voor de behandeling van chronische mesenteriaal ischemie. In Franciscus Gasthuis & Vlietland wordt sinds kort de mogelijkheid geboden tot een stage Ischemie in het kader van de opleiding tot MDL-arts.

### Studiegroep en Europese richtlijn

In 2015 heeft de Rotterdamse onderzoeksgroep onder leiding van Marco Bruno, MDL-arts en afdelingshoofd Erasmus MC, samen met Medisch Spectrum Twente de krachten gebundeld en de Dutch Mesenteric Ischemia Study group (D-MIS) opgericht: een landelijke multidisciplinaire onderzoeksgroep op het gebied van chronische mesenteriaal ischemie. De D-MIS heeft als doel het verbeteren van de diagnostiek, therapie en zorg voor patiënten met chronische mesenteriaal ischemie door wetenschappelijk onderzoek, consultatie en centralisatie.

MICR is namens de D-MIS ook initiatiefnemer geweest van de eerste Europese multidisciplinaire CMI-richtlijn *Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia* die is gepubliceerd in 2020 (*UEG Journal*). Via deze richtlijn wordt de huidige expertise breed gedeeld en kunnen patiënten uniform en volgens de laatste inzichten worden gediagnosticeerd en behandeld.

### Onderzoeken

De onderzoekslijn chronische mesenteriaal ischemie van MICR heeft een multidisciplinair karakter. Er wordt onderzoek gedaan naar het gehele spectrum van diagnostiek

en behandeling. Een beter inzicht in het ziekteverloop is essentieel om CMI vroegtijdig te kunnen opsporen en te kunnen bepalen welke patiënten een hoog risico op CMI hebben, zodat onnodige diagnostiek kan worden vermeden. Voor onderzoek naar bevordering van het vroeg diagnosticeren van chronische mesenteriaal ischemie heeft de onderzoeksgroep recent de MLDS-subsidie 'Right on time' ter waarde van 250.000 euro toegekend gekregen.

### Mesenteriaal arterie calcium score

De uit te voeren studie zal tweedelig zijn. Allereerst wordt er gekeken naar een test om CMI uit te sluiten. Naar analogie van de calciumscoreberekening van de cardiologie heeft het Erasmus MC software ontwikkeld waarbij op CT(a) een mesenteriaal arterie calcium score (MACS) kan worden berekend. Uit een eerdere retrospectieve studie bleek dat de MACS CMI-patiënten identificeerde met een sensitiviteit van 88% en een negatief voorspellende waarde (NPV) van 92%. Door de MACS te combineren met symptomen werd er een MACS-scorekaart ontwikkeld waarbij de sensitiviteit (98%) en NPV (98%) beide werden verbeterd, vergelijkbaar met de testkarakteristieken van de coronaire arterie calciumscore. In de huidige prospectieve studie zal de MACS-scorekaart gebruikt worden om een beslissing te nemen over eventuele verdere diagnostische *work-up*.

### Butyraat/glucose-ademtesten

Voor deze tweede stap testen we een speci-

fieke test om CMI aan te tonen door middel van detectie van mucosale ischemie met butyraat/glucose-ademtesten. Het metabolisme en/of de absorptie van glucose en butyraat is afhankelijk van de aanwezigheid van zuurstof in de enterocyten. Absorptie en metabolisme van D-glucose en <sup>13</sup>C-butyraat resulteren in de uitscheiding van gedeuteriseerd water (DHO) en <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Een functionele ademtest die de aanwezigheid van zuurstof in de enterocyten kwantificeert en mucosale ischemie detecteert, kan worden gecreëerd door DHO en <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in ademmonsters te meten. De resultaten van recent onderzoek bij gezonde vrijwilligers hebben dit principe bevestigd.

### Stents

Tot slot worden binnenkort de resultaten van de eerste D-MIS multicenter *randomized controlled trial* verwacht, waarbij *gecoverde* stents zijn vergeleken met *bare metal* stents. Deze zullen worden gepresenteerd op het symposium dat volgend jaar ter ere van de promotie van Luke Terlouw zal worden georganiseerd.

*Duygu Harmankaya*, arts-onderzoeker MDL Erasmus MC en Franciscus Gasthuis & Vlietland  
*Desirée Leemreis-van Noord*, MDL-arts Franciscus Gasthuis & Vlietland  
*Marco Bruno*, MDL-arts en afdelingshoofd Erasmus MC



(*V.l.n.r.*) Isaura van der Zande<sup>1</sup>,  
Desirée Leemreis-van Noord<sup>2</sup>,  
Ubbo Wiersema<sup>2</sup>, Adriaan Moelker<sup>3</sup>,  
Gijs Welten<sup>4</sup>, Marco Bruno<sup>2</sup>,  
Pum le Haen<sup>3</sup>.  
*Afwezig:* Duygu Harmankaya<sup>5</sup>,  
Jorg de Bruin<sup>4</sup>, Marie Josee van Rijn<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>ischemieverpleegkundige, <sup>2</sup>MDL-arts, <sup>3</sup>interventieradioloog, <sup>4</sup>vaatchirurg, <sup>5</sup>arts-onderzoeker MDL

<sup>1</sup> Covered stents versus Bare-metal stents in chronic atherosclerotic Gastrointestinal Ischemia (CoBaGI-trial).

# Systemische therapie bij hepatocellulair carcinoom

## Introductie

De incidentie van het hepatocellulair carcinoom (HCC) is in de laatste veertig jaar verdrievoudigd. Ondanks diagnostische en therapeutische ontwikkelingen gaat HCC gepaard met een substantiële mortaliteit. De prognose is zowel afhankelijk van het stadium waarin de onderliggende leverziekte zich bevindt als van de tumorkarakteristieken zelf. Patiënten met een HCC presenteren zich vaak pas in een *intermediate* (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B) of *advanced* (BCLC stage C) stadium. Curatieve opties, zoals chirurgie (resectie of levertransplantatie) en locoregionale behandelingen (radiofrequente ablatie) zijn dan vaak niet meer mogelijk. Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en systemische therapie worden ingezet voor *intermediate*, lokaal gevorderde en gemetastaseerde ziekte.

**D**e afgelopen jaren hebben zich veel ontwikkelingen voorgedaan in het behandelarsenaal voor HCC, resulterend in een nieuwe BCLC-update [1], waarvan het stroomschema in *figuur 1* te zien is<sup>1</sup>, en de recent verschenen update van de American Gastroenterological Association (AGA) [2]. We zullen ons hier richten op de nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot systemische therapie bij HCC.

Tot 2007, toen sorafenib (een multi-kinaseremmer) werd geregistreerd als behandeloptie voor patiënten met een inoperabel HCC, was er voor deze groep patiënten geen systemische therapie beschikbaar. Sorafenib bleef bijna tien jaar lang de enige systemische optie voor patiënten met lokaal gevorderde en gemetastaseerde ziekte met een beperkt, maar significant overlevingsvoordeel versus placebo [3]. Sorafenib leverde in adjuvante setting geen aantoonbaar voordeel op bij HCC na resectie of ablatie in de STORM-trial [3]. In de afgelopen jaren is er een groot aantal nieuwe systemische opties, waaronder moleculair gerichte therapieën en immuuntherapie, veelbelovend gebleken en goedgekeurd voor de behandeling van HCC. De AGA geeft in de nieuwe richtlijn een handreiking welke behandelopties kunnen worden ingezet als eerstelijns therapie en tweedelijns therapie bij patiënten met een goede leverfunctie (*i.e.* Child-Pugh A zonder ascites), welke opties als adjuvante therapie

bij locoregionale behandeling of chirurgie en welke opties bij patiënten met een slechte leverfunctie (*i.e.* Child-Pugh B en C).

## Eerstelijnsbehandeling bij patiënten met goede leverfunctie

Als eerste keuze voor systemische behandeling bij een *intermediate* of *advanced* HCC (*i.e.* patiënten die niet in aanmerking komen voor locoregionale behandeling of resectie of met lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte) wordt de combinatie van atezolizumab (anti-PD1; 1200mg intraveneus iedere 3 weken) met bevacizumab geadviseerd (anti-VEGF; 15 mg/kg intraveneus iedere 3 weken). Een recente studie toonde aan dat patiënten die werden behandeld met deze combinatie een betere overleving hadden dan de patiënten die werden behandeld met sorafenib (400mg oraal 2dd), namelijk 19,2 maanden versus 13,4 maanden [4, 5]. Patiënten in de sorafenib-groep gingen klinisch sneller achteruit dan patiënten die atezolizumab/bevacizumab ontvingen. Daarnaast werd er een complete respons gezien bij 8% van de patiënten die atezolizumab/bevacizumab kregen versus 1% bij sorafenib [5]. Het is goed te realiseren dat patiënten met onderliggende auto-immuunziekten, therapeutische antistolling (dus ook patiënten met bijvoorbeeld een *vena porta*-trombose), een co-infectie met hepatitis B en hepatitis C (tenzij PCR

HCV-RNA-negatief was), een allogene stamceltransplantatie of orgaantransplantatie in de voorgeschiedenis of idiopathische pulmonale fibrose in deze studie niet zijn meegenomen. Voor deze patiëntengroepen is de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van atezolizumab/bevacizumab dus nog niet voldoende onderzocht. Daarnaast wordt, vanwege de verhoogde kans op gastro-intestinale bloedingen bij het gebruik van bevacizumab, geadviseerd om voorafgaand aan de behandeling altijd te screenen op gastro-oesofageale varices en deze profylactisch te behandelen. Er zijn vooralsnog geen gegevens beschikbaar over screening op varices door middel van een combinatie van trombocytentetal en transiënte elastografie (zoals geadviseerd in Baveno VII, [6]) voorafgaand aan behandeling met atezolizumab/bevacizumab.

Naast atezolizumab/bevacizumab is lenvatinib, ook een multi-kinaseremmer, geregistreerd als behandeling voor patiënten met *intermediate* (wanneer geen kandidaat voor lokale behandeling) of *advanced* HCC met goede leverfunctie. Een recente vergelijkende studie toonde aan dat lenvatinib (12mg/d bij  $\geq 60$ kg en 8mg/d bij  $< 60$ kg, oraal) even effectief is als sorafenib met een mediane overleving van 13,6 versus 12,3 maanden [7]. Beide middelen hebben een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel, al lijkt er

<sup>1</sup>Zie MAGMA 2-2022 (p. 105) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities).

een tendens te zien dat er meer hypertensie voorkomt bij lenvatinib en meer huidreacties (zoals het invaliderende hand-voetsyndroom) bij sorafenib. Hiermee kan rekening worden gehouden bij de keuze voor individuele patiënten.

Wanneer patiënten niet in aanmerking komen voor de combinatietherapie atezolizumab/bevacizumab, adviseert de AGA om sorafenib of lenvatinib te starten.

Anders dan in de richtlijn van de AGA adviseert de BCLC [1] durvalumab/tremelimumab als alternatieve eerstelijnsbehandeling (zie ook figuur 1). In Nederland heeft de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) echter nog geen uitspraak gedaan over durvalumab/tremelimumab voor de behandeling van HCC. Voor de Nederlandse situatie is deze combinatie dus vooralsnog niet beschikbaar.

### **Tweedelijnsbehandeling bij patiënten met goede leverfunctie**

Wanneer patiënten falen op eerstelijnsbehandeling (*i.e.* progressie hebben onder de ingezette behandeling of intolerantie voor het betreffende medicament), zijn er nog andere behandelopties. Deze therapieën zijn echter allemaal alleen onderzocht bij patiënten die faalden op behandeling met sorafenib.

Cabozantinib (proteïnekinaseremmer; oraal 60mg/dag) wordt geadviseerd boven geen systemische therapie, op basis van een iets verbeterde mediane overleving ten opzichte van placebo, namelijk 10,2 versus 8,0 maanden; 21% van de patiënten stakten de behandeling voortijdig ten gevolge van bijwerkingen (vergeleken met 4,6% in de placebogroep) [8]. Behandeling met pembrolizumab (anti-PD1, 200mg IV per

3 weken) is ook wat beter dan geen systemische behandeling, met een gemiddelde overleving van 13,6 maanden vergeleken met 10,6 maanden bij placebo [9]. 17,2% van de patiënten ondervond echter dermate ernstige bijwerkingen dat de therapie werd gestaakt. Pembrolizumab is niet onderzocht bij patiënten met *vena portae*-tumorinvasie of met een cardiaal belaste voorgeschiedenis. Ramucirumab (VEGF-receptorblokker; 8mg/kg IV per 2 weken) gaf in studies geen verbetering van overleving ten opzichte van placebo, maar wel in de subgroep van patiënten met een alfa-foetoproteïne van boven de 400 µg/l [10, 11]. De gemiddelde overleving was in deze groep 8,5 maanden versus 7,3 maanden in de placebogroep. Het bijwerkingenprofiel verschilde niet veel van de placebogroep. Regorafenib (proteïnekinaseremmer; 160mg/d gedurende 3 weken in een vierweekse cyclus), geeft

---

ADVERTENTIE



een verbeterde overleving van 10,6 versus 7,8 maanden ten opzichte van placebo [12]. In 54% van de patiënten was een dosisreductie of staken van de behandeling nodig als gevolg van bijwerkingen. Daarnaast is de combinatie nivolumab en ipilimumab ook geregistreerd voor de behandeling van *intermediate of advanced* HCC na falen op sorafenib. Er zijn echter geen studies beschikbaar waarbij deze combinatie wordt vergeleken met placebo. Om deze reden is deze behandelcombinatie niet opgenomen in de AGA-richtlijn.

In de tweedelijnssetting is er geen direct vergelijkend bewijs beschikbaar voor de effectiviteit van atezolizumab/bevacizumab, sorafenib of lenvatinib. Patiënten die echter veel waarde hechten aan het onzekere voordeel van deze middelen als tweedelijns therapie, en een lage waarde hechten aan de bijwerkingen, kunnen er redelijkerwijs voor kiezen atezolizumab/bevacizumab, sorafenib of lenvatinib in deze setting te gebruiken. Bij uiteindelijke beslissingen voor de selectie van behandelingen moeten de voorkeuren van de patiënt, evenals de risico's en voordelen, worden afgewogen.

### Systemische therapie als (neo-)adjuvante behandeling

Er is onvoldoende bewijs dat adjuvante behandeling met sorafenib als toevoeging aan een curatieve resectie, transplantatie, lokale ablatie of TACE verbetering geeft van overleving. Studies tonen tegenstrijdige resultaten en zijn veelal van matige kwaliteit [3, 13-15]. Ook voor adjuvante behandeling met bevacizumab geldt dat er te weinig en te conflicterende data beschikbaar zijn om een aanbeveling te kunnen doen. Er zijn nog geen data beschikbaar over neo-adjuvante behandeling met systeemtherapie.

### Systemische therapie bij patiënten met slechte leverfunctie

Er is geen plaats voor systemische therapie bij patiënten met een HCC en een slechte leverfunctie (*i.e.* Child-Pugh B of C). De meeste studies hebben deze patiëntengroep expliciet geëxcludeerd; in de meeste

gerandomiseerde studies had ongeveer 99% van de patiënten een Child-Pugh score A. Het hoogste percentage niet-Child Pugh A werd gevonden in de eerste onderzoeken met sorafenib versus placebo, maar zelfs in deze onderzoeken had slechts 2%-5% van de patiënten een Child Pugh B-score en geen enkele was Child-Pugh C. In één studie is sorafenib versus placebo in deze patiëntencategorie wel onderzocht (75% Child-Pugh B en 25% Child-Pugh C). De gemiddelde overleving in beide groepen was slecht, namelijk respectievelijk 4 maanden versus 3,5 maanden [16].

### Conclusie

Met de komst van meerdere nieuwe door de Food and Drug Administration goedgekeurde systemische therapieën voor HCC ontstaat er nieuwe hoop voor patiënten met gevorderde ziekte die geen kandidaat zijn voor curatieve behandelingen, zoals partiële leverresectie, transplantatie, ablatie of transarteriële therapie (TACE/TARE). Gedurende meer dan tien jaar was de orale multi-kinaseremmer sorafenib de enige goedgekeurde systemische therapie voor deze patiëntenpopulatie. De combinatie van bevacizumab en atezolizumab geeft overlevingsvoordeel ten opzichte van sorafenib in de eerstelijnsbehandelsetting. Bovendien blijkt lenvatinib, een andere orale multi-kinaseremmer, gelijkwaardig aan sorafenib voor de primaire behandeling van gevorderd HCC. De commissie BOM heeft positief advies gegeven voor eerstelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd HCC voor lenvatinib (juni 2019) en voor atezolizumab/bevacizumab (2020).

Ook voor patiënten bij wie sorafenib faalt, zijn verschillende regimes beschikbaar als tweedelijns therapie, waaronder de orale multi-kinaseremmers cabozantinib en regorafenib, evenals het intraveneuze monoklonale antilichaam ramucirumab en de checkpointremmer pembrolizumab. Hoewel de meeste gerandomiseerde studies een voordeel van deze middelen lieten zien in overleving ten opzichte van placebo, zijn er zorgen over bias (*i.e.* bij de opzet van de

studie werd bij geen van de onderzoeken rekening gehouden met de effecten van post-protocolbehandelingen en niet alle studies waren geblindeerd). Ook leidde behandeling vaak maar tot een bescheiden overlevingswinst en werd verbetering in kwaliteit van leven niet duidelijk aangetoond.

Als laatste is er voornamelijk onvoldoende bewijs dat er ruimte is voor systemische therapie bij de behandeling van Child-Pugh B en C-patiënten, en voor neoadjuvante of adjuvante behandeling bij een resectie, transplantatie of locoregionale behandeling.

### HCC-richtlijn

Momenteel wordt er gewerkt aan een herziene Nederlandse *Richtlijn Hepatocellulair Carcinoom* door een landelijke werkgroep onder leiding van Rob de Man (Erasmus MC), waarin ook de systemische behandeling toegespitst op de Nederlandse situatie aan bod zal komen. Daarnaast is er recent een Nederlands richtsnoer Levertransplantatie bij Hepatocellulair Carcinoom opgesteld door een Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL)-werkgroep onder leiding van Minneke Coenraad (recent aangenomen door het LOL). Deze richtsnoer wordt momenteel geïmplementeerd.

*Marin de Jong*, aios MDL, LUMC  
*Minneke Coenraad*, MDL-arts, LUMC

Kijk voor **figuur 1** en alle referenties in de pdf van *MAGMA 2-2022* (p. 103 e.v.) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)



Marin de Jong



Minneke Coenraad

VERSPILLING MEDICIJNEN KOST MINIMAAL 100 MILJOEN PER JAAR

# ‘Willen we de zorg daadwerkelijk veranderen?’

In 2014 was er nog weinig draagvlak in de medische wereld en de rest van de geneesmiddelenketen om verspilling van medicijnen tegen te gaan. “Waar begin je aan?” kreeg Charlotte Bekker, onderzoeker Klinische en Sociale Farmacie in het Radboudumc, vanuit de medische wereld te horen. Sinds twee jaar is dat volledig gekanteld: nu lift ze mee op de maatschappelijke trend naar meer duurzaamheid.

In 2020 won Bekker de Hermesdorf Talentprijs. Die prijs kreeg zij niet zomaar. Sinds 2014 zet zij zich in voor duurzaam medicijngebruik, en voert onderzoeken uit hoe geneesmiddelenverspilling tegen te gaan en heruitgifte van medicijnen mogelijk te maken. Zij schat in dat er jaarlijks voor minimaal 100 miljoen euro aan ongebruikte (dure) medicijnen in de prullenbak belandt. Volgens Charlotte Bekker daarom hoog tijd dat probleem aan te pakken, gezien de impact op het zorgbudget én het milieu. Vrij weinig mensen uit het veld dachten dat dit een kansrijke missie was, vertelt de onderzoekster. “Zeker in het begin was er heel weinig draagvlak. Het probleem zou te complex zijn, de kwaliteit zou bij heruitgifte te weinig gegarandeerd zijn, et cetera.”

## Medicatiegebruik thuis

Door alle mitsen en maren hield Bekker haar onderzoeksplannen nog eens kritisch tegen het daglicht, maar ze bleef volharden: “Ik was van mening dat de oplossingen in mijn onderzoeken heel eenvoudig waren om de verspilling van geneesmiddelen aan te pakken.” Sinds 2019 leidt zij twee grote

studies op het gebied van duurzaamheid. “Ik richt mij daarin vooral op medicatiegebruik in de thuissituatie. In het ene project focussen we ons op het op maat afleveren en voorschrijven, waarmee we voorkomen dat patiënten medicatie overhouden. Bij het tweede project onderzoeken we of ongebruikte geneesmiddelen die retour komen bij de apotheek, opnieuw kunnen worden uitgeven.”

## Draagvlak patiënten

Voordat beide onderzoeken startten, heeft Bekker met haar onderzoeksteam de bereidwilligheid van patiënten gepolst. “Want wij kunnen het wel een goed idee vinden, maar waren patiënten inderdaad bereid medicijnen retour te brengen naar de apotheek, en nog belangrijker: teruggebrachte medicatie te accepteren? Hoe stonden zij tegenover heruitgifte?” Het vooronderzoek startte in 2019. “We zijn met oncologiepatiënten in gesprek gegaan en de resultaten waren zeer positief. Sterker: de meesten wilden graag iets terugdoen voor de zorg. Deze patiëntenpopulatie is dankbaar voor de (dure) behandeling die ze krijgen, en is zich bewust van de kosten ervan, zo hebben we ervaren. Geneesmiddelenverspilling bleek ook hen te frustreren. Ze stelden wel enkele voorwaarden, zoals de behoefte aan informatie over hoe de kwaliteitsmonitoring plaatsvindt bij heruitgifte, zodat ze vertrouwen konden houden in de kwaliteit van het geneesmiddel. En dat is natuurlijk logisch: als we dit doen, moeten we er transparant over zijn.”

## Interventieonderzoek

Het draagvlak onder patiënten ziet zij nog eens bevestigd in de grote interventiestudie die op dit moment plaatsvindt in vier ziekenhuizen. In het Radboudumc, het Jeroen

Bosch Ziekenhuis, het St. Antonius Ziekenhuis en het UMC Utrecht startte in 2021 een onderzoek waarbij dure oncologische geneesmiddelen opnieuw worden uitgegeven. Dit gebeurt na een kwaliteitscontrole die in de apotheek wordt uitgevoerd. Van tevoren zijn de doosjes met medicijnen verzegeld, waarbij een temperatuurlogger is toegevoegd. “Het onderzoek loopt door tot het einde van dit jaar. Bijna 1100 patiënten doen eraan mee, terwijl ze weten dat ze retour gebrachte medicijnen kunnen ontvangen. Dat is, lijkt mij, de maximale bevestiging dat patiënten niet alleen sociaal wenselijke antwoorden gaven in ons vooronderzoek, maar dat ze ook echt aan heruitgifte willen meedoen.” Het doel van deze grote interventiestudie is om te bepalen of het zinvol is om ongebruikte medicijnen opnieuw uit te geven, zowel vanuit financieel als milieuperspectief.

## Wetgeving heruitgifte

Het belangrijkste bij heruitgifte is de monitoring van de kwaliteit, vertelt Bekker. “Het idee van de temperatuurlogger is al vaker geopperd, ook internationaal, maar kwam nooit van de grond. Wij wilden het nu vanuit de wetenschap oppakken om te kijken óf het inderdaad mogelijk was en of we anderen vervolgens met onze onderzoeksresultaten konden overtuigen.” Zij liep allereerst tegen strenge wetgeving aan. “Er is Europese wetgeving die ervoor zorgt dat de geneesmiddelenketen zo goed mogelijk wordt gereguleerd. Dit moet voorkomen dat er vervalsingen kunnen worden geïntroduceerd. Als een apotheek het geneesmiddel binnenkrijgt, moet de apotheker het afmelden in de database. Daarmee kun je toetsen of het product authentiek is. Als het meegaat met de patiënt en het komt retour, kun je niet



Charlotte Bekker: "Het is zoeken naar een balans tussen kosten, patiëntvriendelijkheid, efficiëntie en uitvoerbaarheid."

de ketenpartijen – denk aan de zorgketen, het ministerie, zorgverzekeraars en de farma- en distributieketen – het oppakken, weet Bekker. "Dan heb je de meeste impact. We hebben daarvoor de werkgroep 'Keten-aanpak duurzame farmacie' opgericht, waarmee we iedereen uit de keten steeds tijdig meenemen in de vooruitgang van onze onderzoeken. Waar lopen we tegenaan en hoe kunnen we dat oplossen? Zo bespreken we bijvoorbeeld hoe we de implementatie in de reguliere zorg kunnen realiseren en wat daarvoor nodig is. Ook werken we aan een veldnorm, om hiervoor binnen de wettelijke kaders ruimte te creëren. Maar we bespreken ook: naar wie gaat de winst, hoe gaan we om met de financiële afhandeling en hoe krijg je iedereen mee?"

### **Bewustwording artsen**

Maar de eerste winst om verspilling tegen te gaan, zit in preventie. "Uit eerder onderzoek hebben we aangetoond dat je 40 procent verspilling kunt voorkomen door bewuster, iets minder en meer op maat voor te schrijven. Hoe minder er wordt voorgeschreven, hoe minder er immers overblijft." Maar daarvoor is allereerst bewustwording nodig. "Daar valt nog wel winst te behalen", zegt Bekker. "We hebben in de afgelopen periode medisch specialisten geïnterviewd om te kijken of dat ze op maat afleveren zien zitten en gevraagd hoe ze überhaupt tegen het verspillingsprobleem aankijken. Ook vroegen we hen in hoeverre ze willen meedenken in eventuele oplossingen daarvan. Uit die interviews kunnen we concluderen dat ze het op zich belangrijk vinden, maar dat het nog geen prioriteit heeft. Ze voelen nog niet de urgentie er iets aan te doen. Je ziet daarin overigens wel een verschil tussen oudere en jongere generaties artsen. Bij de jongeren

nogmaals in de database een controlecheck doen. Het wordt dan automatisch als vervalst aangemerkt. Wij hebben gezegd: we houden rekening met die wetgeving, maar het moet niet zo zijn dat je daardoor niets aan verspilling en duurzaamheid kunt doen."

Samen met de ketenpartijen bekeek Bekker hoe ze dit kon aanpakken. "Op basis van heel veel vooronderzoek – waarbij wij hebben gekeken naar onder meer de haalbaarheid, het draagvlak onder professionals en patiënten en de kosteneffectiviteit – zijn we in gesprek gegaan met het Ministerie van VWS om te kijken of we heruitgifte bin-

nen een wetenschappelijk traject kunnen evalueren. Je moet je daarvoor buiten de gebaande paden begeven, waarbij je eerst bewijzen moet aandragen dat het anders kan. Dat is uiteindelijk gelukt. Wij hebben de methode – met de temperatuurlogger en de verzegeling – wetenschappelijk getest op veiligheid, betrouwbaarheid en praktische uitvoerbaarheid. Voor de interventiestudie hebben we vervolgens support van VWS en een vrijstelling van de bestaande wetgeving gekregen."

### **Ketenaanpak**

De onderzoeksresultaten van beide studies zijn hoopvol. Het is nu belangrijk dat ook

zie je echt een *bottom-up*-beweging ontstaan als het gaat om duurzaamheid in de zorg.”

Maar zelfs als de bewustwording onder artsen aanwezig is, blijkt het toch lastig om verspilling te voorkomen. “Patiënten hebben bijvoorbeeld last van bijwerkingen, zijn therapieontrouw of het geneesmiddel slaat niet aan. En soms loop je tegen de richtlijnen van de zorgverzekeraar aan, bijvoorbeeld als medicijnen gecombineerd worden afgegeven en alleen dan worden vergoed. Dus ‘op maat voorschrijven’: hoe doe je dat? Maar je kunt al flinke winst behalen door net wat minder mee te geven aan de patiënt, bijvoorbeeld bij een medicijn waarvan bekend is dat het veel bijwerkingen geeft of dat in een latere fase van een ernstige ziekte wordt ingezet. Bij de medicatie voor patiënten met chronische myeloïde leukemie – die veelal juist een goede levensverwachting hebben – kijken we nu of we niet op een lagere dosis kunnen overgaan, juist vanwege die bijwerkingen door dagelijks gebruik.”

### Uitdaging

Feit is dat Bekker steeds meer partijen meekrijgt. “Nu we een groeiend aantal onderzoeken hebben afgerond en dus ook resultaten kunnen laten zien, krijgen we steeds meer mensen mee om ons hierin te steunen en het ook samen te gaan verknopen. Hoe moet je het proces inrichten en hoe kun je dat op een veilige manier doen? Wat bovendien meehelpt, is de hele duurzaamheidsbeweging in de maatschappij.” De onderzoekster is voorlopig nog niet klaar met haar missie. “Op dit moment richten we ons met heruitgifte op hele verpakkingen van medicijnen, maar we onderzoeken nu ook of we richting losse blisters kunnen gaan. Daarnaast bekijken we of we kunnen uitbreiden naar andere (dure) geneesmiddelen. Onze focus ligt vooral op de dure medicijnen in de tweede lijn. Ook willen we bekijken bij welke patiënten en welke geneesmiddelen het vooral zinvol is om dit te doen. Dus: welke geneesmiddelen worden het meest

verspild en komen het meest retour? Misschien kunnen we het dan nog doelgerichter inzetten.”

De onderzoeksresultaten gaan de goede kant op, vertelt Bekker. “Maar tegelijkertijd is het belangrijk dat we met z’n allen, ook vanuit de beroepsverenigingen, nadenken over hoe we het gaan implementeren en daarmee niet wachten totdat de onderzoeken zijn afgerond. Want de oplossing is eenvoudig, maar of je dit daadwerkelijk in de zorg kan implementeren, hangt van meerdere factoren af. Het is elke keer weer zoeken naar een balans tussen kosten, patiëntvriendelijkheid, efficiëntie en uitvoerbaarheid. En dan heb je ook nog de noodzakelijke bewustwording én het systeem dat eisen stelt.

Kortom, willen we de zorg daadwerkelijk veranderen en een nieuw proces implementeren? Dat is de vraag én de uitdaging.”

## Bismut: terug van (bijna) weggeweest

**D**oor de alarmerende resistentieontwikkeling bij *Helicobacter pylori* voor veel toegepaste antibiotica<sup>1</sup> neemt de belangstelling voor behandeling met op bismut gebaseerde schema’s bij *H. pylori* weer toe. Bij de empirische behandeling van de bacterie is een op bismut gebaseerde *quadruple*-therapie met bismut, tetracycline, metronidazol en een protonpompremmer (PPI) – gedurende veertien dagen – weer eerste keus bij clarithromycine-resistentie (zie voorbeelden behandelingschema’s, figuur 1). In Nederland zorgt dit voor een probleem: bismut is in ons land namelijk niet meer geregistreerd. Alvorens hierop in te gaan bespreek ik eerst een paar praktische aspecten van de behandeling middels op bismut gebaseerde schema’s.

### Behandeling

Bij op bismut gebaseerde behandelingen (figuur 1) is therapietrouw waarschijnlijk belangrijker voor de uitkomst dan antimicrobiële resistentie. Al in 1996 verscheen er een ‘How I do it’ van Wink de Boer over behandeling van *H. pylori* die nog steeds actueel is (met uitzondering van de behandelduur). Voor motivatie en uitleg aan de patiënt dient voldoende tijd te worden gereserveerd, zodat diens verwachtingen en bedenkingen kunnen worden besproken en aan verwachtingsmanagement kan worden gedaan. Een geslaagde behandeling zal resulteren in genezing van de gastritis en in een aanzienlijke maar niet volledige risicoreductie van de kans op een *ulcus pepticum*, maagcarcinoom en lymfoom. Echter, bij dyspepsie als indicatie zal maar één op de

circa vijftien patiënten klachtenvrij worden. Milde bijwerkingen zijn te verwachten bij 40% van de patiënten. Slechts bij minder dan 1-2% zijn er bijwerkingen die staken van de therapie rechtvaardigen. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van een standaard *triple*-therapie, maar frequenter door de langere duur van behandeling. Specifieke bijwerkingen voor bismutschema’s zijn: donkere verkleuring van ontlasting en tong, het optreden van dysgeusie en soms stomatitisklachten. Verder worden onder andere misselijkheid, diarree, buikpijn en hoofdpijn gemeld. Het verdient aanbeveling om de therapietrouw actief te monitoren door bijvoorbeeld een telefonische follow-up in te plannen na 7 dagen therapie (kan door gespecialiseerde verpleegkundige). Afhankelijk van de ernst van

de bijwerkingen kan de patiënt worden gemotiveerd de therapie vol te houden tot 10 of 14 dagen, met 7 dagen als na te streven minimum om effectief te kunnen zijn.

### Artsenverklaring

Dan nu de registratie van bismut. De laatst bekende handelsvergunninghouder voor colloïdaal bismutsubcitraat (CBS) was Astellas, die het College ter Beoordelingen van Geneesmiddelen (CBG) in november 2021 verzocht de registratie door te halen. In Spanje is CBS echter nog wel leverbaar: onder de merknaam Gastrodenol®. Recep-

ten met een vorm van bismut mogen door Nederlandse apotheken thans uitsluitend nog op 'artsenverklaring' worden geleverd (uitzondering: Pepto Bismol®).

Het belang van bismut bij de behandeling van *H. pylori* is bij het CBG en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) bekend. Artsenverklaringen – die vooraf aangevraagd dienen te worden – met als indicatie 'antibioticaresistente *Helicobacter pylori*-infectie' zullen dan ook worden gehonoreerd. Hiermee is echter de vergoeding nog niet geregeld. Deze zal moeten worden aangevraagd bij de verzekeraar van de

patiënt. Bij deze aanvraag kan het zeer recente *NTvG*-artikel over de ontwikkeling van resistentie bij *H. pylori* [1] als onderbouwing dienen.

### Verkrijgbaarheid bismut

Via de Internationale Apotheek in Venlo ([Orlypharma.com](http://Orlypharma.com)) is bismut in Nederland verkrijgbaar als bismut-bevattende zouten of in de vorm van een combinatiepil (merknaam Pylera®). Als bismutzouten zijn beschikbaar: CBS, het vroegere De-Nol®, Spaanse merknaam Gastrodenol® 120mg, en bismutsubsalycilaat (BSS), merknaam Pepto Bismol® 262mg. Beide producten zijn toepasbaar in een *quadruple*-therapie-schema samen met metronidazol, tetracycline en een tweede-generatie PPI. Bij gebruik gedurende veertien dagen is bismut effectief en veilig gebleken. CBS 120mg wordt hierbij 4dd1 gedoseerd, terwijl BSS 262mg als 4dd2 wordt gedoseerd. Bij langduriger gebruik van bismutzouten is in Frankrijk en Australië ernstige neurotoxiciteit beschreven. Bij acute bismut-overdoseringen kan ernstige nierinsufficiëntie en mogelijk ook leverschade optreden. Patiënten dienen bij gebruik te worden gewaarschuwd voor een donkere verkleuring van de tong en ontlasting door bismut. CBS wordt beter geresorbeerd dan BSS en dringt goed door in de maagmucosa, terwijl de resorptie van bismut in de vorm van BSS gering is. BSS wordt in de maag gesplitst, waarbij het vrijkomende salicylaat wel vrijwel volledig wordt geresorbeerd maar onder toxische niveaus blijft. Gebruik van bismutpreparaten bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt afgeraden. CBS is als geregistreerd geneesmiddel uitsluitend op recept en met artsverklaring verkrijgbaar, terwijl BSS in Engelstalige landen vrij verkrijgbaar is als zogenaamd OTC-product. Ook in Nederland zijn er apotheken die BSS als OTC-product leveren. Voor de invoer van beide producten is een IGJ-importvergunning noodzakelijk, waarover de Internationale Apotheek in Venlo beschikt. Het is ook mogelijk om in de lokale (ziekenhuis)apothek een voorraad van een bismutproduct aan te houden, maar ook

**Figuur 1.** Behandelingschema's met gebruik van bismut.

'Klassieke' quadruple-therapie met colloïdaal bismutsubcitraat (CBS)*	
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Dosering (duur 14 dagen)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>esomeprazol 40mg (of rabeprazol 20mg)</li> <li>CBS 120mg</li> <li>tetracycline** 250mg</li> <li>metronidazol 500mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2dd1</li> <li>• 4dd1</li> <li>• 4dd1</li> <li>• 3dd1</li> </ul>
'Nieuwe' quadruple-therapie (tetracycline vervangen door amoxicilline)	
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Dosering (duur 14 dagen)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>esomeprazol 40mg (of rabeprazol 20mg)</li> <li>CBS 120mg</li> <li>amoxicilline 750mg***</li> <li>metronidazol 500mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2dd1</li> <li>• 4dd1</li> <li>• 3dd1</li> <li>• 3dd1</li> </ul>
Bismut combinatietherapie met Pylera®	
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Dosering (duur 10 dagen****)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>esomeprazol 40mg (of rabeprazol 20mg)</li> <li>Pylera®</li> </ul> <p>(Pylera®=combinatiepil met bismutsubcitraat 140mg, tetracycline 125mg en metronidazole 125mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2dd1</li> <li>• 4dd3</li> </ul>
<b>NB</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij ernstige bijwerkingen kan de duur van de therapie worden beperkt tot 10 dagen.</li> <li>• Uitleg medicatie, begeleiding en follow-up zijn noodzakelijk voor optimale therapietrouw.</li> </ul>	

\* CBS 120mg (Gastrodenol®) kan eventueel worden vervangen door 2 tabletten BSS (Pepto Bismol® 262mg).

\*\* Doxycycline is minder effectief gebleken.

\*\*\* Bij een derde- of vierdelijnstherapie kan ook worden geopteerd voor 3dd 1000mg amoxicilline.

\*\*\*\* Bij metronidazolresistentie de kuur optioneel verlengen naar 14 dagen.

ADVERTENTIE

hiervoor is een IGJ-vergunning noodzakelijk.

Ten slotte is er een combinatiepil beschikbaar in onder andere Duitsland, Zwitserland, Frankrijk en België met de klassieke combinatie van bismut/tetracycline/metronidazol onder de merknaam Pylera®/Tryplera® als kuur van tien dagen. Deze combinatie heeft als voordeel dat het gebruiksschema voor de patiënt eenvoudiger wordt, hetgeen de therapietrouw bevordert. Ook worden eventuele leveringsproblemen bij tetracycline omzeild. Een

potentieel nadeel is dat bij metronidazolresistentie het mogelijk beter is om over veertien dagen te doseren.

Op dit moment onderzoekt de firma Abbvie of levering van Pylera® in Nederland rechtstreeks mogelijk is. Dit traject zal bij een positief besluit echter minimaal achttien maanden in beslag nemen.

#### Samengevat

Zowel CBS (Gastrodenol® 120mg), BSS (Pepto Bismol® 262mg) als de bismutcombinatiepil (Pylera®/Tryplera®) zijn via

Europese import beschikbaar, waarbij de importerende apotheek over een IGJ-importvergunning dient te beschikken en de arts bij de IGJ middels een artsenverklaring *vooraf* toestemming dient te vragen (met als uitzondering: Pepto Bismol®).

*Roeland Veenendaal*, MDL-arts

**Kijk voor diverse behandelingschema's en alle referenties in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 105 e.v.) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)**

# Veiliger medicatiegebruik door inzet farmacogenetica

**O**p 22 maart jongstleden verscheen in *de Volkskrant* het bericht van een studie onder 300 huisartsen waarin werd berekend dat er 2,4 miljoen voorschriften voor protonpompremmers (PPI's) waren verstrekt. De conclusie: "Huisartsen schrijven het te veel voor, patiënten slikken het te veel: maagzuurremmers vaak onnodig..." In 88% van de voorschriften ging het om langdurig gebruik. Het werkelijke PPI-gebruik is overigens niet goed bekend, omdat er veel over de toonbank wordt verstrekt. Dat wat zorgen baart, is het optreden van bijwerkingen die op de lange(re) termijn kunnen ontstaan. In verschillende cohortstudies worden uitgebreid bijwerkingen beschreven in verschillende tracta, zoals osteoporose, verhoogde kans op fracturen en het ontwikkelen van een pneumonie [1]. Dit leidt tot meer opnames en hogere gezondheidszorgkosten, zoals beschreven in de HARM-studie [2].

#### Te voorkomen kosten

Al in 2011 werd aangetoond dat 5,6% van

de ziekenhuisopnamen medicatie-gerelateerd is en te voorkomen zou zijn geweest. De onderzoekers berekenden dat de combinatie van medische kosten en kosten door productieverlies van de patiënt gemiddeld 6.000 euro bedroegen voor één mogelijk te voorkomen medicatie-gerelateerde ziekenhuisopname. In totaal werd berekend dat de te voorkomen kosten meer dan 94 miljoen euro zouden bedragen.

#### Farmacogenetische diagnostiek

Medicatieveiligheid is dus een belangrijk issue waaraan nog te weinig aandacht wordt besteed. In het MUMC+ wordt al meer dan vijftien jaar farmacogenetische diagnostiek gedaan. Er is een werkgroep die zich richt op medicatieveiligheid op basis van genetische factoren die een rol spelen bij de omzetting van medicijnen (farmacogenetica). Samen hebben we als doel om ervoor te zorgen dat de behandeling met medicatie veiliger wordt door gebruik te maken van informatie die we via farmacogenetische testen kunnen verkrijgen. Vanuit ons

multidisciplinair overleg houden we de ontwikkelingen bij en richten we ons op verdere klinische implementatie van farmacogenetica binnen de verschillende afdelingen van ons ziekenhuis.

Farmacogenetica wordt nog vooral geassocieerd met het cytochroom P450 (CYP450)-enzymstelsel. Veel van deze CYP450-enzymen zijn betrokken bij fase 1-metabolisme van geneesmiddelen. Genetische polymorfismen van CYP450-enzymen kunnen leiden tot veranderingen in de metabole activiteit van deze enzymen. Met als resultaat dat geneesmiddelen langzamer of sneller afgebroken worden. Als vanwege een CYP450-polymorfisme een geneesmiddel langzamer of sneller afgebroken wordt, is de kans groot dat de plasmaconcentratie van dit geneesmiddel respectievelijk hoger of lager zal zijn dan bij 'normale metabolisatoren'. Bij geneesmiddelen waarvan we weten dat er een relatie is tussen de spiegel en het effect (en/of de bijwerkingen), kan dit klinisch relevant zijn en kunnen

ADVERTENTIE



dosisaanpassingen noodzakelijk zijn. Dit zal zeker het geval zijn bij geneesmiddelen met een smalle therapeutisch breedte, zoals bijvoorbeeld voor immunosuppressiva die worden gebruikt bij orgaantransplantaties.

De twee bekendste voorbeelden van geneesmiddelen waarbij in de bijsluiters is opgenomen dat voorafgaand aan de start van de medicatie een farmacogenetische test moet worden gedaan, zijn abacavir en siponimod. Verder geeft de KNMP voor zo'n twintigtal geneesmiddelen vanaf 2018 beknopt advies, waarbij er regelmatig het advies 'kies alternatief' staat [3]. Geneesmiddelen waarvoor met enige regelmaat genetische testen worden aangevraagd, zijn onder andere antidepressiva, antitrombotica, fluoropyrimidines en thiopurines door specialisten vanuit verschillende disciplines en huisartsen.

Er zijn echter nog vele andere factoren die invloed hebben op de plasmaconcentratie van een geneesmiddel. Zoals een interactie met comedicatie, variatie in absorptie, nierfunctiestoornissen en leverfunctiestoornissen. Kortom, de variatie in farmacokinetiek tussen individuen is een complex geheel, waarin polymorfismen in enzymen en/of transporters in het metabolisme van geneesmiddelen een rol spelen.

### IBD-patiënten

Binnen de MDL is het belangrijkste voorbeeld van farmacogenetica in de praktijk het testen van varianten in *TPMT* (coderend voor het enzym Thiopurine S-methyltransferase) voorafgaand aan thiopurinebehandeling, zoals azathioprine [AZA] en 6-mercaptopurine [6-MP] bij patiënten met IBD. In de richtlijnen voor de behandeling van IBD is in het kort het volgende hierover opgenomen: TPMT genotyperen heeft een voorspellende waarde voor het ontstaan van vroege leukopenie bij thiopurine-naïeve patiënten en kan, mits gevolgd door een dosisadvies op maat, het aantal leukopenieën (leukocyten  $<3,0 \times 10^9/l$ ) bij heterozygoten tienvoudig reduceren [4]. Het bepalen van de TPMT-status voor aanvang van thiopurinegebruik blijft punt van discussie, juist ook omdat patiënten frequent na aanvang van therapie hematologische parameters moeten laten controleren. Echter, bij het bekend zijn van de TPMT-status kan afhankelijk van de genotypering zo nodig een dosisaanpassing worden gedaan, waarbij er minder bijwerkingen optreden zonder verlies van effectiviteit.

Ook is in een Nederlandse studie aangetoond dat het toepassen van een farmacogenetische test een kostenneutrale interventie is [5]. Inmiddels zijn er richtlijnen opgesteld voor een tweede enzym, NUDT15 (Nudix Hydrolase 15), dat van invloed is op het ontstaan van myelotoxiciteit tijdens de behandeling met thiopurines [6] en is duidelijk dat dit klinische implicaties kan hebben [7].

### Farmacogenetisch paspoort

In de praktijk worden nog vaak één of een paar genen getest voor een specifiek geneesmiddel dat door een patiënt wordt gebruikt. Hier is momenteel een kentering te zien, gedreven door de kennis op het vlak van farmacogenetica, maar ook door de voortgang van de genetische technologie. Tegenwoordig is het relatief gemakkelijk en goedkoop om een groot aantal genetische varianten in één keer te analyseren. Op deze manier is het mogelijk om een zogenaamd farmacogenetisch paspoort te maken, waarop bijvoorbeeld alle genen en varianten (of een selectie hiervan) te vinden zijn waarvoor binnen de KNMP richtlijnen bestaan. Voordeel is dat er geen sprake is van tijdverlies of extra kosten, omdat er geen nieuw onderzoek hoeft te worden gedaan bij het gebruik van nieuwe medicatie met een andere werkwijze- en/of omzet route en er dus direct een passend alternatief kan worden gekozen. Bovendien kunnen de gegevens van het paspoort op de juiste manier bij de apotheek en in het persoonlijk dossier van de patiënt worden vastgelegd, waardoor deze gegevens beschikbaar zijn bij medicatiebewaking. In het onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en het testen op mogelijke bijwerkingen daarvan wordt steeds meer de nadruk gelegd op de moge-

lijkheden van *in vitro*-testsystemen waarbij humane organoïden worden gebruikt [8]. Door rekening te houden met de genetische achtergrond van de weefseldonoren waaruit de organoïden worden ontwikkeld, kan de impact van genetische variabiliteit worden voorspeld. Deze genetische variatie hoeft daarbij niet beperkt te worden tot één gen. Ook het effect van verschillende combinaties van genetische polymorfismen kan tegelijkertijd worden onderzocht. De resultaten van deze studies worden gebruikt om mathematische modellen te ontwikkelen die kunnen worden gebruikt om farmacotherapie te optimaliseren, rekening houdend met de individuele kenmerken van de patiënt [9].

### Conclusie

De verwachting voor de toekomst is dat farmacogenetica een onderdeel zal worden binnen de reguliere behandeling met geneesmiddelen van vele aandoeningen, waaronder MDL. Het is nu al merkbaar dat steeds meer personen deze informatie graag willen bezitten of al hebben, wat de kans aannemelijk maakt dat patiënten steeds vaker met een farmacogeneticapasje bij hun arts zullen komen. Handelen op basis van deze farmacogenetische voorkennis kan de behandeling met medicatie veiliger maken en daarbij bovendien de kosten voor medische zorg door nadelige gevolgen van medicatiegebruik verminderen.

*Ger Koek*, MDL-arts<sup>1</sup>

*Theo de Kok*, hoogleraar Toxicogenomics<sup>1</sup>

*Petal Wijnen*, research-analist<sup>1</sup>

*Thomas Havenith*, ziekenhuisapotheker<sup>1</sup>

*Marieke Coenen*, associate professor Pharmacogenetics<sup>2</sup>

*Bianca van den Bosch*, laboratoriumspecialist Klinische Genetica<sup>1</sup>

<sup>1</sup> MUMC+

<sup>2</sup> Radboudumc

**Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 107) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)**

ADVERTENTIE

# Thioguanine voor IBD: onvoorwaardelijk geregistreerd

**E**r zijn verschillende manieren om bestaande medicamenten een nieuw of tweede leven te geven. Zo kan een opvallende bijwerking leiden tot een nieuwe indicatie (zoals bij magnesiumhydroxide of Viagra®). Gedetailleerde nieuwe inzichten in de pathogenese van een ziekte kunnen worden verbonden aan het werkingsmechanisme van bestaande *compounds*. Ook worden inmiddels met kunstmatige intelligentie (AI) (grote) databases gekoppeld en geanalyseerd op zoek naar associaties tussen medicatiegebruik en ziekte(beloop). De zoektocht naar een nieuwe indicatie heet *drug rediscovery of drug repurposing*. Het heeft als voordeel dat een deel van de medicatieontwikkeling al heeft plaatsgevonden en klinische ervaring, in het bijzonder met bijwerkingen, is opgedaan. Hierdoor kan versneld en goedkoper een medicijn voor nieuwe indicaties worden ontwikkeld en geregistreerd, het (registratie)dossier is immers al (deels) aanwezig. Nadelig is dat octrooibeschermt niet vanzelfsprekend is, waardoor risicokapitaal vaak beperkt beschikbaar is.

## Thioguanine: een geval apart

Bij thioguanine verliep het anders. Eind vorige eeuw was het complexe metabolisme van azathioprine en mercaptopurine voor een groot deel ontrafeld. Het enzym TPMT

zorgde voor de balans tussen de gewenste, effectieve en ongewenste (met bijwerking geassocieerde) metabolieten. Zo werd de metaboliet 6-methylmercaptapurine geassocieerd met bijwerkingen (zoals verhoogde leverenzymen of hepatitis) en lage 6-thioguaninenucleotiden met therapiefalen. Het werkingsmechanisme van deze metaboliet 6-thioguaninenucleotide berustte, zo bleek, op het induceren van apoptose in geactiveerde T-lymfocyten. Dit was een belangrijk verschil met het voorheen bekende werkingsmechanisme bij de (veel) hogere doseringen, zoals bij de behandeling van leukemie. Daar zorgt het voor cytotoxiciteit als gevolg van DNA-schade door inbouw van valse (guanine)nucleotiden. Deze nieuwe inzichten leidden tot de vraag: waarom dan niet direct thioguanine geven, zoals op verschillende plekken in Nederland (Zwolle, Sittard en Arnhem) dan ook al werd gedaan? Zie Dirk de Jong en Chris Mulder in 2001 in *Gut* [1].

Nobelprijswinnares Gertrude Elion bleek in de jaren vijftig niet twee maar drie thiopurinevarianten te hebben ontwikkeld voor de behandeling van leukemie [2]. De derde (later wat vergeten) variant was thioguanine (in Nederland verkocht onder de naam Lanvis®). Dit middel heeft een relatief simpel

metabolisme, waarbij de zo gewenste eindmetaboliet 6-thioguaninenucleotide slechts in één stap wordt gevormd met beperkte aanmaak van ongewenste metabolieten. Ook de rol van het enzym TPMT leek van minder doorslaggevende invloed. Deze kennis was de aanleiding voor de start van verschillende thioguaninestudies bij IBD-patiënten, niet alleen in Nederland maar ook in de VS, Frankrijk, Verenigd Koninkrijk en Duitsland.

## Nederlandse studies

In Nederland werden thiopurine studies opgezet vanuit het Maasland Ziekenhuis (Leopold Engels en Piet Hooymans), Rijnstate/Radboudumc (Dirk de Jong) en VUmc (Chris Mulder en Ad van Bodegraven). Deze leidden tot meerdere succesvolle promoties in de jaren hierna (*Tabel 1*), in het bijzonder gericht op het evalueren van de voor- en nadelen van de conventionele thiopurine- en thioguaninetherapie. De eerste kortetermijn studies gaven aanleiding tot meer klinisch enthousiasme, en grotere studies werden uitgerold. Opvallend was hoe goed thioguanine werd verdragen bij patiënten die voorafgaand intolerantie vertoonden op azathioprine of mercaptopurine. Ook de beruchte bijwerking van pancreatitis trad niet op tijdens thioguaninetherapie. ▶

Naam	Titel proefschrift	Jaartal
Dirk de Jong	Conventional medical treatment of Crohn's disease: Focus on adverse events and search for new strategies	2005
Luc Derriks	Thiopurines in inflammatory bowel disease : new strategies for optimization of pharmacotherapy	2005
Nanne de Boer	Thiopurines and IBD: pharmacology and toxicity	2007
Lennard Gilissen	Therapeutic drug monitoring of thiopurine therapy in IBD patients	2008
Bindia Jharap	Current controversies in the Use of Thiopurines in IBD	2015
Dirk van Asseldonk	Thiopurines. Improving treatment of inflammatory bowel disease	2015
Dennis Wong	Thiopurines in Inflammatory Bowel Diseases. New Perspectives to Optimise Safety and Efficacy	2015
Margjen Seinen	Optimisation of conventional immunosuppressive therapy in IBD. Old wine in new bottles.	2016
Berrie Meijer	Biomarkers and Thiopurines in IBD: when two worlds collide	2017
Mark Broekman	Optimization of treatment with conventional thiopurines in inflammatory bowel disease	2018
Joany Kreijne	Safety and Efficacy of Inflammatory Bowel Disease Treatment – a challenging balance	2021

**Tabel 1.**

Promoties thiopurine-onderzoek.

Maar in 2003 werd in een Amerikaanse studie gesteld dat thioguaninetherapie opmerkelijk vaak kon leiden tot (ernstige) hepatotoxiciteit in de vorm van nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) [3]. Bij een aantal patiënten trad hierbij ook de ongewenste en uiteindelijke klinische consequentie non-cirrotische portale hypertensie op. Het middel werd daarmee door velen in de ban gedaan, ook in het licht van de opkomst van de *biologics*.

Bij de Nederlandse patiënten werd deze bijwerking (opvallend) veel minder vaak geconstateerd. Met kritische evaluatie van de studiemethodologie bleek de complexe histologische interpretatie, (relatieve) overdosering en patiëntselectiebias bij te dragen aan de hoge rapportage. Bij de in Nederland gebruikelijke dosering van 20 mg per dag werd een lage prevalentie van NRH gevonden.

### Registratie voor IBD

Met persistierend – maar commercieel geheel getemperd – enthousiasme werd het *off-label*-gebruik in de dagelijkse praktijk, zoveel mogelijk in studieverband, voortgezet. Jaren later werd het vermoeden bevestigd dat het optreden van NRH een weinig frequent en ook grotendeels dosis-afhan-

kelijk fenomeen was. Bij 111 Nederlandse IBD-patiënten werd een leverbiopt verricht en de gevonden prevalentie van NRH was in lijn met controlepopulaties [4]. Met onder andere deze geruststellende gegevens in de hand werd het plan geboren om thioguanine formeel te laten registreren voor de behandeling van IBD. Met vereende krachten, samen met de immer enthousiaste Frans-Joseph Sinjorgo (zelfstandig zorgondernemer) en de toen ingestapte TEVA, werd de gang naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) gemaakt.

Op basis van de beschikbare data werd in 2015 een voorwaardelijke handelsvergunning verleend. Destijds gebruikten grofweg 5.000 IBD-patiënten het middel thioguanine in Nederland. Op dit moment zijn dat er meer dan 7.500–8.000. Het CBG bepaalde dat de registrerende fabrikant TEVA wel aanvullend prospectief onderzoek moest doen naar de werkzaamheid en bijwerkingen op langere termijn. Twee prospectieve cohortstudies werden gestart, waaraan veel centra actief hebben bijgedragen. De eerste studie had als primaire doel om de effectiviteit, in het bijzonder remissiebehoud na één jaar te bestuderen. En in het andere cohort lag het focus op de bijwerkingen

en toxiciteit. Het CBG moest op de hoogte worden gehouden van de vorderingen en woog telkens of de vergunning kon worden verlengd. Na zes jaar werden de definitieve rapportages ingeleverd.

### Witte rook

Op 28 januari 2022 kwam het persbericht van het CBG dat het medicijn thioguanine (Thiosix®) onvoorwaardelijk was geregistreerd. Er was witte rook. Na twintig jaar van *off-label* naar *on-label*: opvallend lang voor een *drug rediscovery*-traject. Naar wij hopen is dit in het kader van verantwoord geneesmiddelgebruik meer een teken van koudwatervrees dan een voorbeeld.

*Nanne de Boer<sup>1</sup>, Chris Mulder<sup>1</sup> en Ad van Bodegraven<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Amsterdam UMC, AGEM Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard-Geleen/Heerlen

Kijk voor de referenties in de pdf van *MAGMA 2-2022 (p. 108)* op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)

## Klinische farmacologie: toepassen van medicijnkennis op die ene patiënt

**M**DL-arts in opleiding Maartje van de Meeberg is een pionier: zij is een van de eersten die vanuit het medisch specialisme MDL ook de eenjarige opleiding klinische farmacologie volgt. De vakkennis die zij daarmee opdoet, is volgens haar zeer nuttig voor MDL-artsen. “Een groot deel van de ziekenhuisopnames of de hulpvragen op de spoedeisende hulp komen door bijwerkingen van medicijnen. Als je daarover van tevoren beter nadenkt, kun je een groot deel van de ernstige bijwerkingen voorkomen.”

“Klinische farmacologie wordt nog wel eens verward met farmacotherapie”, zegt Maartje van de Meeberg. “Farmacotherapie zou je een kookboek kunnen noemen: je kent van alle medicijnen de indicaties, dosis en bijwerkingen. Klinische farmacologie is niet het kookboek, maar juist het individualiseren van de farmacotherapie: het toepassen van de medicijnkennis op die ene patiënt. Dat vind ik interessant en is waardevol.” Sinds 2016 is Van de Meeberg aios MDL in het UMC Utrecht. Twee jaar later begon zij

daar ook de eenjarige opleiding klinische farmacologie. “Deze opleiding bestaat uit een halfjaar klinische stages – bijvoorbeeld meelopen in een apotheek en in het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC), een bezoek brengen aan het Bijwerkingencentrum Lareb en medicatiebeoordelingen verrichten bij opgenomen patiënten van de interne geneeskunde en intensive care – en onderwijs geven aan geneeskundestudenten over farmacologie. Het tweede halfjaar bestaat uit wetenschappelijk onder-

zoek. Ik combineer dat op dit moment met mijn promotieonderzoek in het Amsterdam UMC. Mijn opleiding tot MDL-arts heb ik daarvoor even gepauzeerd.”

### Begrijpen en beredeneren

Tijdens de vooropleiding interne geneeskunde in het UMC Utrecht kwam zij voor het eerst in aanraking met klinische farmacologie. “Er werken daar internisten die ook klinisch farmacoloog zijn. Zij hebben mij geïnspireerd en overtuigd hoe goed het is om meer te begrijpen over hoe een lichaam omgaat met medicijnen en wat daarin verandert bij een specifieke patiënt. Hoe doseer je bijvoorbeeld antibiotica bij een patiënt met een ernstige nierfunctiestoornis of bij iemand met ernstig overgewicht? Of: hoe verandert de absorptie van supplementen na een darm- of maagresectie? Hoe los je het op als bepaalde medicamenten niet per sonde mogen worden gegeven? Welke interacties van antistolling met andere medicijnen zijn echt klinisch relevant? Hoe beoordeel je of die patiënt allergisch is voor dat medicijn? Kun je bij een patiënt met levercirrose een bepaald medicijn nu wel of niet voorschrijven? En waarom is dat zo? Die onderliggende mechanismen kunnen begrijpen, vandaaruit redeneren en vervolgens anderen kunnen adviseren, vind ik heel leuk om te doen. Je kunt patiënten dan ook beter helpen, denk ik.”

### IBD-promotieonderzoek

In haar promotieonderzoek *Personalized medicine in inflammatory bowel disease: established drugs revisited* komen MDL en klinische farmacologie samen. Het onderzoeksthema kwam op haar pad toen ze zich verdiepte in de opleiding tot klinisch farmacoloog. “Ik ontmoette een klinisch farmacoloog in opleiding (Maja Bulatovic- Calasan) die gepromoveerd was op spiegelcontroles van methotrexaat bij jeugdreuma, en die dat ook wilde uitrollen binnen IBD. Mijn promotieonderzoek gaat over het personaliseren – en aan de hand daarvan optimaliseren – van de behandeling van IBD, door mesalazine-spiegels te meten in de ontlasting bij patiënten met colitis



Maartje van de Meeberg: “Het zou goed zijn als er ook bij de MDL-vakgroepen meer expertise op farmacologisch gebied is.”

ulcerosa. En in een ander onderzoek meten we de hoeveelheid methotrexaat in rode bloedcellen bij patiënten met de ziekte van Crohn.” Uniek onderzoek,” volgens Van de Meeberg, “omdat we met de kennis van nu kijken naar de conventionele medicijnen, die uit de jaren vijftig komen. Voor *personalised medicine* is nu veel aandacht. Het is

ook duurzamer: als een patiënt minder van een medicijn nodig heeft, kun je ook met minder uit.”

### MDL en farmacologie

Zouden meer MDL-artsen ook klinisch farmacoloog moeten zijn? Van de Meeberg: “De vraag is hoeveel je er nodig hebt in het land. ▶

## Opleiding tot klinisch farmacoloog

Er zijn in totaal negentien opleidingscentra voor klinisch farmacoloog in Nederland en Vlaanderen. De totale opleidingsduur is één jaar voltijds, maar kan ook parttime worden doorlopen. Het programma omvat stages op verschillende klinische afdelingen en het laboratorium, participatie in onderwistaken op het gebied van farmacologie en farmacotherapie, participatie in commissietaken (METC, Ziekenhuismedicatiecommissie), klinisch farmacologisch onderzoek, en cursussen en excursies (College Beoordeling Geneesmiddelen, Lareb en de farmaceutische industrie).

De opleiding is toegankelijk voor artsen en apothekers (tegenwoordig met ten minste drie jaar vervolgopleiding/specialisatie) dan wel basisartsen en bio-medici met promotieonderzoek op het gebied van de klinische farmacologie. Na afronding krijgt de klinisch farmacoloog een certificaat. Er is een landelijke en een Europese registratie van gecertificeerde farmacologen.

**Meer informatie** kun je vinden op de website van de **Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie (NVKFB)**.

ADVERTENTIE

Het wordt nu veel opgepikt door apothekers en internisten. Maar ik denk zeker dat het in een academisch ziekenhuis of een groter ziekenhuis heel goed zou zijn als er ook bij de MDL-vakgroepen meer expertise op farmacologisch gebied is. Er is genoeg te doen. Naast een consultatieve rol in de kliniek kun je als klinisch farmacoloog ook actief zijn in commissies om op grotere schaal medicatieadviezen te geven, richtlijnen te schrijven of farmacovigilantie toe te passen. Je kunt je ook richten op ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, denk maar aan

toekomstige medicijnen tegen NASH. Als MDL-arts en klinisch farmacoloog ineen ben je een bruggenbouwer. Bruggen bouwen in het multidisciplinaire vakgebied van artsen en apothekers. Maar goed: er zijn zoveel mooie aandachtsgebieden binnen de MDL, dat de concurrentie groot is!”

### Farmaco-eindtoets

In de opleiding geneeskunde is wel meer aandacht voor farmacologie dan toen ik in de opleiding zat, weet Van de Meeberg. “Er is nu een farmaco-eindtoets gekomen. Ik

denk wel dat het beter is als farmacokinetiek en farmacodynamiek tot het kennispakket van een basisarts gaan behoren in plaats van een apart specialisme te zijn. Het is goed als je als arts weet hoe het lichaam medicijnen absorbeert, metaboliseert en klaart. Zodat je weet wanneer je de dosering moet aanpassen of moet uitkijken bij bepaalde patiëntengroepen om bijwerkingen te voorkomen en de behandeling te verbeteren. Dus niet alleen maar rijtjes stampen en de bijwerkingen kennen, maar het zelf kunnen begrijpen.”

## MDL TRANSFERS

# Geen beweging in Noorden en Zuiden, relatief veel veranderingen in Midden en Westen

### Midden

Inge van Ronge (opleiding LUMC) werkt als *chef de clinique* vanaf 1 april in Ziekenhuis Gelderse Vallei; zij is daar de 9<sup>e</sup> MDL-arts. Foke van Delft (opleiding Amsterdam UMC, locatie VUmc) werkt al als waarnemer in Radboudumc, maar komt als 12<sup>e</sup> MDL-arts nu in de staf met HPB als aandachtsgebied. Per 1 juni zal Irene Vegting (Amsterdam UMC, locatie VUmc) als *chef de clinique* starten in het Slingeland Ziekenhuis in Doetinchem; zij is momenteel werkzaam bij Bergman Clinics. Per 1 juni gaat Karin Koopman (opleiding Amsterdam UMC, locatie VUMC) beginnen in het Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn; ze wordt daarmee de 9<sup>e</sup> MDL-arts en heeft motiliteit en voeding als aandachtsgebied. In Tergooi MC gaan per 1 september Ton Naber en Paul Kingma met pensioen; zij worden opgevolgd door Yark Hazewinkel (opleiding Amsterdam UMC, locatie AMC) met profiel *advanced endoscopy*, en Emma Eshuis (opleiding Amsterdam UMC, locatie AMC) met profiel IBD. In het Rijnstate Ziekenhuis wordt per 1 juli alweer de 12<sup>e</sup> MDL-arts aangenomen: Titus Wijnands (opleiding Radboudumc) met een HPB-profiel met vooral ERCP en EUS.

### Westen

Remco van Dijk (opleiding LUMC) is per 1 maart gestart in het LUMC, met hepatologie als aandachtsgebied. Vanaf april is Ingrid Konings (opleiding Erasmus MC) in het ADRZ begonnen als 6<sup>e</sup> MDL-arts met oncologie als aandachtsgebied. Marten Lantinga (opleiding Radboudumc) is per 1 mei in het Amsterdam UMC (locatie AMC) gestart met hepatologie als aandachtsgebied. Vanaf 1 april werkt Louis Jansen (opleiding Amsterdam-UMC, locatie AMC) als *chef de clinique* in de Noordwest Ziekenhuisgroep; per 1 juni wordt hij daar opgevolgd door Lara Verbruggen (opleiding LUMC) met aandachtsgebied

onderwijs en kwaliteitszorg. Louis Jansen begint dan per 1 juni in het OLVG, als opvolger van Marloes van Ierland, die met pensioen gaat. Harry Janssen is vanuit Toronto, Canada teruggekeerd naar Nederland en werkt per 1 maart weer in het Erasmus MC als sectorhoofd Leverziekten en Levertransplantatie.

### Aantallen

Per 1 juni 2022: 627 MDL-artsen in Nederland, 14 pensionado's (die nog werkzaam zijn), 214 aios MDL.

### Vacatures

Het Meander Medisch Centrum (Amersfoort) zoekt een MDL-arts, met bij voorkeur affiniteit voor oncologie en/of IBD. De nieuwe MDL-arts kan vanaf 1 januari 2023 toetreden tot de maatschap. In het Wilhelmina Ziekenhuis (Assen) zijn per direct twee MDL-artsen nodig, allrounders waarbij expertise in ERCP's en BVO zeer wordt gewaardeerd; ook een aandachtsgebied strekt tot aanbeveling. De aanstelling is in eerste instantie voor een jaar, met uitzicht op een vaste aanstelling. In het Van Weel-Bethesda ziekenhuis (Dirksland) is ruimte voor een nieuwe collega: 0,4 fte en met name interesse in endoscopie en poliklinische zorg. Het betreft een dienstverband voor een jaar, mogelijk langer. In verschillende ziekenhuizen wordt een *chef de clinique* gezocht: IJsselland Ziekenhuis Capelle/IJssel, Laurentius Ziekenhuis Roermond, Haaglanden MC Den Haag, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn/Zutphen en Isala Zwolle. Voorts zijn er vacatures bij: DC Klinieken Apeldoorn/Hengelo/Rotterdam, Rijnstate Arnhem, Bergman Clinics Bilthoven, PoliDirect Eindhoven/Ravenstein, St. Anna Groep Geldrop, Laurentius Ziekenhuis Roermond en regio Zuid-Nederland.

# Niet-alcoholische alvleeskliervervetting: wat is klinisch relevant?

*Een vrouw van 53 jaar komt met aanhoudende buikpijn op het spreekuur. Ze heeft een voorgeschiedenis met morbide obesitas, hypertensie en diabetes mellitus type 2. Ze drinkt geen alcohol. Er werd een echografie van het abdomen gemaakt waarop steatosis hepatis en een verdenking op een ruimte-innemend proces in de kop van de alvleesklier werden uitgesproken. Vervolgens maakten we een CT-scan met contrast waarop we ter hoogte van de processus uncinatus een hypovasculaire afwijking zagen van 24 mm. Deze afwijking kan nog fysiologisch focaal densiteitsverschil zijn tussen de kop van de alvleesklier en de processus uncinatus dan wel focale vervetting. Een tumor konden we niet uitsluiten. Daarop maakten we een MRI-scan van de alvleesklier. Hierop zagen we een afwijkende zone in de kop van de alvleesklier/processus uncinatus. Primair dachten we aan een focale pancreatitis of focale steatose, maar ook bij deze modaliteit konden we een kwaadaardigheid niet uitsluiten. Wegens de onduidelijke aard van de laesie verrichtten we een endo-echografie. Daarbij zagen we een volstrekt normaal beeld van de processus uncinatus zonder een focale laesie. Wel was er sprake van een opvallende steatose van het alvleesklierparenchym. Wat is de klinische relevantie van deze bevinding?*

**G**ezien de toename van overgewicht en de verbeterende beeldvorming zullen we deze uitslag steeds vaker tegenkomen. Over de klinische relevantie van niet-alcoholische alvleeskliervervetting is nog niet veel bekend, dit in tegenstelling tot de diagnostiek en behandeling van niet-alcoholische leververvetting (NAFL). NAFL kan leiden tot leverfibrose, cirrose en leverkanker [1]. Hieronder bespreken wij de pathogenese, diagnostiek, klinische relevantie en behandeling van niet-alcoholische alvleeskliervervetting (*non-alcoholic fatty pancreas*, NAFP). Voor dit overzicht verrichtten wij een literatuurstudie met de volgende zoektermen: *fatty pancreas*, *pancreatic steatosis*, *pancreatic lipomatosis*. Op basis van de titel, abstract en publicatiejaar werden relevante artikelen geselecteerd. Tevens bestudeerden we de referenties van deze artikelen.

## Pathogenese

Alvleeskliervervetting kent twee oorzaken die elk een andere etiologie hebben (zie figuur 1). De eerste oorzaak is dat dode acinaire cellen in de alvleesklier worden vervangen door adipocyten. Dit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door een virusinfectie, hemochromatose of aangeboren aandoeningen zoals cystische fibrose (tabel 1). Dit proces van alvleeskliervervetting is onomkeerbaar. De andere oorzaak betreft infiltratie van de alvleesklier door adipocyten als gevolg van obesitas. Dit proces van alvleeskliervervetting is wel omkeerbaar [2]. Vetweefsel is een complex, essentieel en metabool actief orgaan met endocriene functies [3]. Chronisch verhoogde inname van calorieën zorgt voor adipocyt-hypertrofie en -hyperplasie, ook in de alvleesklier.

Aangezien adipocyten cytokines produceren, leidt een toename in grootte tot een toename van cytokines zoals leptine, adiponectine, TNF- $\alpha$ , IL-6 en MCP-1. Dit leidt tot lokale infiltratie van ontstekingscellen zoals macrofagen, die op hun beurt eveneens cytokines zoals IL-1 $\beta$  en myeloperoxidase produceren. Dit leidt vervolgens tot niet-alcoholische steatopancreatitis [4,5].

Risicofactoren voor het ontstaan van NAFP zijn de factoren behorende bij het metabool syndroom zoals obesitas, hypertensie en diabetes mellitus [6]. Ook neemt alvleeskliervervetting toe met de leeftijd, terwijl de hoeveelheid parenchym van de alvleesklier vanaf ongeveer dertigjarige leeftijd geleidelijk afneemt [7,8].

## Diagnostiek

Er zijn geen algemeen geaccepteerde diagnostische criteria voor alvleeskliervervetting of gevalideerde scores om de ernst te bepalen [2,3]. Waarschijnlijk is er ook sprake van onderrapportage, gezien het gebrek aan data over de klinische consequenties van deze bevinding [6]. De gouden standaard voor alvleeskliervervetting is een biopsie met histologisch onderzoek waarbij er een toename wordt gezien van adipocyten in het pancreasparenchym. Een meta-analyse van verschillende MRI-methodes en beeldvormende modaliteiten concludeerde dat een gemiddelde alvleeskliervervetting ligt op 4,5%  $\pm$  0,9%. Een vervetting van meer dan 6,2% kan als pathologisch worden beschouwd, hoewel hierover zeker geen consensus is [9-11]. De alvleesklier kan zowel vervetting ondergaan alsook atrofie in de verschillende delen, waardoor er een heterogeen beeld kan ontstaan. Kwantificatie van de hoeveelheid vet in de totale alvleesklier vormt daarbij een belangrijke uitdaging [12].



Transabdominale of endoscopische echografie kan worden gebruikt om alvleeskliervervetting aan te tonen [8]. De echogeniciteit van de normale alvleesklier is vergelijkbaar met die van een normale lever of nieren. Bij alvleeskliervervetting is het parenchym hyperechoeën. Visualisatie van de alvleesklier met een transabdominale echografie kan erg uitdagend zijn bij obese patiënten, mede gezien de retroperitoneale lokalisatie van de alvleesklier, de grootte, de vorm en heterogeniteit van de vetverdeling. Tevens is fibrose hyperechoeën, wat dus misleidend kan zijn.

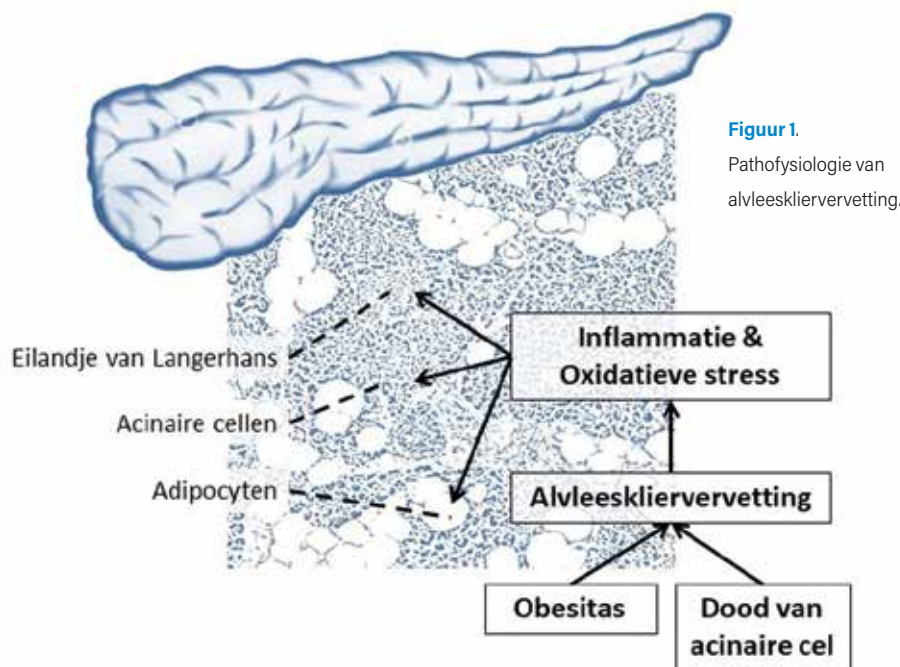
Verschillende computertomografie (CT)-methodes zijn gebruikt om alvleeskliervervetting te kwantificeren. Zo wordt in een studie de mate van alvleeskliervervetting in de kop, corpus en staart gemeten, waarbij voor de diagnose een grens tot <35 Hounsfield Units (HU) wordt gehanteerd. Andere studies hebben de alvleesklier-milratio gebruikt om alvleeskliervervetting aan te tonen, omdat een vervette alvleesklier hypodens is vergeleken met de milt [2]. De voorkeur gaat dan uit naar een CT zonder contrastvloeistof, omdat contrastvloeistof door normaal pancreasparenchym wordt geabsorbeerd. Dit kan leiden tot de verdenking op de aanwezigheid van een solide laesie, zoals in de casus beschreven, terwijl het in werkelijkheid focale steatose betreft [4,11].

Magnetic Resonance Imaging (MRI) heeft een hogere wekendelenresolutie dan de CT. Daarbij bestaan er verschillende technieken binnen MRI om de hoeveelheid vet te kwantificeren. De heterogene vetverdeling en mate van atrofie van de alvleesklier is daarbij de grootste beperkende factor om de verschillende MRI-technieken goed met elkaar te kunnen vergelijken [8].

### Klinische consequenties

#### *Pancreatitis*

Alvleeskliervervetting leidt waarschijnlijk niet tot een hoger risico op pancreatitis, maar wel tot een ernstiger beloop. Een



**Figuur 1.** Pathofysiologie van alvleeskliervervetting.

grotere mate van alvleeskliervervetting is geassocieerd met wekedelenecrose, multi-orgaanfalen en een hogere mortaliteit in patiënten met acute pancreatitis [13]. In een studie waarin necrotisch alvleesklierweefsel werd onderzocht, werd de ergste schade gezien in necrotische adipocyten omringd door een gebied van necrotisch alvleesklierparenchym. Dit suggereert dat er een direct verband bestaat tussen de ernst van de necrose en de locatie van het infiltratieve vet [2-4,11]. Andersom gezien is het goed te bedenken dat pancreatitis leidt tot celverval en hierbij dus alvleeskliervervetting kan geven.

#### *Pancreascarcinoom*

Er zijn aanwijzingen dat alvleeskliervervetting door een chronische pro-inflammatoire toestand kan leiden tot een non-alcoholische steatopancreatitis en uiteindelijk een pancreascarcinoom [4]. In een patiëntcontrolestudie analyseerden de onderzoekers histopathologiepreparaten bij patiënten die een pancreatoduodenectomie hadden ondergaan wegens adenocarcinoom van het pancreas en bij patiënten die een pancreatoduodenectomie hadden ondergaan wegens een andere reden. Hierin zagen ze dat de mate van alvleeskliervervetting significant hoger was in de groep met een

**Tabel 1.** Oorzaken niet-alcoholische leververvetting

Irreversibel	Reversibel
Ouderdom	Obesitas
Diabetes mellitus	
Cystische fibrose	
Pancreatitis	
Hemochromatose	
Syndroom van Cushing	
Schwachmann-Diamond syndroom	
Virusinfecties (HIV, Reovirussen, Hepatitis B)	
Medicatie (corticosteroiden, gemcitabine, octreotide)	

ADVERTENTIE

adenocarcinoom van het pancreas dan in de groep zonder een pancreascarcinoom. Daarbij was er een positieve associatie tussen alveeskliervervetting en het ontstaan van een adenocarcinoom in het pancreas, ook na correctie voor BMI en diabetes mellitus. Deze uitkomst suggereert dat alveeskliervervetting een mogelijke risicofactor is voor het ontstaan van pancreascarcinoom [5].

### Diabetes mellitus type 2

Onderzoeken tonen een hogere mate van vet in de alveesklier aan in patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM) en prediabetes dan in patiënten zonder diabetes. Hoe deze relatie ontstaat, is niet geheel duidelijk, maar drie hypothesen zijn beschreven: (1) alveeskliervervetting en T2DM treden onafhankelijk van elkaar op bij obesitas; (2) alveeskliervervetting zorgt voor verlies van functie en van het aantal  $\beta$ -cellen en draagt zo bij aan de ontwikkeling van T2DM; of (3) lokaal overschot aan insuline bij T2DM geeft groei van adipocyten in de alveesklier [2,14].

Een negatieve relatie tussen de mate van alveeskliervervetting en insulineuitscheiding werd gezien in gezonde mensen, maar niet in mensen met T2DM [14]. De vraag blijft dus hoe alveeskliervervetting en T2DM met elkaar zijn geassocieerd. Maar dát die relatie bestaat, is helder [4,15].

### Exocriene pancreasinsufficiëntie

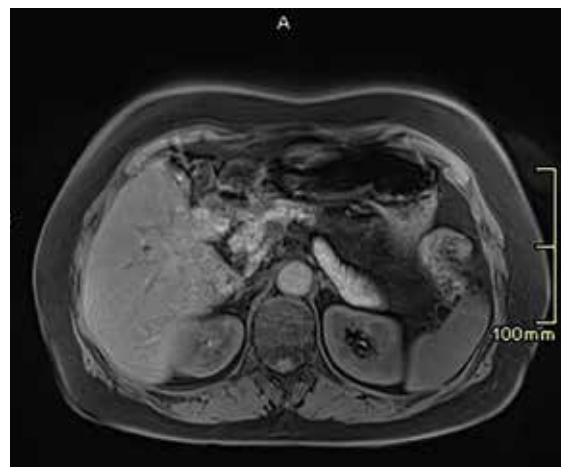
Hoewel er casussen zijn beschreven van patiënten met exocriene pancreasinsufficiëntie bij alveeskliervervetting, zijn dit voornamelijk gevallen met extreme vervetting [16]. We vonden twee cohortstudies die hier verder naar keken. In een cohort met 43 gezonde vrijwilligers was alveeskliervervetting geassocieerd met exocriene pancreasinsufficiëntie, gemeten met feces elastase-1 [17]. Daarentegen in een cohort van mensen met T2DM werd géén relatie gevonden tussen de mate van alveeskliervervetting en verschillende maten van exocriene pancreasfunctie [18].

### NAFL

In tegenstelling tot bij leververvetting zijn de potentiële gevolgen van het heb-



Vervetting van de pancreasstaart: CT-scan



Vervetting van de pancreasstaart: T1-VIBE

ben van alveeskliervervetting minder uitvoerig onderzocht. Daarentegen is de overeenkomst dat beide entiteiten tot het metabool syndroom lijken te behoren. Alveeskliervervetting en leververvetting komen in circa twee derde van de gevallen gezamenlijk voor. Leververvetting is ook de sterkste voorspeller voor de aanwezigheid van alveeskliervervetting [19,20]. Zoals leververvetting (NAFL) kan overgaan in non-alcoholische steatohepatitis (NASH), zo zou alveeskliervervetting kunnen overgaan in non-alcoholische alveesklierpancreatitis (NASP). Het bestaan van NASP is nog niet histologisch bewezen, maar het lijkt waarschijnlijk dat deze overgang vanuit NAFLP vergelijkbaar is met de overgang van NAFL naar NASH. Tevens zijn er aanwijzingen dat patiënten met zowel leververvetting als alveeskliervervetting een hogere mate van gevorderde leverziekte met fibrose hadden [4,21]. Of alveeskliervervetting net als NAFL een gevolg is van het metabool syndroom of dat het juist een bijdragende factor is voor de ontwikkeling van het metabool syndroom, is nog onderwerp van onderzoek.

### Behandeling

Bij de behandeling van patiënten met leververvetting is het van belang om progressie naar een levercirrose te vermijden. De behandeling bestaat uit gewichtsverlies. Ditzelfde geldt voor alveeskliervervetting. Door een gezond dieet te volgen en te bewegen kan de hoeveelheid vet in de alveesklier worden verminderd [22]. Ook gewichtsverlies na bariatrische chirurgie

leidt tot afname van de hoeveelheid vet in de alveesklier [23].

Hoewel er nog geen medicijn is goedgekeurd voor de behandeling van alveeskliervervetting, lijkt het erop dat orale antidiabetica positieve effecten laten zien. Een model met ratten toonde aan dat metformine de oxidatieve stress in de alveesklier remde en zo mogelijk de vorming van alveeskliervervetting vermindert. Dit geldt eveneens voor de DPP-4 remmer sitagliptine, al dan niet in combinatie met angiotensine II-receptorblokker telmisartan [24].

### Tot slot

NAFLP zullen we steeds meer observeren door een toename van obesitas en verbeterde beeldvorming. Onderzoek wordt nog belemmerd door een gebrek aan diagnostische criteria van een pathologische hoeveelheid alveeskliervervetting. Mogelijk kan onderzoek naar alveeskliervervetting een bijdrage leveren aan het voorkomen en behandelen van alveesklierziekten.

Mark Lamberts<sup>1</sup>, John Hermans<sup>2</sup>, Kees van Laarhoven<sup>3</sup>, Mark Smits<sup>4</sup>, Erwin van Geenen<sup>5</sup>

<sup>1</sup> MDL-arts, Rijnstate ziekenhuis;

<sup>2</sup> radioloog, Radboudumc;

<sup>3</sup> hoogleraar, chirurg Radboudumc;

<sup>4</sup> internist-endocrinoloog i.o., Amsterdam UMC, locatie VUmc;

<sup>5</sup> MDL-arts, Radboudumc

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 108 e.v.) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)

## UNRAVELLING DISEASE ACTIVITY IN IBD; A KEY TO PERSONALIZED MEDICINE – EPIDEMIOLOGICAL PATTERNS, MODIFIABLE RISK FACTORS, AND TREATMENT IMPLICATIONS

*Dion Wintjens, Universiteit Maastricht, 22 oktober 2021*



Als gevolg van chronische ziekteactiviteit en bijwerkingen van ingezette therapie kan IBD een grote impact hebben op het leven van een patiënt. Het doel van dit proefschrift was om het ziektebeloop verder te analyseren, te zoeken naar potentieel modificeerbare risicofactoren voor opvlammingen en de gevolgen van zowel ziekteactiviteit als de behandeling hiervan in kaart te brengen, met als doel uiteindelijk

bij te dragen aan de ontwikkeling van *personalized medicine*.

In het eerste deel werd het ziektebeloop van de ziekte van Crohn (ZvC) bestudeerd met behulp van het populatie-gebaseerde IBD Zuid-Limburg (IBDZL)-cohort, waarin patiënten werden verdeeld over zes verschillende ziekteactiviteitspatronen. Een relatief groot deel van de patiënten (28,2%) kende een rustig ziektebeloop, terwijl 89,8% van hen nooit immunomodulators of *biologicals* gebruikte. Het voorspellen van het ziektebeloop bleek lastig, maar onze bevindingen benadrukken de noodzaak tot gepersonaliseerde behandelstrategieën.

In het tweede deel werden associaties tussen omgevingsfactoren en ziekteactiviteit bestudeerd. We vonden geen duidelijke associatie met luchtkwaliteit, maar wel met psychosociale factoren, zoals stress en *life events*, en voedingstoestand. Negatieve veranderingen in deze omgevingsfactoren lijken vooraf te gaan aan ziekteactiviteit en zijn potentiële doelwitten voor gepersonaliseerde interventies als alternatief voor of aanvulling op medicamenteuze therapie. In het laatste deel werd de incidentie van maligne

niteiten binnen het IBDZL-cohort geanalyseerd. We vonden een algeheel verhoogd maligniteitsrisico binnen ZvC-patiënten dat met name beruiste op dermatologische en hematologische maligniteiten en voor een deel leek te zijn toe te schrijven aan het gebruik van immunomodulators en *biologicals*. Ten aanzien van het colorectaal carcinoom (CRC) werd enkel een licht verhoogd risico gezien in ZvC-patiënten met colonbetrokkenheid. Desondanks observeerden we dat een relatief groot aantal CRC's (45%) ontstaat binnen vijf jaar na een volledig darmonderzoek en ook dat een aantal CRC's voorkomen had kunnen worden door betere naleving of aanpassing van de bestaande surveillancerichtlijnen.

### Curriculum vitae

Dion Wintjens (Maastricht, 1991) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Maastricht (UM). Na het *cum laude* afstuderen in 2015 werkte hij als anios MDL in het Amphia Ziekenhuis (Breda). In 2016 startte Dion met zijn promotieonderzoek aan de UM onder begeleiding van promotor prof. dr. Daisy Jonkers en copromotoren prof. dr. Marieke Pierik en dr. Jan Willem Straathof. Ook begon hij in datzelfde jaar met zijn opleiding tot MDL-arts. Na een vooropleiding in het MMC (Veldhoven) en een gedeelte van de vervolgopleiding in het MUMC+ (Maastricht) te hebben doorlopen, is hij momenteel werkzaam als vierdejaars aios in het Zuyderland MC (Sittard-Geleen/Heerlen).

**Het proefschrift van Dion Wintjens is als eBook beschikbaar op [globalacademicpress.com/ebooks/dion\\_wintjens](https://globalacademicpress.com/ebooks/dion_wintjens)**

## EXPLORING QUALITY OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN CLINICAL PRACTICE

*Rutger Quispel, Erasmus Universiteit Rotterdam, 6 april 2022*



Endo-echografie heeft de afgelopen twintig jaar een enorme vlucht genomen en wordt anno 2022 verricht in een groot deel van de Nederlandse MDL-praktijk. Onderzoek naar de kwaliteit van endo-echografie in de algemene praktijk is echter schaars.

Twee vragen over de toepassing van endo-echografie hebben geleid tot de studies beschreven in dit proefschrift. De vraag 'Hoe komt het dat ik bij endo-echo een galwegsteen zie en deze vervolgens bij de endoscopische behandeling (ERCP) niet meer aantref?' heeft geleid tot de hoofdstukken twee, drie en vier. Hierin worden de klinische praktijk van endo-echografie bij verdenking op galwegstenen, interobservervariatie van endo-echografisten bij beoordeling van filmbeelden van endo-echografie en de prevalentie van galweggruis onderzocht en beschreven. De vraag 'Hoe komt het dat de patholoog geen diagnose kan stellen op het materiaal dat ik middels endo-echogelegelede punctie van een solide afwijking in de alveesklieer heb verkregen?' heeft geleid tot het werk beschreven in de hoofdstukken vijf tot en met acht. Hoofdstuk vijf en zeven beschrijven de start en voortgang van multidisciplinaire regionale samenwerking tussen ziekenhuizen met als doel verbetering van de opbrengst van endo-echogelegelede weefseldiagnostiek en de positieve resul-

taten hiervan. Hoofdstuk zes zoomt in op gebruikte technieken in het pathologielaboratorium. Hoofdstuk acht beschrijft praktijkvariatie in Nederland voor wat betreft de toepassing en uitkomsten van endo-echogelegelede weefseldiagnostiek bij patiënten met een pancreascarcinoom. Het werk beschreven in dit proefschrift vormt een basis voor de start van landelijke initiatieven gericht op reductie van praktijkvariatie en verbeteren van de opbrengst van endo-echografie en endo-echogelegelede weefseldiagnostiek in Nederland.

### Curriculum vitae

Rutger Quispel (1974) studeerde geneeskunde in Groningen en werd opgeleid tot MDL-arts in Utrecht en Nieuwegein. Sinds 2006 is hij werkzaam als MDL-arts in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. Vanuit Delft werd gestart met het onderzoek beschreven in dit proefschrift en werd in samenwerking met Lydi van Driel (EMC) en Bart Veldt (Delft) het regionale Quality in EndoSonography Team (QUEST) opgericht. Een van de doelen van QUEST is om in samenwerking met de Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP), de NVMDL en de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG) de kwaliteit van endo-echogelegelede weefseldiagnostiek in Nederland blijvend te verbeteren.

**Het proefschrift is te raadplegen via [globalacademicpress.com/ebooks/rutger\\_quispel](https://globalacademicpress.com/ebooks/rutger_quispel)**

## METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE: PREVALENCE AND DETERMINANTS

Eline Wouters-van den Berg, Rijksuniversiteit Groningen, 20 april 2022



Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is een groot gezondheidsprobleem. Het is belangrijk de onderliggende pathofysiologische mechanismen verder te onderzoeken, aangezien dit mogelijk kan leiden tot betere preventiestrategieën en behandeling. Dit proefschrift beschrijft een MAFLD-prevalentie van 22% in de algemene populatie met

een verhoogde incidentie van aanverwante comorbiditeiten – zoals het metabool syndroom, diabetes en cardiovasculaire ziekten – wat onder andere wordt beïnvloed door *branched-chained amino acids* en een hoge zoutinname. MAFLD is een manifestatie van een veelvoorkomende cardio-metabole multisysteemaandoening, wat mede veroorzaakt wordt door plasma-lipoproteïne-abnormaliteiten.

In dit proefschrift worden verschillende additionele mechanismen van lipoproteïne-afwijkingen bij MAFLD beschreven, die alle bijdragen aan een verhoogd cardiovasculair risico. Daarbij wordt beschreven dat mensen met MAFLD een groot voordeel kunnen hebben van behandeling met statines, waarmee specifieke dyslipoproteïnemieën, zoals een verhoogd LDL-cholesterol, behandeld en voorkomen kunnen worden.

Aanvullend wordt in dit proefschrift beschreven dat vet-homeostase ook beïnvloed wordt door schildklierhormonen en dat genetische factoren

een effect hebben op de ontwikkeling van levervet. Dit proefschrift beschrijft de ontdekking van twee nieuwe genen met een verhoogd risico op MAFLD. Daarbij is het causale effect tussen MAFLD-genen en de samenstelling van het darmmicrobioom onderzocht. Er werd geen causale relatie gevonden en verondersteld wordt dat deze relatie (indirect) wordt gemedieerd door andere factoren. Als laatste beschrijft dit proefschrift dat patiënten getransplanteerd voor Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)-cirrose meer kleine peri-operatieve complicaties ontwikkelen op de korte termijn na levertransplantatie, maar dat zij geen verhoogde kans hebben op grote morbiditeit, mortaliteit of verminderde transplantaatoverleving.

### Curriculum vitae

Eline Wouters-van den Berg (Leiden, 1987) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 2016 startte Eline met de opleiding tot MDL-arts in het UMCG en Isala in Zwolle. Middels een (Gr)AGIKO-constructie vervolgde Eline, tijdens haar opleiding tot MDL-arts, haar promotieonderzoek onder begeleiding van prof. dr. Rinse Weersma, dr. Robin Dullaart, prof. dr. Klaas Nico Faber en dr. Hans Blokzijl. Momenteel werkt zij als aios MDL in het UMCG.

Het proefschrift is te verkrijgen via [e.h.wouters@umcg.nl](mailto:e.h.wouters@umcg.nl)

## PREDICTING OUTCOMES IN PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Martine A. Aardoom, Erasmus Universiteit Rotterdam, 10 mei 2022



De diagnose *inflammatory bowel disease* (IBD) op kinderleeftijd heeft gevolgen voor de ontwikkeling van het kind. Per individu zijn de verschillen aanzienlijk in de wijze waarop de ziekte zich presenteert en vervolgens verloopt. Therapie gericht op het individu is nog niet mogelijk door gebrek aan kennis over factoren die het ziektebeloop en het optreden

van complicaties kunnen voorspellen.

In het eerste deel van dit proefschrift onderzochten wij het vóórkomen van zeldzame maar ernstige complicaties bij kinderen met IBD. Hoewel de absolute aantallen laag zijn, bleek het risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolieën veertien keer hoger dan binnen de algemene kinderopulatie. Onderzoek naar het optreden van kanker en overlijden na een IBD-diagnose op kinderleeftijd toonde dat er in 56% van deze gevallen ook sprake is van primaire scleroserende cholangitis.

In het tweede deel van dit proefschrift toonden wij in een gerandomiseerde studie aan dat het direct starten van infliximab bij kinderen met de ziekte van Crohn die zich presenteren met matige tot ernstige ziekte-activiteit, effectiever is in het bereiken en behouden van remissie dan de conventionele therapie (voedingstherapie of prednison). Het percentage kinderen in zowel klinische als endoscopische remissie tien weken na het

starten van inductietherapie was significant hoger wanneer zij werden behandeld met infliximab. Ook was er één jaar na het starten van de therapie bij deze kinderen vaker sprake van klinische remissie zonder noodzaak tot intensivering van therapie (41% versus 15%).

In het laatste deel van dit proefschrift onderzochten wij middels systematisch literatuuronderzoek, inclusief meta-analyse, factoren bij diagnose die aanhoudende ontsteking of noodzaak tot operatie kunnen voorspellen. Om de stap van retrospectieve naar prospectieve studies te zetten startten we een internationale studie waarin kinderen met IBD prospectief worden vervolgd om meer inzicht te krijgen in zowel klinische als immunologische biomarkers.

### Curriculum vitae

Martine Aardoom (Bemmel, 1989) studeerde geneeskunde aan de Universiteit Maastricht. Na haar studie werkte zij als arts-assistent bij de afdeling kindergeneeskunde in het Bronovo Ziekenhuis in Den Haag.

In 2016 startte Martine met haar promotieonderzoek onder begeleiding van dr. L. de Ridder, prof. dr. J.N. Samsom en prof. dr. J.C. Escher in het Erasmus MC. Inmiddels is zij in opleiding tot kinderarts in het Radboud-umc. Zij verwacht in 2026 haar opleiding af te ronden.

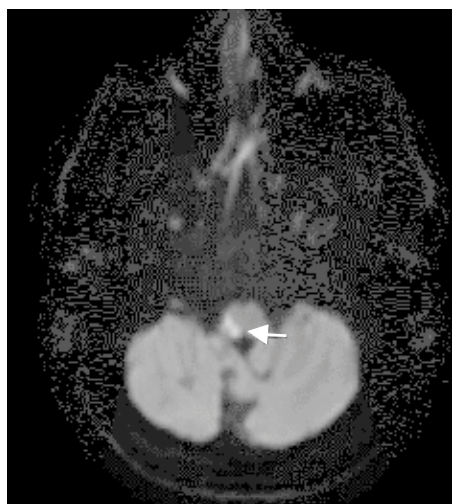
Het proefschrift is te verkrijgen via [m.aardoom@erasmusmc.nl](mailto:m.aardoom@erasmusmc.nl)

# Een patiënt met acute dysfagie

Een 57-jarige patiënt meldt zich in de avonduren op de huisartsenpost met acute dysfagie. Hij vertelt dat hij die middag, sinds het eten van een cracker, niets meer kan eten of drinken en zijn speeksel niet meer kan doorslikken. Hij heeft weleens vaker het gevoel gehad dat het eten niet goed wil zakken, en daarom thuis een aantal uren afgewacht alvorens hij de huisartsenpost bezocht. Met de verdenking op voedselimpactie in de *oesophagus* stuurt de huisarts patiënt in.

**T**ijdens een korte anamnese op de scopiekamer vertelt patiënt ons nogmaals het bovenstaande. Patiënt is pijnvrij, maar wel duidelijk oncomfortabel. Hij spuugt zijn speeksel voortdurend uit. We besluiten tot een gastroscopie zonder sedatie. De introductie van de gastroscop door de *farynx* verloopt enigszins moeizaam, maar uiteindelijk kunnen we de scoop probleemloos opvoeren tot in de maag, alwaar enige stase van voeding. Ondanks zorgvuldige inspectie van de gehele *oesophagus* zien we geen endoscopische afwijkingen noch voedselimpactie. Daarop besluiten we ook de *farynx* te inspecteren, maar ook hier zien we geen afwijkingen. De *epiglottis* heeft een normaal aspect.

Na de gastroscopie lukt het patiënt nog steeds niet een slokje water door te slikken. Hij lijkt de slikactie niet te kunnen initiëren. We besluiten opnieuw een anamnese af te nemen op de scopiekamer. Behoudens hypertensie en *diabetes mellitus* type II heeft patiënt geen relevante medische voorgeschiedenis. Patiënt vertelt dat hij die ochtend twee boterhammen en een kopje koffie als ontbijt heeft genomen. Dit kreeg hij probleemloos doorgeslikt. Nadien is hij gaan wandelen in het bos, waar hij kortdurend stekende hoofdpijn rechts frontaal kreeg. Hij zou op dat moment mogelijk kortdurend wankel



**Figuur 1.** MRI-cerebrum (FLAIR en DWI) gemaakt één dag na opname. *Pijl:* focus met verhoogd T2-FLAIR-sigitaal en diffusie-restrictie rechts in de *medulla oblongata*, passend bij een semi-recent infarct.

ter been zijn geweest en ervoer tintelingen in zijn linker arm. Om 10.00 uur heeft hij koffie gedronken en een koek gegeten zonder problemen. Patiënt bemerkt dat hij om 12.30 uur geringe moeite had om zijn lunch door te slikken, maar dit zou nog niet tot problemen hebben geleid. Om 15.00 uur wilde hij opnieuw wat gaan drinken, waarbij hij niet in staat was zijn drinken of eten door te slikken. Ook merkte hij op sinds die middag een hese stem te hebben, terwijl hij hiervan in de ochtend nog geen last had. Omdat hij na enkele uren nog steeds het gevoel had dat er iets vastzat in zijn keel, besloot hij de huisartsenpost te consulteren.

Ten tijde van de anamnese ervaart patiënt nog subtiele doofheid aan zijn linker arm. Patiënt heeft geen koorts en geen keelpijn. Op verdenking van een neurologische oorzaak van zijn klachten besluiten wij patiënt in te sturen naar de SEH voor de neuroloog. Op de SEH is het neurologisch onderzoek, behalve heesheid, niet afwijkend. Het laboratoriumonderzoek en electrocardiogram tonen ook geen afwijkingen. Die avond wordt een blanco CT-hersenen verricht. Op deze CT wordt geen intracraniale bloeding gezien en er zijn geen aanwijzingen voor recente ischemie als verklaring voor de kliniek. Patiënt wordt opgenomen op de Brain Care Unit volgens het *stroke protocol*, onder de werkdiagnose 'orofaryngeale dysfagie ten gevolge van een doorgemaakt hersenstaminfarct'. Deze diagnose wordt de volgende dag bevestigd middels MRI-cerebrum, waarop het beeld wordt gezien van een klein semirecent infarct rechts in de *medulla oblongata* (figuur 1). Daags na de opname is de slikreflex nog steeds incompleet, maar kan patiënt wel met thuiszorg naar huis worden ontslagen. Patiënt wordt gevoed middels een neusmaagsonde. Ruim een maand later is er al enig herstel van de slikactie zichtbaar bij *Flexibele Endoscopische Evaluatie van het Slikken (FEES)*: de initiatie van de slikactie is intact, maar er is nog wel sprake van residu in de *vallecula*. Patiënt wordt momenteel poliklinisch begeleid door de logopedist en de KNO-arts.

## Beschouwing

De slikactie is afhankelijk van een juiste coördinatie van activiteiten van de orofaryngeale musculatuur. Nauwkeurig op elkaar afgestemde reflexmatige bewegingen volgen elkaar op zodra een spijs-

brok de mondholte verlaat en de tongbasis bereikt. De toegang tot de *nasofarynx* wordt afgesloten door het heffen en aanspannen van het weke gehemelte, waardoor dit tegen de *farynx*-achterwand komt te liggen. Door de *larynx* te heffen en naar *anterieur* te verplaatsen sluit de *epiglottis* de toegang tot de *larynx* af [1].

Een medullair infarct is een vasculaire occlusie in de *medulla oblongata* dat kan leiden tot verscheidene neurologische symptomen met significante morbiditeit. Dysfagie treedt op bij 78% van de patiënten met een medullair infarct [2]. Een vertraagde slikactie wordt beschouwd als een typisch symptoom van een mediaal medullair infarct, terwijl een verminderde *larynx*-elevatie vaker wordt gezien bij patiënten met een lateraal medullair infarct [2]. Onze patiënt had een afwezige initiatie van de slikactie, met alleen een heffing van de *larynx* zonder kanteling naar *anterieur*.

### Conclusie

Deze casus onderschrijft ons inziens eens te meer het belang van een grondige anamnese. De casus heeft ons laten zien dat een 'simpele' voedselimpactie op zondagavond niet altijd is wat het lijkt en dat ook hier een differentiaaldiagnose soms tot zijn recht komt.

Michiel D. Voskuil, aios MDL

Elsemieke S. de Vries, MDL-arts

Isala, Zwolle

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 2-2022 (p. 110) op [www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities](http://www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities)



Figuren 1 en 2, STAND VAN ZAKEN  
pag. 50

Figuur 1.

Gemiddelde leeftijd commissieleden NVMDL.

Commissie	Leeftijd
Oncologie	42,0
MAGMA-redactie	46,0
MDL-Raad Kwaliteit	46,3
MDL-Raad Beroepsbelangen	47,4
Hepatologie	48,2
Kwaliteitsvisite	49,1
Onderwijs (Lunteren en Veldhoven)	49,4
Accreditatie	49,7
MDL-Raad Wetenschap en Innovatie	50,2
IBD	50,7
Voeding	53,0
Farmacotherapie	53,3
Bestuur NVMDL	54,7
Endoscopie	55,0
MDL-Raad Opleiding, Concilium,	55,1
Neurogastro-enterologie en Motiliteit	55,9

Figuur 2.

Commissie- en bestuursleden NVMDL verdeeld in leeftijds-cohorten van vijf jaar.

Leeftijd	Aantal	%
< 37	3	2
37-42	21	14
43-47	29	19
48-52	30	20
53-57	31	20
58-62	26	17
63-67	12	8

## ADVERTENTIE-bijsluiters



ZAANS MEDISCH CENTRUM

# Nooit een moment van verveling

Al meer dan honderd jaar is Zaans Medisch Centrum hét ziekenhuis voor inwoners van de Zaanstreek en wijde omgeving. Op de polikliniek maag-, darm- en leverziekten werken drie MDL-artsen en één internist. “Ondanks dat we een relatief klein ziekenhuis zijn, is er meer dan genoeg uitdaging”, vertelt MDL-arts Maaïke Denters.

“Zo bieden we uiteraard ook acute zorg”, legt internist Boris Liberov uit. “Denk hierbij aan scopieën in de dienst voor vastzittend voedsel of bloedingen. Dit blijft enerverend en de patiënten zijn je na afloop ontzettend dankbaar.”

Maaïke: “Bovendien ligt ons ziekenhuis naast een gevangenis, dus met enige regelmaat verwijderen we voorwerpen die gevangen inslikken. Zo is mijn collega ooit met een tandenborstel in de weer geweest en ik met een aansteker en grote eetlepel. *Never a dull moment!*”

## De juiste balans

Dirk Schölvink werkt sinds anderhalf jaar

in het Zaans Medisch Centrum. Maaïke sinds drie jaar. Boris werkt elf jaar in het ziekenhuis en Pascale Dekkers werkt er het langst, namelijk sinds 2006.

Maaïke: “Binnen ons team hebben we een goede balans qua persoonlijkheden én expertise. Natuurlijk voeren we dezelfde behandelingen uit, maar ieder heeft z'n eigen aandachtsgebied. Boris doet de ‘grote’ poliepectomieën, Dirk en Pascal verrichten de ERCP's en ik heb hepatologie als focus. Zo vullen we elkaar aan.”

Dirk: “We zitten met z'n vieren op één kamer. Even overleggen is dus heel gemak-

kelijk. Daarnaast leer je elkaar goed kennen, iedereen weet van elkaar wat er speelt en soms zegt een halve blik genoeg. En gelukkig delen we dezelfde humor!”

## Samenwerken

Boris: “Maaïke en Pascale deden de afgelopen jaren ook regelmatig de supervisie van COVID-patiënten. Dit is niet gebruikelijk als MDL-arts. Maar ons ziekenhuis is relatief klein en de COVID-afdeling zit ingebed in de interne geneeskundegroep en longgeneeskunde, waarmee we goed samenwerken.”

Maaïke sluit aan op dit laatste: “We vinden interne en externe samenwerking erg belangrijk. Wekelijks hebben wij overleg met onze chirurgen en radiologen, worden we ondersteund door IBD-verpleegkundigen én hebben we diverse MDO's met ziekenhuizen in de buurt, zoals Amsterdam UMC.”

## Toekomstplannen

In 2017 verhuisde Zaans Medisch Centrum naar een nieuwbouwpand. Boris: “Sindsdien hebben we één van de modernste endoscopie-units. Onze kamers zijn ruim, alle apparatuur is up-to-date en patiënten slapen direct naast ons uit. De verhuizing heeft ons veel opleverd.”

Door deze verhuizing is er momenteel helaas een beperkter investeringsbudget. Desondanks heeft het MDL-team zeker genoeg mooie toekomstplannen. Boris: “We willen graag uitbreiden met een FibroScan en endo-echoscopie (EUS)-apparatuur.” Maaïke: “Daarnaast willen we *e-health*, zoals digitale consulten en monitoren op afstand, proberen te implementeren.”

Boris: “Ik verwacht dat we dit met de juiste hulp steeds meer gaan toepassen en kijken ernaar uit om als team nóg betere en laagdrempelige zorg te bieden aan de patiënt!”



Het MDL-team van het Zaans Medisch Centrum (v.l.n.r.): Boris Liberov, Pascale Dekkers, Maaïke Denters en Dirk Schölvink.

## ADVERTENTIE-bijsluiters

ADVERTENTIE

ADVERTENTIE

## Referenties MAGMA 2-2022

### DARM Re-integreren en werken met een stoma: Wat gaat goed, wat kan er beter – p. 58-59

#### Referenties

1. Claessens, I., Probert, R., Tielemans, C., Steen, A., Nilsson, C., Andersen, B. D., & Størling, Z. M. The Ostomy Life Study: the everyday challenges faced by people living with a stoma in a snapshot. *Gastrointestinal Nursing* 2015; 13(5), 18–25. [doi.org/10.12968/gasn.2015.13.5.18](https://doi.org/10.12968/gasn.2015.13.5.18)
2. Ayaz-Alkaya, S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *International Wound Journal* 2018; 16(1), 243–249. [doi.org/10.1111/iwj.13018](https://doi.org/10.1111/iwj.13018)
3. Jansen, F., van Uden-Kraan, C. F., & de Leeuw, I. M. *Kwaliteit van leven van stomadragers*. De Nederlandse Stomavereniging, 2013.
4. Vonk-Klaassen, S. M., De Vocht, H. M., Den Ouden, M. E. M., Eddes, E. H., & Schuurmans, M. J. (2015). Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review. *Quality of Life Research* 2015; 25(1), 125–133. [doi.org/10.1007/s11136-015-1050-3](https://doi.org/10.1007/s11136-015-1050-3)

Tabel 3. Verbeteraspecten voor bedrijfsartsen in de begeleiding tijdens de re-integratie.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Meer stoma-specifieke kennis</li><li>2. Regelen sanitaire voorzieningen</li><li>3. Uitleg aan werkgever, openheid maar ook met aandacht voor eventuele risico's hiervan</li><li>4. Begrip, tijd nemen en goed luisteren</li><li>5. Aandacht voor mentale aspect van het dragen van een stoma</li><li>6. Aandacht voor vermoeidheid en late gevolgen</li><li>7. Beperkingen toekennen bij zwaar werk/beperking in tillen toekennen/zo nodig aanpassen van werk</li></ol> |
|--|

**ZORGSTELSEL Sociaal-Economische Raad in advies:  
Houdbaarheid zorg is vooral vraag van organisatie en arbeidsmarkt – p. 63-65**

1. RIVM, Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018, Trendscenario. 2018
2. SER, Zorg voor de toekomst. Over de toekomstbestendigheid van de zorg. Verkenning 20/02.
3. SER, Naar een kwalitatief goede, toegankelijke en betaalbare zorg; een tussentijds advies op hoofdlijnen, Advies 2012/06.
4. SCP, Burgerperspectieven 2019 | 1, pp. 14-15.
5. SCP, Burgerperspectieven 2019 | 2, pp. 39-43.
6. Polder, J.J., Zorguitgaven, in: P. Jeurissen, H. Maarse, M. Tanke, *Betaalbare Zorg*. 2018
7. <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>
8. Lorenzoni L. et al., (2019) Health Spending Projections to 2030: New results based on a revised OECD methodology, in: *OECD Health Working Papers*, No. 110, OECD Publishing, Paris, 2019. doi: [10.1787/5667f23d-en](https://doi.org/10.1787/5667f23d-en).
9. European Commission, Directorate-General for Economic and Financial Affairs, *The 2018 Ageing Report Economic and Budgetary Projections for the EU Member States (2016-2070)*, EUROPEAN ECONOMY Institutional Paper 079, 2018.
10. Ministerie van VWS, Voortgangsrapportage Werken in de Zorg, december 2019; Ministerie van VWS, Monitor Actieprogramma Werken in de Zorg, mei 2019.
11. CPB, Verkenning Middellange Termijn 2022-2025 (2019); CPB, Centraal Economisch Plan (2020).
12. RIVM, Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2018.
13. SER, Jeugdzorg: van systemen naar mensen. Tien aanbevelingen voor de korte termijn. Advies 21/05.
14. SER, Aan de slag voor de zorg. Een actieagenda voor de zorgarbeidsmarkt. Advies 21/04.



**THEMA HCC-richtlijn – p. 71-73**
*Referenties*

1. Reig et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology* 2022;76: 681-693.
2. Su et al. AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2022; 162:920-934.
3. Bruix et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13):1344-54. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
4. Finn et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–1905.
5. Cheng et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76(4):862-873.
6. De Franchis et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959-974. doi: [10.1016/j.jhep.2021.12.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022).
7. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391:1163–1173.
8. Abou-Alfa et al. Cabozantinib patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:54–63.
9. Finn et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepato-cellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:193–202.
10. Zhu et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:859–870.
11. Zhu et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:282–296.
12. Bruix et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:56–66.
13. Kulik et al. Prospective randomized pilot study of Y90p/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61:309–317.
14. Yao et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394–1403.
15. Hoffmann et al. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer* 2015;15:392.
16. Ji et al. Sorafenib in liver function impaired advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Med Sci J* 2014; 29:7–14.



**THEMA Bismut: terug van (bijna) weggeweest – p. 76-79**
*NTVG-artikelen*

15. Veenendaal RA, Woudt SHS, Schoffelen AF, de Boer MGJ, van den Brink G, Molendijk I, et al. Verontrustende toename van antibioticaresistentie bij *Helicobacter pylori*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2022;166:D6434.
16. Loffeld RJLF. Nieuwe inzichten in pathogenese en de behandeling van het ulcus duodeni. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:2170-2172
17. Brouwers JRB, Tytgat GNJ. Bismutsubcitraat, een effectief geneesmiddel voor de patiënt met ulcus pepticum? *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:795-798.

*Internationale publicaties*

18. Shah SC, Bonnet K, Schulte r, et al. *Helicobacter pylori* management is associated with predominantly negative patient experiences: Results from a focused qualitative analysis. *Digestive diseases and Science* 2022 (online ahead of print).
19. Arguetta EA, Moss SF. How we approach difficult to eradicate *Helicobacter pylori* *Gastroenterology* 2022;162:32-37.
20. Schulz C, Fischbach W, Sigal M et al. *Helicobacter pylori*-new aspects of forthcoming guidelines. *Internist* 2022;63:367-371
21. Shiotani A, Roy P, Lu H, et al. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Gastroenterol* 2021;14:1-19.
22. Nyssen Op, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2021;9:38-46.
23. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, et al. Adverse event profile during treatment of *Helicobacter pylori*: A real-world experience of 22.000 patients from the European registry on *H.pylori* management (Hp-EUreg). *Am J Gastroenterol* 2021;116:1220-1229
24. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:89-98
25. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics. *Gastroenterology* 2019;157:44-53.
26. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2018;16:679-687.
27. Alkim H, Koksar AR, Boga S, et al. Role of Bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Therapeutics* 2017;24:1075-2765.
28. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of Bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut* 2016;65:870-878.
29. Graham DY, Lee S-J. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:573-563.
30. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.



31. Boer WA de, Etten RJXM van, Schneeberger PM, et al. A single drug for *Helicobacter pylori* infection: first results with a new bismuth triple moncapsule. *Am J Gastroenterol* 2000;95:641-5.
32. Boer de WA. How to achieve a near 100% cure rate for *H.pylori* infection in peptic ulcer patients: A personal viewpoint. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:313-316.

Figuur 2. Behandelingschema's op basis verantwoord antibioticagebruik bij *Helicobacter pylori*. Conform NVMDL-onderwijsdag 21/4/2022

<b>Empirische therapie</b>
<p><b>Gevoelig voor clarithromycine (feces PCR)</b> <b>1<sup>e</sup> keus</b> geoptimaliseerde <i>triple</i>-therapie: PPI*2dd, clarithromycine 500mg 2dd, amoxicilline 1000mg 2dd, duur: 14 dagen.</p> <p><b>Resistentiepatroon onbekend</b> <b>1<sup>e</sup> keus</b> bismut<sup>#</sup> <i>quadruple</i>-therapie: PPI*2dd, bismut(gastrodenol<sup>R</sup>) 4dd 120mg, tetracycline 500 mg 4dd, metronidazol 500mg 3dd, gedurende 14 dagen <b>of</b> PPI* 2dd, Pylera<sup>®</sup> 4dd3, duur: 10 dagen.</p> <p><b>Optie voor rescue-therapie</b> Hoge dosis dubbeltherapie** (Yang Schema): Rabeprazol 20 mg 4dd, amoxicilline 750mg 4dd, duur: 14 dagen. (Overweeg toevoegen Gastrodenol<sup>®</sup> 120 mg 4dd1 bij snelle CYP2C19-metaboliseerders)</p> <p><b>Bij bewezen penicilline-allergie</b> Bismut <i>quadruple</i>-therapie of behandeling met <i>triple</i>-therapie op geleide resistentie (zonder amoxicilline).</p>
<b>Behandelingen op geleide resistentie (geïndividualiseerde behandeling)</b>
<p><b>1<sup>e</sup> keus</b> <i>Triple</i>-therapie op geleide resistentie: PPI**2dd gecombineerd met 2 van de onderstaande antibiotica in volgorde van voorkeur:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• clarithromycine 500mg 2dd en amoxicilline 1000mg 2dd, duur 14 dagen</li><li>• clarithromycine 500mg 2dd en metronidazol 500mg 2dd, duur 14 dagen</li><li>• amoxicilline 1000mg 2dd en levofloxacin 250mg 2dd, gedurende 14 dagen</li><li>• amoxicilline 1000mg 2dd en rifabutin 150mg 2dd, gedurende 10 dagen</li></ul> <p>(Vanwege <i>compliance</i>-overwegingen wordt amoxicilline hier niet 3dd750mg gedoseerd en metronidazol niet 3dd 500mg)</p> <p><i>Alternatief:</i> <b>2<sup>e</sup> keus</b> Bismut<sup>#</sup> <i>quadruple</i>-therapie op basis (De-nol<sup>®</sup>) of Pylera<sup>®</sup>/Tryplera<sup>®</sup> (zie boven). <i>NB. Ook goede resultaten bij in vitro metronidazolresistentie (14 dagen)</i></p> <p><i>Optie voor rescue-therapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hoge dosis dubbeltherapie** (zie boven).</li></ul> <p><b>NB</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leg medicatiegebruik zorgvuldig uit en begeleid patiënt voor maximale therapietrouw.</li><li>• Probeer herhaling van eerder gebruikte AB te voorkomen (uitzonderingen: tetracycline, amoxicilline en metronidazol, indien adequaat gedoseerd en gecombineerd met bismut).</li></ul>



\* PPI = 2dd 40 mg esomeprazol (of 2dd 20mg rabeprazol), bismut<sup>#</sup> via import met artsenverklaring beschikbaar als colloïdaalbismutsubcitraat = Gastrodenol® of als combinatiepil Pylera®

(1 capsule=bismutsubcitraat 140mg, tetracycline 125mg, metronidazol 125mg).

\*\* Met deze therapie is beperkte ervaring in Europa (effectiviteit 50%-80%). Mogelijk verdient toevoegen bismut bij snelle CYP2C19-metaboliseerders overweging, al ontbreken thans Europese studies (*Gut* 2016;65:870-878).

Gebruik van de combinatie amoxicilline en metronidazol wordt afgeraden i.v.m. onvoldoende resultaten.

In de bismut *quadruple*-therapie kan tetracycline eventueel worden vervangen door amoxicilline 3dd 750mg (of 4dd 500mg) of door levofloxacin 2dd 250mg, bij penicilline-allergie.

Bij derde- of vierdelijnsbehandelingen: overweeg ophogen amoxicilline naar 3000mg/dd en metronidazol naar 2000mg/dd, verdeeld over 3 of 4 doses.

---

### **THEMA Veiliger medicatiegebruik door inzet farmacogenetica – p. 79-81**

1. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus* 2021;13(1):e12759.
2. Leendertse AJ, Van Den Bemt PM, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts AC, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health* 2011;14(1):34-40.
3. Kennisbank K. [Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/article/farmacogenetica/intro.html>].
4. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, Wong DR, et al. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):907-17 e7.
5. Sluiter RL, Van Marrewijk C, De Jong D, Scheffer H, Guchelaar HJ, Derijks L, et al. Genotype-Guided Thiopurine Dosing Does not Lead to Additional Costs in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(7):838-45.
6. Walker GJ, Harrison JW, Heap GA, Voskuil MD, Andersen V, Anderson CA, et al. Association of Genetic Variants in NUDT15 With Thiopurine-Induced Myelosuppression in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2019;321(8):773-85.
7. van Gennep S, Konte K, Meijer B, Heymans MW, D'Haens GR, Lowenberg M, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for thiopurine-induced leukopenia in IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(5):484-506.
8. Rodrigues D, de Souza T, Coyle L, Di Piazza M, Herpers B, Ferreira S, et al. New insights into the mechanisms underlying 5-fluorouracil-induced intestinal toxicity based on transcriptomic and metabolomic responses in human intestinal organoids. *Arch Toxicol* 2021;95(8):2691-718.
9. Ferreira S, Fisher C, Furlong LI, Laplanche L, Park BK, Pin C, et al. Quantitative Systems Toxicology Modeling To Address Key Safety Questions in Drug Development: A Focus of the TransQST Consortium. *Chem Res Toxicol* 2020;33(1):7-9.

**THEMA Thioguanine voor IBD: onvoorwaardelijk geregistreerd – p. 83-84**

1. de Jong D, Mulder CJ, van Sorge AA. Why measure thiopurine methyltransferase activity? Direct administration of 6-thioguanine might be the alternative for 6-mercaptopurine or azathioprine. *Gut* 2001;49:874. doi: [10.1136/gut.49.6.874a](https://doi.org/10.1136/gut.49.6.874a)
2. Elion G. The purine path to chemotherapy. *Science* 1989;244:41-7. doi: [10.1126/science.2649979](https://doi.org/10.1126/science.2649979)
3. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, Martin P, Vierling JM, Geller SA, Targan SR, Poordad FF. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:298-303. doi: [10.1016/s0016-5085\(03\)00938-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00938-7)
4. van Asseldonk DP, Jharap B, Verheij J, den Hartog G, Westerveld DB, Becx MC, Russel MG, Engels LG, de Jong DJ, Witte BI, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bloemena E, de Boer NK, van Bodegraven AA. The Prevalence of Nodular Regenerative Hyperplasia in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated with Thioguanine Is Not Associated with Clinically Significant Liver Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2112-20. doi: [10.1097/MIB.0000000000000869](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000869)

**PANCREAS Niet-alcoholische alvleeskliervervetting: wat is klinisch relevant? – p. 88-91**

1. Tushuizen ME, Holleboom AG, Koot BGP, Blokzijl H, van Mil SWC, Koek GH. [Non-alcoholic fatty liver disease; a full-bodied epidemic]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020; Feb 27;164.
2. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; Mar;8(3):169-177. doi: [10.1038/nrgastro.2011.4](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.4)
3. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol* 2019; Nov;114(11):1726-1734. doi: [10.14309/ajg.0000000000000262](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000262)
4. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci* 2017; Oct;62(10):2658-2667. doi: [10.1007/s10620-017-4700-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4700-1)
5. Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, Mutoh M, Imai T, Nakagama H. Fatty pancreas: A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans. *Cancer Sci* 2018; Oct;109(10):3013-3023. doi: [10.1111/cas.13766](https://doi.org/10.1111/cas.13766)
6. Bi Y, Wang JL, Li ML, Zhou J, Sun XL. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; Jul;35(5):e3142. doi: [10.1002/dmrr.3142](https://doi.org/10.1002/dmrr.3142)
7. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab* 2019; Jul;25:1-10. doi: [10.1016/j.molmet.2019.05.001](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.05.001)
8. Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST. Fatty Pancreas: Should We Be Concerned? *Pancreas* 2017; Nov/Dec;46(10):1251-1258. doi: [10.1097/MPA.0000000000000941](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000941)
9. Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; Nov;33(8). doi: [10.1002/dmrr.2918](https://doi.org/10.1002/dmrr.2918)



10. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017; Apr;69:1-13. doi: [10.1016/j.metabol.2016.12.012](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.012)
11. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic steatosis: an update. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; Sep;35(5):440-447. doi: [10.1097/MOG.0000000000000566](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000566)
12. Sakai NS, Taylor SA, Chouhan MD. Obesity, metabolic disease and the pancreas- Quantitative imaging of pancreatic fat. *Br J Radiol* 2018. Sep;91(1089):20180267. doi: [10.1259/bjr.20180267](https://doi.org/10.1259/bjr.20180267)
13. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; Nov 2;3(107):107ra110. doi: [10.1126/scitranslmed.3002573](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002573)
14. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; Nov;30(11):2916-2921. doi: [10.2337/dc07-0326](https://doi.org/10.2337/dc07-0326)
15. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis* 2020; 38(2):143-149. doi: [10.1159/000505366](https://doi.org/10.1159/000505366)
16. Naranje P, Manchanda S. 'The dark pancreas': classic CT appearance of total pancreatic lipomatosis. *BMJ Case Rep* 2017; May 22;2017. doi: [10.1136/bcr-2017-219796](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219796)
17. Tahtaci M, Algin O, Karakan T, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk J Gastroenterol* 2018; Sep;29(5):588-594. doi: [10.5152/tjg.2018.17696](https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17696)
18. Vendrik KEW, Tonnejck L, Muskiet MHA, et al. Pancreatic Steatosis Is Not Associated With Exocrine Pancreatic Function in Overweight Type 2 Diabetes Patients. *Pancreas* 2017; Oct;46(9):e75-e76. doi: [10.1097/MPA.0000000000000893](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000893)
19. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 2009; Aug;38(6):672-675. doi: [10.1097/MPA.0b013e3181a9d5af](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181a9d5af)
20. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010; Nov;39(8):1185-1190. doi: [10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2)
21. Filippatos TD, Alexakis K, Mavrikaki V, Mikhailidis DP. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Role in Metabolic Syndrome, "Prediabetes," Diabetes and Atherosclerosis. *Dig Dis Sci* 2021; Jan 19. doi: [10.1007/s10620-021-06824-7](https://doi.org/10.1007/s10620-021-06824-7)
22. Jiang Y, Spurny M, Schubel R, et al. Changes in Pancreatic Fat Content Following Diet-Induced Weight Loss. *Nutrients* 2019; Apr 23;11(4). doi: [10.3390/nu11040912](https://doi.org/10.3390/nu11040912)
23. Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; May;100(5):2015-2023. doi: [10.1210/jc.2014-4236](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4236)
24. Souza-Mello V, Gregorio BM, Relvas-Lucas B, da Silva Faria T, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas* 2011; Jul;40(5):715-722. doi: [10.1097/MPA.0b013e3182153922](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182153922)

**CASUÏSTIEK Een patiënt met acute dysfagie – p. 94-95**

**Referenties**

1. Huizing EH, Snow GB, Graamans K. *Keel-neusoorheelkunde en hoofdhalschirurgie*. ISBN: 978-90-313-4739-1
2. Kwon, M, Lee JH, Kim JS. Dysphagia in unilateral medullary infarction: lateral vs medial lesions. *Neurology*. 2005 Sep; 65(5): 714-8.