

STAND VAN ZAKEN 2 / INTERVIEW 4 / BIOSIMILARS 7
PREBIOTICA 8-9 / MDL-TRANSFERS 11 / FODMAP 13 / AIOS 14
ENDOSCOPIE 15-17 / THEMA: MICROBIOTA 19-31
PEPERMUNTOLIE 31 / LEVER 33 / CASUÏSTIEK 35-37
COLUMN 39 / PROEFSCHRIFTEN 41-43 / DE AFDELING 44



MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 21 / NUMMER 1 / MAART 2015

MICROBIOTA: 'NIEUW ORGAAN' VOOR MDL-ARTS

Verdwijnt de stadsapotheek?

Eind jaren negentig werd de Geneesmiddelenwet veranderd. Sinds die tijd mag de openbare apotheker in loondienst. Ziekenhuisapothekers willen de geneesmiddelen daar brengen waar de consument is. Deze boodschap komt vanaf 1997 van de ziekenhuisapotheker Adri Steenhoek (MCA te Alkmaar, inmiddels met pensioen). Zijn redenering was dat de huisarts 60 à 100 middelen regelmatig voorschrijft. Al deze middelen komen dus via de huisarts; de rest ontvangt de patiënt via de kliniek, waar de specialist ze voorschrijft. De internetapotheek is een alternatief als je op Texel woont.

Bij de overheveling van oncolytica naar de ziekenhuisapotheker had ik wel rumoer van de stadsapotheker verwacht, maar er kwam niets, alleen stilte. Stilte van de stadsapotheker, van de huisartsen, die ook alleen maar overleven onder Schippers, niets van Tweede Kamerleden, van het Groningse of wie weet welk platteland, ook niets van de Patiëntenfederatie. Niets op het statement van Loek Winter twee jaar geleden, dat het aantal openbare apothekers in 2018 tot 500 zal dalen. Eén apotheek voor 30.000 à 40.000 patiënten en 'afhaalposten voor geneesmiddelen zonder wachttijden'. Zonder wachttijden? Daar geloof ik dan weer niks van.

De huidige gedachte is dat kleinschalige apotheken het niet van de ketenapotheken gaan winnen. De zorg is alleen met opschalen en ketenoptimalisatie te redden. Kortom, de ziekenhuisapotheker is de lachende derde. Het gaat in het leven om macht en geld. Twintig jaar terug om véél geld in de stadsapotheek en nu om de macht bij de ziekenhuisapotheken. Het gaat om omzet, scherp inkopen en eigen apotheken starten om 'de ziekenhuispatiënt' te helpen.

De stadsapotheker horen we niet in de media over de overheveling van geneesmiddelen naar het ziekenhuis. VWS heeft een werkgroep Overheveling benoemd, waarin veel partijen met tegengestelde belangen sinds 2012 zijn vertegenwoordigd. Zoals: verzekeraars, KNMP, ziekenhuisapotheken, oncologen, NVZ, (apotheekhoudende) huisartsen en de Nederlandse Patiënten Federatie. Voorzitter is dr. Ilse Jansen van VWS (Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie). Tot mijn verbazing is Nefarma niet als partij in deze werkgroep Overheveling vertegenwoordigd.

De rol van de KNMP is ambivalent: behartigen zij het belang van de *de facto* verdwijnende/verkleinende stadsapotheker of de nieuwe macht van de ziekenhuisapotheker? Bij goed navragen blijkt de werkgroep Overheveling géén beslissingsbevoegdheid te hebben. De NZA (Nederlandse Ziekenhuis Autoriteit) beslist.

In Nederland is er nu nog één stadsapotheek per 10.000 inwoners (in België één op 2.500 inwoners). Maar er lijkt een fusie tussen Mediq en Brocacef ophanden, die waarschijnlijk in 2015–2016 al leidt tot de sluiting van circa 250 apotheken.

Loek Winter schreef als radioloog nooit geneesmiddelen voor. Voor hem zijn generieke geneesmiddelen waarschijnlijk dé oplossing van de zorg. De openbare apotheek verwordt door het overhevelingsbeleid tot de geneesmiddelenautomaat van 1997 van Adri Steenhoek. Het worden drogisterijen, een soort Kruidvat met zorgregistratieplichten. De omzet verdamppt. Ze moeten zorg coördineren, en de overgedragen medicatie registreren, een soort boekhouders dus. In 2018 schaffen we ze af.

Ziekenhuisapotheken (politheken) zullen zich verder specialiseren; de een chemo, de ander TPN. Mogelijk vreten ze elkaar op en worden het fabriekjes met 200–300 man personeel. Ziekenhuizen kunnen ook de lokale apotheek contracteren voor het ter hand stellen van overgeheveld middelen. De stadsapotheker declareert daarbij bij het ziekenhuis als doosjesschuiver. *Paperwork, more paperwork*. Bij de opening van de eerste politheken in 2007 voorspelden ziekenhuisapothekers al dat ze op zoek waren naar klanten van de huisartsen en dat ze dat niet meer uit handen gingen geven.

NFU, NVZA, NVPF en NVZ steunen het principe van de overheveling en constateren dat de patiënttevredenheid over het afleveren van de medicatie is toegenomen. Artsen en apothekers ervaren een betere samenwerking. Reumatologen ervaren een vergrote aandacht voor

Lees verder op pagina 11.

U kunt MAGMA 1-2015 met REFERENTIES te allen tijde raadplegen via www.mdl.nl/MAGMA.

Kwaliteit loont!

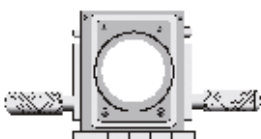
Van oudsher investeren MDL-artsen stevig in kwaliteit. Niet zo verwonderlijk als je kijkt naar wat wij dagelijks aan endoscopische verrichtingen uitvoeren. Het gaat veelal om complexe procedures, bij gesedeerde patiënten op een endoscopiekamer vol 'high tech' apparatuur. Kijk ook eens naar de gedegen kwaliteitsvisitaties van MDL-maatschappen, MDL-praktijken en endoscopieafdelingen.

Met de introductie van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker hebben we een grote stap gezet naar het beter zichtbaar maken en uitdragen van de kwaliteit van ons medisch en endoscopisch handelen. Wat menigeen binnen en buiten ons vakgebied zich onvoldoende realiseert, is dat het leveren van deze kwaliteit en het borgen daarvan extra inspanning, tijdsinvestering en organisatie vragen.

Een recente enquête onder MDL-praktijken laat voor 2014 deze trends duidelijk zien. We groeien iets minder hard in aantallen verrichtingen ten opzichte van voorgaande jaren. Meer tijd dus voor andere taken? Nee, want we zien een verschuiving van minder complexe naar meer complexe verrichtingen. Verder roosteren we voor die complexe verrichting ruim 30% meer tijd in dan twee, drie jaar geleden. Een duidelijk voorbeeld vormen coloscopieën in het kader van het bevolkingsonderzoek darmkanker. De kwaliteitsslag die we hebben gemaakt, gaat aantoonbaar gepaard met een extra tijdsinvestering. We zullen dan ook moeten leren daarmee rekening te houden in onze capaciteitsplanning en productiviteit. Minder denken in aantallen, meer in kwaliteit en doelmatigheid. Normtijden zijn aan herziening toe en dienen te worden verdisconteerd in onze jaarplanning en in de afspraken met verzekeraars. Radiologen werken al vele jaren met 'Sanderspunten' voor hun ondersteunende producten. Die punten geven per ondersteunend product de onderlinge weging in normtijd. Een dergelijke aanpak kan de MDL helpen in discussies, omdat we dan kijken naar wat nodig is om een kwalitatief volwaardig product te leveren, ervan uitgaande dat uurtarieven vastliggen.

Kwaliteit vraagt tijd, kostbare tijd, maar draagt wel bij aan effectieve, doelmatige en daarmee duurzame zorg.

Was getekend,
Ad Masclee
- voorzitter -



Microbiota als 'nieuw orgaan' voor MDL-arts

In deze eerste MAGMA van 2015 zetten we de microbiota in de darmen centraal. Microbiota is de term voor een groep micro-organismen die op een bepaalde plaats samen leven; microbiom is het genoom van deze micro-organismen. Het aantal *abstracts* over de darmmicrobiota dat wordt ingezonden voor de voor-en najaarsvergadering van de NVGE, stijgt gestaag. De prestigieuze *Tytgat lecture* van de NVGE zal dit jaar door professor Martin Blaser worden gehouden: zijn onderzoeksgroep werkt al jaren aan de rol van de microbiota bij uiteenlopende aandoeningen.

Clostridium difficile-infectie is daarvan natuurlijk hét model: al heel lang is bekend dat dysbiosis van de darmflora, veroorzaakt door antibioticagebruik, cruciaal is in de pathogenese. Ook weten we dat herstel van de gezonde microbiota (met donorfeces) een *Clostridium difficile*-infectie geneest. Inmiddels heeft het onderzoeksveld voor een groot aantal aandoeningen aangetoond dat sprake is van verstoring van de microbiota, zoals bij het metabool syndroom en steatosis hepatis, IBS en IBD (pag. 22–23). Mogelijk speelt de microbiota ook een rol bij het ontstaan van auto-immuunaandoeningen.

We besteden aandacht aan de stijgende incidentie en virulentie van *Clostridium difficile*-infecties (pag. 25), waarvoor FMT inmiddels in de richtlijnen is opgenomen. Om dit te faciliteren wordt een Nederlandse Donor Feces Bank opgezet (pag. 19), naar analogie van de bloedbank. Het liefst als tijdelijke oplossing: we hopen natuurlijk dat deze behandeling in de nabije toekomst plaatsmaakt voor een meer gerichte therapie met cruciale micro-organismen die in een gestandaardiseerde vorm kunnen worden toegepast.

Nederlandse onderzoeksgroepen richten hun pijlen heel nadrukkelijk op dit nieuwe 'orgaan' en sluiten daarmee aan bij een wereldwijde trend. De onderzoeksgroep van Spinozaprijswinnaar Willem de Vos heeft met de ontwikkeling van een *micro-array* (HIT-chip) waarmee de microbiota wordt onderzocht, een belangrijke bijdrage geleverd. De eerste gerandomiseerde studies waarin donorfecesinfusie (Fecale Microbiota Transplantatie, FMT) werd toegepast bij metabool syndroom, IBD en *Clostridium difficile*-infectie, zijn in Nederland geïnitieerd.

Microbiota: we gaan er nog veel over horen.

Josbert Keller

Arts weet te weinig van medicijnen en hun bijwerkingen

“Ons lichaam, maar goed beschouwd het hele leven, is voornamelijk chemie. We weten nog niet half wat voor biochemische processen zich in ons lichaam afspelen. Als we die processen beter zouden begrijpen, dan zouden we deze kunnen beïnvloeden en daarmee een hoop complicaties kunnen voorkomen.”

We spreken met Ger Koek, MDL-arts, als stafmedewerker verbonden aan het Maastricht UMC. Biochemische processen begrijpen, zoeken naar antwoorden, heeft hem vanaf de eerste dag dat hij medicijnen ging studeren, enorm geïntrigeerd. Een van zijn eerste artikelen ging daar ook over. “Dat artikel schreef ik samen met Bruno Stricker in Leuven, waar ik mijn MDL-opleiding volgde. Het ging over de bijwerkingen van flucloxacilline op de lever. De Belgische hoogleraar Valeer Desmet, in die tijd een van de allergrootste leverpathologen, had de Nederlandse leverbipten onderzocht met afwijkingen als gevolg van het gebruik van flucloxacilline.” Het artikel verscheen in 2004, in het novemnummer van *Liver international* onder de titel ‘Flucloxacillin-associated hepatic injury’.

“Ieder mens heeft een eigen uniek enzym-systeem waarmee stoffen worden afgebroken. De in onze lever meest voorkomende cytochromen P450 2D6, 2C9 en 2C19 spelen een belangrijke rol in de afbraak van onder meer medicijnen. Dat is voor ieder mens weer net iets anders, waardoor bijwer-

Het liefst zouden we kunnen voorspellen hoe een bepaald medicament wordt afgebroken

kingen kunnen optreden en vandaar dat bijsluiters soms veel, zo niet heel veel bijwerkingen vermelden.

Maar goed, bij het gebruik van één medicijn is alles nog overzichtelijk. Als er bijwerkingen optreden zijn die in de regel bekend. Het wordt pas ingewikkeld als twee of meerdere medicijnen worden ingenomen. Dan weten we als arts niet altijd precies wat dat nieuwe medicijn voor effect zal hebben op de medicatie die de patiënt op dat moment gebuikt. Maar om die bijwerkingen te voorkomen, moeten we het specifieke metabole mechanisme van de patiënt kennen. Ja, en als we dat zouden weten, dan zou dat een geweldige stap zijn richting geïndividualiseerd voorschrijfgedrag. Dat zal een aanmerkelijke reductie van bijwerkingen kunnen betekenen met uiteindelijk een aanzienlijke kostenbesparing in de gezondheidszorg.”

“Ons lichaam is ingesteld op overleven”, legt Koek uit. “Zodra er een potentieel giftige stof binnenkomt, gaan in de lever alle alarmbellen rinkelen en wordt er alles aangedaan die stof zo snel mogelijk onschadelijk te maken en af te voeren. Maar dat kan totaal verkeerd uitpakken, omdat de lever ook bezig is met andere processen in de stofwisseling. Niet alleen koolhydraten, vetten en eiwitten moeten worden afgebroken, de lever is tegelijkertijd bezig andere potentieel schadelijke stoffen zoals alcohol af te breken. Komt er een giftige stof bij, dan

dreigt leverfalen en wordt er in het geheel niets meer afgebroken. De lever is totaal van slag.”

Alles wat ons lichaam binnenkomt, passeert de lever en wordt ontgift en afgebroken, opgeslagen of afgevoerd via de gal. Bij veel stoffen gebeurt dit in twee stappen: fase 1 waarbij het Cytochroom P450 en fase 2 waarin glucuronidase een belangrijke rol speelt. Op deze manier wordt de stof wateroplosbaar en daarmee in gal, feces en urine uitgescheiden.

“Tegenwoordig kunnen we met eenvoudig onderzoek het genetisch patroon van het Cytochroom P450 (CYP) bepalen. Indien een patiënt een *poor metabolizer* is voor CYP 2D6, dan heeft hij genetisch een beperkt functioneel 2D6 en dit betekent dat als hij bijvoorbeeld venlafaxine krijgt voorgeschreven, het raadzaam is met 50% van de standaarddosis te beginnen om bijwerkingen te voorkomen. Het liefst zouden we kunnen voorspellen hoe een bepaald medicament wordt afgebroken. Dit kan door bijvoorbeeld een *probe drug* toe te dienen om vervolgens via een ademtest te zien hoe snel de afbraak verloopt. Dat is eenvoudig en gaat snel. Met zo’n ademtest kunnen we het afbraakproces dynamisch volgen en hoeven geen bloedspiegels van medicamenten te worden bepaald, zoals nu nog veel gebeurt. Op deze manier kan een geïndividualiseerde medicatiedosis worden bepaald en daarmee een flinke hoeveelheid bijwerkingen voorkomen.”

Koek is ervan overtuigd dat we in de toekomst steeds beter de bijwerkingen van medicijnen op het bestaande medicijngebruik zullen kennen. Op dit moment kost onderzoek daarnaar redelijk veel geld en is er nog geen uniform beleid. “Ademtesten



Het komt nog steeds voor dat artsen iets voorschrijven zonder te vragen wat mevrouw of mijnheer nog meer slikt

worden niet standaard uitgevoerd; er moet hiervoor nog veel onderzoek worden verricht maar het klinkt veelbelovend, al is nog wel een aantal hobbels te nemen.”

‘Studeren in België was destijds geen vetpot’

Koek studeert in 1990 af in Leiden. Omdat in Nederland geen of nauwelijks opleidingsplaatsen vrij zijn of komen, klopt hij in Leuven aan. Daar is wel plek. “Een fantastische opleiding, ik kan niet anders zeggen. Maar totaal geen vetpot. Je verdiende er in die tijd zo’n 1500 gulden per maand. Ofwel: minder dan 700 euro. M’n vrienden in Nederland verklaarden me voor gek. Zeker als ik ze vertelde dat ik daarvoor ook altijd elke zaterdagochtend moest werken. Maar ja, ik wilde dolgraag MDL-arts worden. En dan doe je dat gewoon. In die tijd was studeren in België nog steeds iets voor de gegoede stand. Het was toentertijd in België heel normaal dat je weinig verdiende tijdens je opleiding.”

Maar ook zonder ademtest kunnen we volgens hem de bijwerking van geneesmiddelen beter onder controle krijgen. Nodig zijn een goede registratie van bijwerkingen en een juiste voorlichting over de bijwerkingen. Dit gebeurt in ons land door het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB. In de VS is een landelijk netwerk opgezet waarin alle geconstateerde bijwerkingen op de lever worden geregistreerd en in uitgebreide databases verwerkt voor wetenschappelijk onderzoek dat wordt ondersteund door de American association for the study of liver diseases (AASLD). Op dit moment is de European association for the study of the liver (EASL) bezig een dergelijk netwerk op te zetten voor Europa. Ook bestaan er databanken zoals bijvoorbeeld www.drugbank.com die alle bekende bijwerkingen registreren indien meerdere medicijnen worden gebruikt.

“Het klinkt misschien vreemd, maar het komt nog steeds voor dat artsen iets voorschrijven zonder te vragen wat mevrouw of mijnheer nog meer slikt. Het is het eerste wat ik mijn studenten ook altijd voorhoud: vraag naar het medicijngebruik. En dan niet alleen wat ze op recept slikken, maar ook

naar het *over the counter*-gebruik. Vraag naar bijwerkingen. Vraag naar allergieën. Daar moet veel meer aandacht aan worden besteed. We studeren medicijnen of hebben medicijnen gestudeerd, maar weten vaak maar heel weinig af van medicijnen, het afbraakmechanisme en de bijwerkingen. En mocht je niet zeker zijn over de interacties of bijwerkingen, schrijf dan eerst een kwart van de medicatie voor. Of de helft. Als er bijwerkingen optreden, gebeurt dat in mindere mate en zijn ze veelal te overzien.”

“Een kwart van alle ziekenhuisopnamen” vervolgt Koek, “is het gevolg van medicijngebruik. Niet alleen voor de patiënt, maar ook financieel gezien is het gewoon noodzakelijk dat we van elke patiënt zijn *metabolic pathway* kunnen vaststellen, zodat we weten welke chemische reacties kunnen optreden. Uiteindelijk zal het mogelijk zijn om via genetische CYP P450-testen in combinatie met eenvoudige bloedtesten of specifieke ademtesten (bijvoorbeeld E-Nose) geïndividualiseerd medicatie voor te schrijven. Dit zal leiden tot een afname van de bijwerkingen, van ziekenhuisopnamen en van de kosten in de gezondheidszorg.”

URSOCHOL

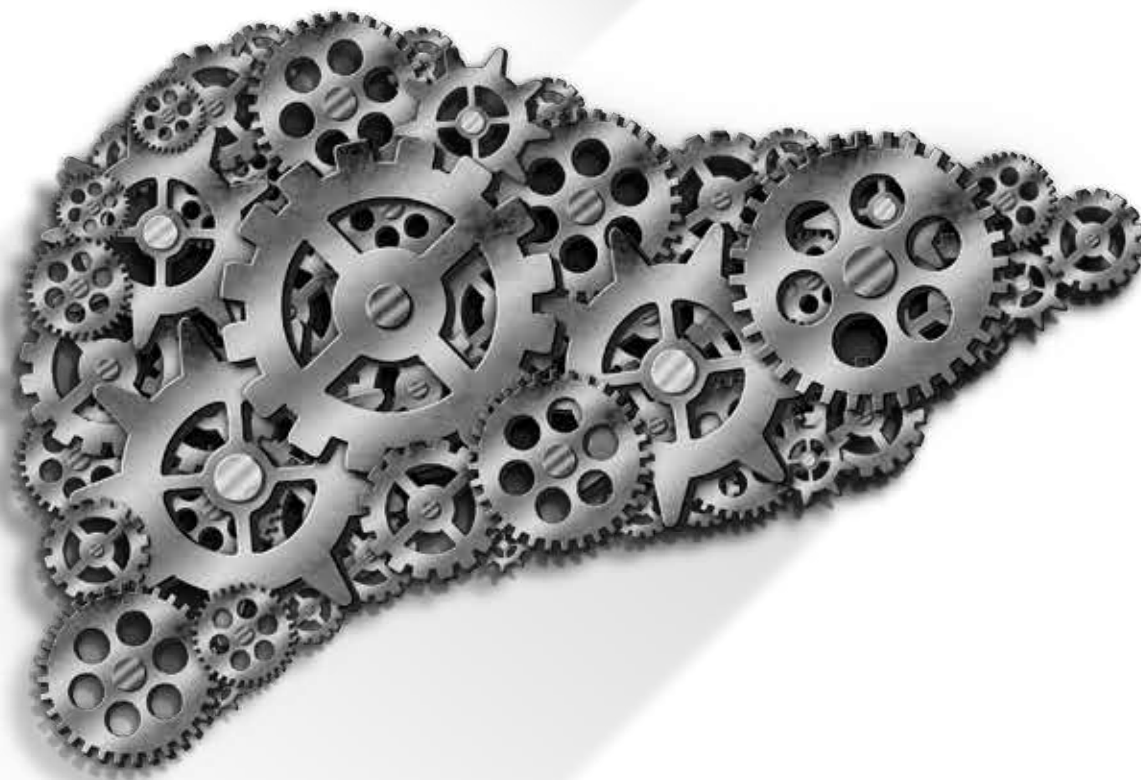
werkt voor de lever

NIEUW!

600 MG

450 MG

300 MG



DON'T TRY THIS AT HOME!

Biosimilars: The Making of...

“Biosimilars are medicines that are similar to a biological medicine that has already been authorized. Biosimilars are different to generics in that they are not identical to their reference product. This is due to the fact that they are derived from living cells and therefore demonstrate molecular complexity and heterogeneity. For this reason biosimilars must be ‘similar but not identical’ to their reference biological with regards to quality, safety, and efficacy.”

Aldus de informatie *What Patients Need to Know* van de Generic and Biosimilar Initiative (gabionline.net). Het voorschrijven van biologicals is bijna dagelijks werk voor de MDL-arts. Wat we ons echter niet vaak realiseren, is hoe complex deze grote synthetische eiwitten zijn. Wat we ons nog minder realiseren, is wat erbij komt kijken om deze eiwitten te fabriceren. Het EU-octrooi van het *originator*-product *Remicade*® (Johnson & Johnson) uit 1999 eindigt in februari 2015. Op 13 februari werd door Mundipharma het eerste generiek van infliximab *Remsima*® in Nederland geïntroduceerd.

In november bezocht ik Celltrion in Seoul, Zuid-Korea. Een groot complex waar meer dan 1200 mensen zich bezighouden met de synthese van onder andere generiek infliximab.

Het is een indrukwekkende rondleiding door Production Plant #2, een bijna surrealistische omgeving, met een productiecapaciteit van 90.000 liter. Aanvankelijk begrijpen we niet waar dat grote aantal liters op slaat. Maar alles wordt duidelijk als de gids, zelf biochemicus, ons meeneemt door de talloze zalen en gangen van het smetteloze complex en een fascinerend productieproces voor ons inzichtelijk maakt.

Uitgangspunt is een kweekbare cellijn met door Gentech gemodificeerd DNA. De cellen delen en maken infliximab. De kunst is om tijdens het drie tot vier dagen durende productieproces het kweekmedium in optimale conditie te houden, zodat de cellen blijven delen en produceren. Dat vergt een

enorm controlesysteem dat dag en nacht waarschuwt, ook bij minimale veranderingen van de kweekcondities.

Het proces begint met een volume van vier liter kweekmedium met een bepaalde concentratie van de productiecellen. De cellen delen gemakkelijk en snel, zodat het kweekmedium geleidelijk moet worden aangevuld en overgebracht naar de volgende, grotere, container. Om tijdens het transport de cellen zo min mogelijk te beschadigen, wordt gebruikgemaakt van zwaartekracht. Dat voorkomt het gebruik van mechanische pompen. De productie begint op de vierde verdieping met vier liter en wanneer de tijd rijp is, wordt het kweekmedium met cellen overgebracht naar een grotere container van zestien liter op een lagere verdieping. En zo voort in steeds grotere containers tot op het laagst in de kelder een gigantisch vat staat van 15.000 liter. Als na drie tot vier dagen dit vat helemaal vol zit met kweekmedium, cellen en infliximab, wordt het productieproces beëindigd. De inhoud wordt gecentrifugeerd en de fractie met infliximab geïsoleerd. Daarna volgt een rigoureuus zuiveringsproces van acht stappen onder supersteriele condities waarna het infliximabpoeder kan worden verpakt.

Het is een belevenis om de hightech infrastructuur te mogen aanschouwen van de zes productielijnen van Complex #2. Naast infliximab worden dezelfde productielijnen ook voor andere biosimilars gebruikt als trastuzumab voor borstkanker en andere producten die nog in de pijplijn zitten. In combinatie met Complex #1 en #3 kan men



binnenkort 230.000 liter met zestien productielijnen produceren.

Voor een bedrijf dat in 2002 is opgericht, betekent dit een fascinerend snelle groei met bovendien het keurmerk GMP van zowel de FDA (2007) als EMA (2010). Het wordt ook duidelijk waarom generiek infliximab niet – als generiek omeprazol – maar een paar cent kan kosten.

Marten Otten

PREBIOTICA BIJ DE BEHANDELING VAN IBD

Only a pie in the sky?

Al sinds 1997 doen Nederlandse studenten wetenschappelijke stages in het Dieleman Lab, eerst bij de University of North Carolina in Chapel Hill en sinds 2003 in Edmonton aan de University of Alberta. Het onderzoeksthema concentreerde zich meestal op hoe darmbacteriën IBD konden veroorzaken, verergeren en vervolgens konden verbeteren. Dit onderzoek werd aanvankelijk alleen gedaan in diermodellen – ratten en muizen –, sommige daarvan kiemvrij gehuisvest in Raleigh, North Carolina. Deze studies leerden ons dat ‘huis, tuin en keuken’-darmbacteriën colitis konden veroorzaken in proefdieren die daarvoor genetisch gevoelig waren. Zo bleek dat in de HLA-B27 transgene rat behalve colitis ook

artritis kon ontstaan in de aanwezigheid van specifieke darmbacteriën.

Probiotica

Vervolgens leerden we dat specifieke probioticastammen de ontwikkeling van colitis konden remmen, maar alleen na voorbehandeling met breed-spectrum antibiotica. Echter, niet alle probiotica waren even effectief: de ene stam voorkwam colitis in de HLA-B27 TG-rat, terwijl de andere stam alleen in de interleukin-10 knock-outmuis werkte. Probiotica bleken stam- en gastheer-of-vrouwafhankelijk, en waren vaak alleen effectief in cocktails met miljarden bacteriën.

Deze resultaten werden bevestigd in patiën-

ten met IBD: probiotica waren alleen effectief in sommige colitis-ulcerosapatiënten en in chronische pouchitis na colectomie, meestal in cocktails, maar hadden geen effect in patiënten met de ziekte van Crohn.

Firmicutes and *Bacteroidetes* zijn de meest voorkomende darmbacteriën en zijn vele malen meer dominant dan de bacteriën in de diverse probioticapreparaten. Deze dominante darmbacteriën kunnen een gunstige werking uitoefenen op allerlei ziekten in het lichaam, zoals IBD en coloncarcinoom, maar zijn ook effectief bij artritis, multiple sclerose en diabetes. Een relatief tekort aan specifieke Firmicutes-soorten, zoals de species *Faecalibacterium Prausnitzii*

Tempocol®

Maagsapresistente capsules

Het enige pepermuntolie preparaat met bewezen effectiviteit bij buikpijn, lichte darmkrampen en winderigheid.



NNT 2,5*

* Ford Alexander et al., Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of IBS: a systematic review and meta-analysis BMJ 2008;337:a2313.

zii, is geassocieerd met relapse van Crohn's *ileitis* na ileocecale resectie.

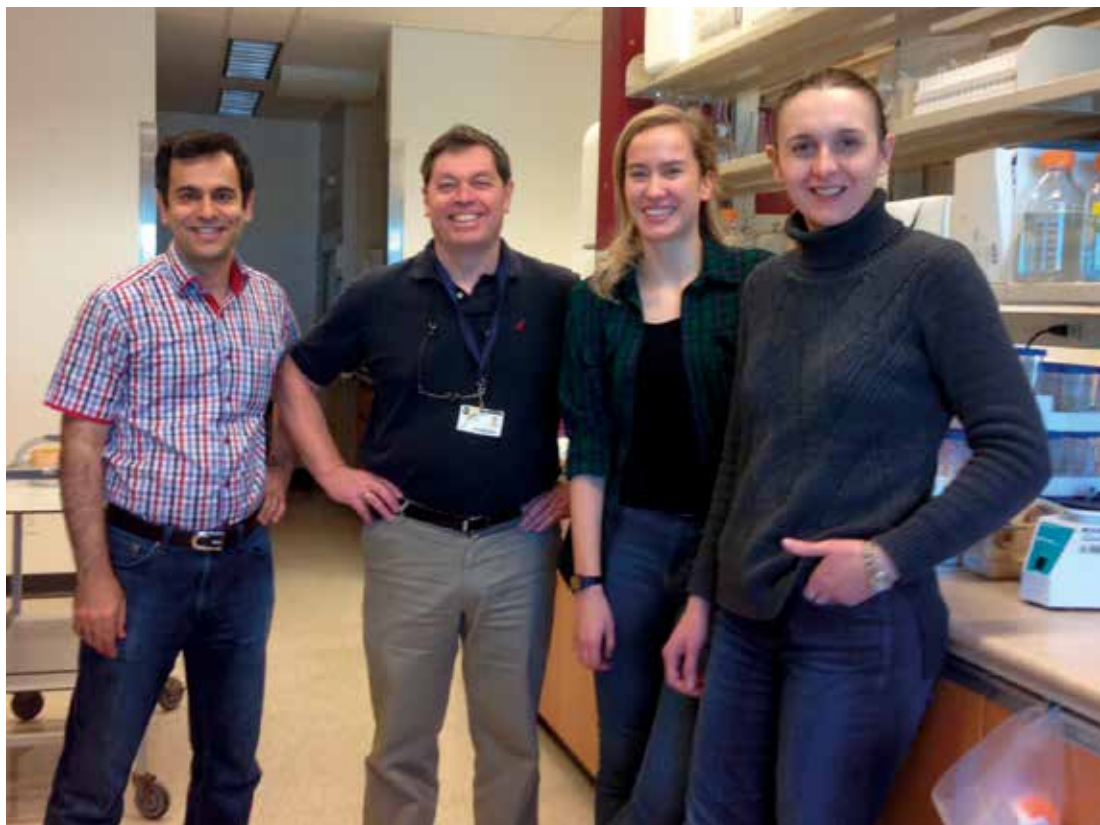
Prebiotica

Prebiotica stimuleren de aanwezigheid en functie van de reeds aanwezige darm-microflora. Prebiotica zijn vezels die niet door het lichaam kunnen worden verteerd en die een belangrijk substraat vormen voor fermentatie in het colon door onder andere Firmicutes. Het product daarvan: korteketenvezuren, die op zich weer een voedingsbron zijn voor de colonepitheelcellen en bovendien een anti-inflammatoire werking hebben. Deze prebiotica komen voor in onder andere uien, artisjokken, knoflook, prei en leiden bij sommigen tot overmatige gasvorming tijdens het fermentatieproces. Deze voedingselementen zijn daarom niet aan te bevelen bij IBS-patiënten met een viscerale hypersensitiviteit voor darmuitzetting bij gasvorming.

Dat prebiotica interessant waren voor IBD, bleek uit de volgende experimenten. Toevoeging van prebiotica zoals inuline en oligofruuctose aan het dieet van HLA-B27 TG-ratten leidde tot reductie van colitis. Precies dezelfde prebiotica bleken effectief bij milde tot matige colitis ulcerosa, maar alleen bij die patiënten die in staat waren om voldoende korteketenvezuren te maken met behulp van colonbacteriën. Toen de ratten vervolgens op een westers dieet met een overmaat aan suiker werden gezet, werd het effect van prebiotica volkomen tenietgedaan. Hiermee toonden wij aan dat het dieet grote invloed had op de ontwikkeling van colitis. Dat bleek ook het geval bij patiënten met colitis ulcerosa, omdat bij een verhoogde inname van vet de kans op een relaps toenam, terwijl dezelfde patiënten met een verhoogde mate van relaps significante verschillen vertoonden ten opzichte van de non-relapsers wat betreft metabole producten afkomstig van dieet en darmbacteriën, zoals gemeten in urine en serum.

Dieetonderzoek

Onze groep doet op dit moment een prospectieve placebo-gecontroleerde studie naar het effect van een anti-inflammatoir dieet om relapse van colitis ulcerosa te voorko-



The Dieleman Lab (van links naar rechts): Ammar Hassanzadeh Keshтели (*PhD-student*), Leo Dieleman (*PI*), Tess Vader (*medisch student VU Amsterdam*), Rosica Valcheva (*Research Associate*).

men. Het dieet bestaat uit agrarische producten uit Alberta en dit onderzoek wordt dan ook gesubsidieerd door de lokale voedingsindustrie onder auspiciën van de provinciale sponsor Alberta Innovates. Mede met behulp van een ander onderzoek naar de rol van prebiotica bij het voorkomen van colitis ulcerosa hopen we een bijdrage te leveren aan een nieuwe therapie ter voorkoming van deze ziekte.

Toekomst

Tien jaar geleden hadden we de lachers op ons hand als we het hadden over probiotica, prebiotica en diëten als mogelijke behandeling voor IBD, zeker in het tijdperk van de zogenaamde 'biologicals'. De meeste clinici wisten niet eens het verschil tussen probiotica en prebiotica, laat staan de patiënten die elke dag uit eigen zak voor deze therapieën betalen zonder enig bewijs dat ze werken.

Dankzij de verbeterde moleculaire technieken om het 'zwarte gat' van niet-kweekbare bacteriën te analyseren, is onderzoek naar ons microbioma plotseling *cool*. Verande-

ring van de intestinale microflora heeft mijns inziens geen plaats bij een vèrgevoerde ziekte, maar is een grote belofte bij de preventie ervan of zelfs bij een milde activiteit. Of die belofte bewaarheid wordt, zal moeten blijken uit grote, goed gecontroleerde studies. Gelukkig worden we, dankzij het feit dat we ineens *cool* zijn, geholpen met extra subsidie van de overheid. Bovendien worden we bijgestaan door MDL-specialisten in Alberta en British Columbia, microbiologen, diëtisten, immunologen, experts op het gebied van metabolomics, samenwerkend in ons Center of Excellence of Gastrointestinal Inflammation and Immunity Research (CEGIIR) en in het IBD Consortium met de University of Calgary.

En vooral: door de vele Nederlandse stagestudenten, van wie de meesten inmiddels promotiewerk doen of stafflid zijn in Nederland.

Leo Dieleman

Division of Gastroenterology
University of Alberta, Edmonton (Canada)

4

snaren waar muziek in zit!

Pentasa Compact 4g

1 Sachet, 4g éénmaal daags!

- Hoogste single dose
- Bewezen effectief
- Voor het patiëntgemak



PENTASA[®]
MESALAZINE
Zet de toon, met passie



FERRING
PHARMACEUTICALS

Naam van het geneesmiddel: Pentasa[®]. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Pentasa tablet met verlengde afgifte bevat 500 mg of 1 g mesalazine, granulaat met verlengde afgifte bevat 1, 2 of 4 g mesalazine, suspensie voor rectaal gebruik bevat 1 g mesalazine per 100 ml, zetpil bevat 1 g mesalazine. **Therapeutische indicaties:** Oraal: ter behandeling van lichte tot matige vormen van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. Suspensie voor rectaal gebruik: proctitis, proctosigmoiditis en linkszijdige colitis. Zetpil: proctitis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor mesalazine of overige bestanddelen van het product, of voor salicylzuurderivaten. Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Voorzichtig bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfasalazine en met een verminderde leverfunctie. Bij verminderde nierfunctie niet aanbevolen. De nierfunctie regelmatig controleren met name in het begin van de behandeling. Bij cardiale overgevoeligheidsreacties en ernstige bloedbeeldafwijkingen de behandeling staken. **Bijwerkingen:** Na rectale toediening kunnen lokale reacties, zoals pruritus, rectaal ongemak en aandrang optreden. Verder komt vaak voor: hoofdpijn, diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, huiduitslag inclusief urticaria. Zelden tot zeer zelden: myo- en pericarditis, pancreatitis, bloedbeeldafwijkingen allergische longreacties, hepatotoxiciteit, lupus erythematosus-achtige reacties, abnormale nierfunctie. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Postbus 184, 2130 AD, Hoofddorp. **Registratienummers:** Tabletten onder RVG 14797 (500 mg) en RVG 105712 (1 g); Granulaat onder RVG 18706 (1 g), RVG 31379 (2 g) en RVG 114015 (4 g), Suspensie voor rectaal gebruik onder RVG 11782, zetpil onder RVG 15064. **Afleverstatus:** UR. **Datum tekst:** mei 2014.

doelmatig voorschrijven sinds de overheveling, met name sinds de start/stopcriteria van kracht zijn. Harrie Kemna, senior beleidsadviseur van de NVZ, constateert dat er ook inkoopvoordelen worden behaald, wat een bijdrage levert aan het beheersbaar houden van de zorgkosten. Daarnaast meent hij dat er een verbetering is opgetreden in de gegevensuitwisseling tussen de eerste en de tweede lijn. "Wel verloopt de medicatieoverdracht tussen ziekenhuis- en stadsapotheek niet overal optimaal." Hij vindt het goed dat VWS een onafhankelijk onderzoek gaat instellen naar de effecten van de overhevelingen.

De werkgroep Overheveling en de wet die de overheveling mogelijk maakte, hadden tot doel "het stimuleren van specialistische zorgpaden rond de behandeling van patiënten met specifieke aandoeningen." In 2012 TNF- α , 2013 (dure) oncolytica en in 2014 fertiliteitshormonen. De overheveling betreft nu al meer dan 800 miljoen euro, exacte cijfers zijn eigenlijk niet voorhanden. De totale omzet van geneesmiddelen in de ziekenhuizen komt hiermee op 1,5 miljard euro.

Ik zag al in 2012, dat de patiënt de dupe zou worden: die moet nu helemaal naar het ziekenhuis voor zijn doosjes pillen. De NVZ en NZA

beloven dat beheersbaar te houden; de werkelijkheid ziet er anders uit. Xeloda®, Remicade®, Humira®, nu ook Thiosix®, ophalen bij het ziekenhuis of – toekomstmuziek – bij het basisziekenhuis (dan hoeven ze iets minder te rijden), parkeergeld betalen... Straks heeft de patiënt drie apothekers: één in het topzorgziekenhuis, één in het basisziekenhuis en één stadsapotheeker. Dit geldt nu de monoclonals en 6TG, volgend jaar vast MTX, budesonide, azathioprine, 6MP en nog veel meer middelen.

Waarom niet alles gewoon halen bij de stadsapotheeker? Dat leg ik u uit: vóór de overheveling van 2012 lag het probleem in de vergoeding, na de overheveling ligt het probleem in het ziekenhuis. Begrijpt u het? U en ik leveren staf, administratie, verpleging in, want we zullen extra moeten bezuinigen om de medicatie die het ziekenhuis moet betalen, te helpen ophoesten. Het is een ordinaire bezuiniging.

De Patiëntenfederatie, de stadsapotheeker, u en ik, moeten de barricade op tegen het nieuwe masterplan van NZA en VWS. De ontschotting van de zorg voor patiënt, apothekers en zorgverleners is een fata morgana geworden.

Chris Mulder

MDL TRANSFERS

Het is stil op transfergebied, met name in het oosten en zuiden van Nederland blijven vacatures lang onvervuld.

Westen

Na twee jaren in Leiden te hebben gewerkt, zal dr. Stijn van Weijenberg naar het Spaarne Gasthuis overstappen. Ook Bart Verwer (VUmc) zal in oktober in het Spaarne Gasthuis werkzaam zijn, op locatie Kennemer Gasthuis met de endoscopie als aandachtsgebied.

Xander Vos (AMC) start in september als 5^{de} MDL-arts in Hoorn, met de hepatologie als aandachtsgebied naast EUS. Anja van Lent (AMC) zal per 1 mei werkzaam zijn als chef de clinique in het OLVG te Amsterdam. Ingrid Schot (LUMC) start per 1 mei als 7^{de} MDL-arts in het IJsselland Ziekenhuis! Met extra aandacht voor de gastro-intestinale oncologie.

Zuiden

Yolande Keulemans heeft het Maastrichts UMC+ verlaten en is op 1 februari jl. begonnen in het nieuwe fusieziekenhuis Atrium Orbis ter vervanging van Burkhard Hamacher. De groep bestaat daarmee uit 10 MDL-artsen en is hiermee bijna op sterkte. Yolande heeft als aandachtsgebieden interventie-endoscopie (EUS/ERCP) en HPB. Bram Schaap (MUMC+) start op 1 september aanstaande als 8^{ste} MDL arts in Den Bosch als opvolger

van Theo van Ditzhuizen. Theo blijft wel scopiëren als pensionado. Gelderop met 2 MDL-artsen heeft nu als 3^{de} scopist een nurse-endoscopist aangetrokken, maar dit neemt niet weg dat men daar zeer dringend behoefte heeft aan 2 MDL-artsen.

Oosten

Philip Bos (UMC Utrecht) zal op 1 mei starten in Ede, als 7^{de} MDL-arts met endoscopie als speerpunt.

Algemeen

Er zijn 463 MDL artsen in Nederland actief, waaronder 21 actieve pensionado's. 433 zijn lid van onze vereniging. Er dreigt wel een ongewenste situatie in sommige ziekenhuizen, waarbij men MDL-artsen in loondienst wil nemen, niet één als *chef de clinique* maar nu zelfs drie bij een maatschap MDL van zes tot acht leden. Dit betekent dat we nu vijf soorten MDL-artsen hebben. MDL-artsen in een maatschap, MDL-artsen in volwaardige loondienst, MDL-artsen in dienst van een maatschap, MDL-artsen als een soort CHIVO in voortgezette opleiding en MDL-artsen in een academische carrière. Er is nu één MDL-maatschap waar men wil overgaan tot de 3^{de} MDL-er in loondienst. Dit beschouw ik als uiterst ongewenst en niet in het belang van een krachtige MDL-gemeenschap.

C.M.

Salofalk® 3g Granu-Stix®

Waarom meer

als 3g voldoet



- ✓ Salofalk® Granu-Stix® voor de inductie van remissie én als onderhoudsbehandeling van colitis ulcerosa.¹
- ✓ Er is circa 80% van de toegediende orale dosis mesalazine beschikbaar in het colon, het sigmoid en het rectum.¹
- ✓ Salofalk® 3g Granu-Stix® significant effectiever dan Salofalk® tabletten in het bereiken van klinische en endoscopische remissie bij actieve distale colitis ulcerosa.²
- ✓ Patiënten geven de voorkeur aan een eenmaal daagse dosering.³



Het resultaat van steeds beter willen worden

FODMAP is hype voorbij

In gerandomiseerde onderzoeken ervaart 37–45% van de patiënten met prikkelbaar darmsyndroom (PDS) een duidelijke vermindering van klachten bij gebruik van het FODMAP-beperkte dieet in vergelijking met een ander dieet. Buiten studieverband heeft 68–87% van de PDS-patiënten een significante klachtenreductie [1-5]. Hoe is dit opmerkelijk grote effect te verklaren?

Wat zijn FODMAPs?

FODMAPs zijn kleine, niet-resorbeerbare fermenteerbare suikers die in grote hoeveelheden in de voeding voorkomen. Van oudsher is bekend dat lactose PDS-klachten kan veroorzaken bij lactase-deficiënte personen. Het is mijns inziens dan ook niet verwonderlijk dat andere vergelijkbare suikers op vermoedelijk identieke wijze PDS-klachten kunnen veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen. Het gaat hierbij om Fermenteerbare Oligosacchariden (korteketensgalactose of -fructose) Disacchariden (lactose) Monosacchariden (fructose) And Polyolen (bijvoorbeeld sorbitol, mannitol). Het onderliggende concept (*figuur 1*) is dat niet-gesorbteerde suikers door osmose water aantrekken, waardoor een drukverhoging in de

dunne darm ontstaat. Aangekomen in het colon fungeren deze suikers als fastfood voor de darmflora. De bij fermentatie vrijkomende gassen kunnen een drukverhoging in het colon veroorzaken en flatulentie. De drukverhoging in dunne darm en colon veroorzaakt vermoedelijk pijnklachten bij PDS patiënten [6,7].

Dieet

Het FODMAP-beperkte dieet is niet erg ingewikkeld voor gemotiveerde patiënten die bereid zijn om hun manier van eten structureel aan te passen. Van onze patiënten geeft 65% aan geen of weinig moeite met het volgen van dit dieet te hebben. De testfase van het dieet bestaat uit een periode van zes tot acht weken waarin alle voedingsmiddelen met een te hoog gehalte aan FODMAPs worden vermeden. Globaal komt dit neer op: geen vloeibare zuivel, geen tarwe, en het vermijden van ongeveer 50% van de soorten groente en fruit. Wel kunnen lactosevrije zuivel, speltbrood, rijst en aardappelen worden genuttigd. Ter ondersteuning zijn handige apps ontwikkeld.

Vooraf, tijdens en na afloop van de test-



Begeleiding patiënt

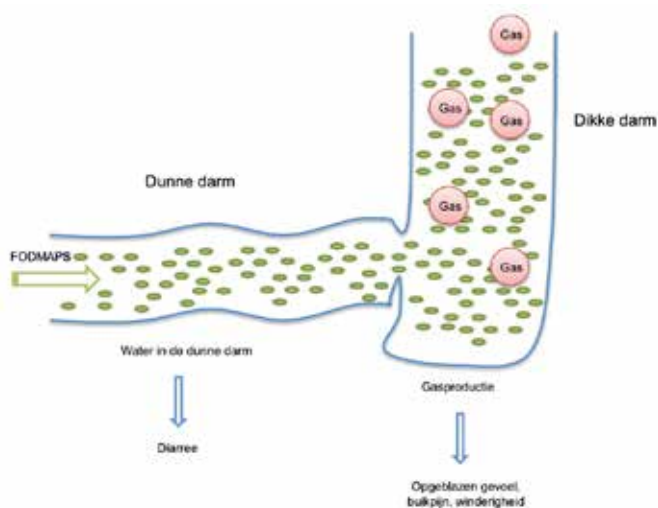
Begeleiding door een diëtist die ervaring heeft met het FODMAP-dieet is belangrijk om de testfase optimaal te laten verlopen.. Ter ondersteuning van patiënt en diëtist hebben we www.fodmapdieet.nl gemaakt evenals een patiëntenfolder.

periode wordt de ernst van de PDS-klachten gescoord met een VAS-score, zodat zo objectief mogelijk kan worden vastgesteld of het dieet bij de patiënt effectief genoeg is om er langdurig mee door te gaan. Indien de klachten substantieel afnemen door het dieet, volgt een gestructureerde herintroductie van de verschillende FODMAPs gedurende een aantal weken, waarna een eenvoudiger dieet overblijft. Een relatief veelvoorkomende bijwerking van dit dieet is obstipatie (FODMAPs laxeren) waardoor het raadzaam is laagdrempelig te starten met inuline/sorbitolvrije psylliumvezels [8]. Of het dieet effectief blijft op de lange termijn, is niet bekend [3]. Ook is onduidelijk of de effecten die deze dieetverandering heeft op de darmflora neutraal, gunstig of ongunstig zullen zijn.

In het Martini Ziekenhuis hebben we 167 PDS-patiënten behandeld met het FODMAP-beperkte dieet. Een significant effect noemen we een VAS-scoreddaling >2 punten (schaal 0–10). 25% stopte tijdens de testfase. Bij de patiënten die de testfase volledig doorliepen, was de effectiviteit 81% (ITT: 60%). Deze patiënten zijn blij dat ze door dit dieet weer regie krijgen over hun klachten en leven.

Laurens A. van der Waaij
MDL-arts, Martini Ziekenhuis Groningen

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de referenties bij MAGMA 1-2015.



Figuur 1

Niet-gesorbteerde FODMAPs trekken door osmose extra water aan in de dunne en dikke darm.

Er ontstaan gassen doordat de darmflora de FODMAPs fermenteert.

OPLEIDINGSETALAGE:

Stage over de grens

Met gebruikmaking van de zogenaamde opleidingsetalage is het voor de huidige AIOS mogelijk een stage te volgen buiten het eigen opleidingsziekenhuis en/of opleidingsregio. Een dergelijke stage mag ook worden gevolgd in een buitenlands centrum. Wij spraken twee AIOS MDL die kozen voor een buitenlands avontuur.

Bart Takkenberg (AIOS MDL in het AMC) regelde zijn levertransplantatiestage in Hannover. Lieke Hol (AIOS MDL in het EMC) volgde een oncologie-stage in Toronto. Waarom zo ver weg? Lieke: “Ik wilde ervaring opdoen met GE-oncologie en ook al starten met het leren van EUS. Bovendien wilde ik mijn Engels verbeteren en kennismaken met een gezondheidszorgsysteem buiten Nederland.”

Bart: “Vanwege mijn keuze voor het aandachtsgebied leverziekten moest ik een stage levertransplantatie volgen en deze wordt in het AMC niet aangeboden. Ik geloof in diversiteit en vind dat je veel van andere culturen kunt leren. Bovendien zijn mijn drie kinderen nu nog jong; voor een buitenlands avontuur was dit daarom hét moment.”

Toestemming

Barts contact met de hepatologiegroep in Hannover stamde uit zijn promotietijd. Na

de goedkeuring van zijn opleider in het AMC was met de Duitse collegae alles snel geregeld. Wel was hij anderhalf jaar tot twee jaar daarvóór al begonnen een en ander in gang te zetten met de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten en het Concilium NVMDL.

Het regelen van haar klinische stage buiten Europa kostte ook Lieke veel tijd. “In totaal moet je hiervoor zes maanden tot een jaar rekenen. Met name toestemming krijgen van het College of Surgeons and Physicians of Ontario (CPSO) om klinisch te mogen werken en het verkrijgen van een werkvisum via de ambassade duurde allebei behoorlijk lang. Ik hoefde vooraf geen theorie-examen te doen, wel had ik een proeftijd van twee weken. Na die twee weken werd mijn stage pas definitief gehonoreerd.”

Aan de slag

Bart: “De eerste maand heb ik me volledig gestort op de abdominale echografie. Vanaf de tweede maand zag ik ’s morgens patiën-

ten op de transplantatiepolikliniek, die dan ’s middags bij mij terugkeerden voor een echo. Het was een enorm diverse stage en ik heb dan ook heel veel geleerd. Mijn collega’s reageerden na afloop positief. Nu is een AIOS-collega voor een jaar naar Londen waar zij een ERCP-stage volgt. Ik hoop dat ik met mijn gang naar Duitsland meer mensen over de streep krijg om een tijdje naar het buitenland te gaan.”

Ook Lieke legde zelf het eerste contact met het Sunnybrook Health Center / Odette Cancer Centre in Toronto Canada. Uiteindelijk is het gelukt om samen met de opleider aldaar een oncologiestage samen te stellen. “Deze stage bestond nog niet. De opleider heeft een GE-oncoloog gezocht, bij wie ik twee dagdelen poli kon doen. En bij één van haar collega’s kon ik twee dagdelen per week terecht voor EUS. Verder deed ik nog twee à drie dagdelen spoedscopieën, algemene MDL-poli en -kliniek. Ook draaide ik mee in het onderwijsrooster voor de jongere AIOS. De resterende één à twee dagen had ik tijd voor onderzoek in samenwerking met een onderzoeksgroep aldaar. Tijdens mijn stage draaide ik één weekend en één avonddienst per maand dienst voor de MDL. Deze diensten zijn net als in het EMC bereikbaarheidsdiensten.”

Meerwaarde

Wat is de meerwaarde van een buitenlandse stage? Bart: “De grootste ervaring was natuurlijk het uitoefenen van je beroep in een ander land. Het was boeiend om de verschillende manieren van (be)handelen te onderscheiden. Het maakt weer even duidelijke



Bart Takkenberg: “De gezondheidszorg in Nederland is zo slecht nog niet.”



Lieke Hol: “Ik heb kunnen starten met EUS, precies wat ik wilde.”

lijk dat ook een andere aanpak tot hetzelfde resultaat kan leiden. Ook ben ik erachter gekomen dat de gezondheidszorg in Nederland niet zo slecht is. Mensen klagen graag en veel, maar we hebben het in Nederland toch goed voor elkaar. Vooral het verschil in klasse (privaat en ziekenfonds) dat in Duitsland nog bestaat, was voor mij moeilijk te accepteren. Kortom, de stage was een echte *eye opener* en over het geheel genomen een groot succes. Uiteraard heb ik aan de stage veel nieuwe contacten overgehouden. In maart ga ik dan ook een paar dagen terug.”

Lieke kijkt eveneens positief terug op haar ervaringen in Toronto. “Deze stage had voor mij zeker meerwaarde. Het opleidingsteam in Toronto was erg enthousiast en ik werd overal bij betrokken. Verder is het gezondheidszorgsysteem heel anders georganiseerd dan in Nederland. Met name in de oncologie wordt in de palliatieve setting veel langer doorbehandeld. Ook heeft de patiënt en/of familie veel meer invloed op de keuze voor een bepaald onderzoek of behandeling. Zo heb ik, op dringend verzoek van de familie, een colonoscopie uitgevoerd bij een demente patiënt van 102 jaar oud met rectaal bloedverlies. Daarnaast is er veel aandacht voor onderwijs binnen de opleiding. Alle patiënten worden uitgebreid voor- en nabesproken met het superviserend staf lid. Hierdoor is er veel één-op-één onderwijs. Ook wordt er dagelijks onderwijs gegeven door een staf lid, fellows of resident.”

Voorwaarden

Om een buitenlandse stage te regelen, moet worden voldaan aan een aantal voorwaarden. Deze zijn neergelegd in de *Richtlijn van het Concilium MDL voor de verkrijging van een positief advies aan de RGS (voorheen MSRC) voor een buitenlandse stage binnen de opleiding tot MDL-arts*.

Beiden moesten bovendien toestemming hebben van verschillende ‘landspecifieke’ instanties en daarvoor een flinke verzameling aan documenten overleggen.

Tot slot

We vroegen uiteraard naar ‘verbeterpunten’. Bart: “Mijn grootste punt van kritiek is

dat er geen enkele instantie is waar je kunt aankloppen om een deel van de stage te kunnen financieren. Een buitenlandstage kost niet alleen veel voorbereidingstijd, maar ook extra geld. Ik zou dan ook willen pleiten voor een klein fonds binnen de NVGE of NVMDL waaruit een AIOS een kleine bijdrage kan krijgen.”

Bart benadrukt dat zijn stage uiteindelijk alle investeringen meer dan waard is geweest. “AIOS die mijn voorbeeld willen volgen, kunnen altijd bij mij terecht voor hulp en/of tips.”

Lieke bevestigt: “Er zijn weinig tot geen fondsen die een klinische stage financieren. Ik heb alleen van het Trustfonds (fonds van de Erasmus Universiteit) een financiële bij-

drage gekregen. Daarnaast is er weinig informatie te vinden over het regelen van een stage in het buitenland. Hierdoor moet je alles zelf uitvinden. Het zou goed zijn om ervaringen van AIOS, ook buiten de MDL, te delen. Daarom: neem gerust contact op indien je ook een stage wilt gaan doen buiten Nederland!

Bart Opsteeg en Henk-Marijn de Jonge,
AIOS MDL

Op www.mdl.nl/MAGMA vind je de Richtlijn alsmede het documentenoverzicht van Lieke (Canada) en Bart (Duitsland).

ENDOSCOPIE

Kennis en ervaring resectietechnieken aanzienlijk verbeterd

De meesten van ons zijn opgeleid vóór het tijdperk van de geavanceerde endoscopische resectietechnieken (EMR en ESD). De kennis over en ervaring met dergelijke technieken is in de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd. Met name door de invoering van het bevolkingsonderzoek worden inmiddels hoge kwaliteits- en veiligheidseisen gesteld. Het is dan ook tijd voor standaardisatie en systematische training. Temeer daar er over de leercurve, de procedure- en uitkomstgerelateerde indicatoren evenals het risico op complicaties nog weinig bekend is.

Met de introductie van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker in Nederland kunnen op termijn jaarlijks naar schatting 2400 levens worden gered. De kwaliteit en effectiviteit van coloscopie dienen dan ook optimaal te zijn. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat coloscopie minder effectief is in de preventie van darmkanker in het proximale versus het distale colon (56% vs 84% reductie in de incidentie van darmkanker) [1]. De meer-

derheid van de *postcolonoscopie colorectale carcinomen* (PCCRC) – ‘de nachtmerrie van de endoscopist’ – kunnen echter worden voorkómen.

Kwaliteitsindicatoren

Dit begint met het monitoren van de kwaliteitsindicatoren. Zo worden in het kader van het landelijke bevolkingsonderzoek

Lees verder op pagina 17.

NIEUW

FERRING
PHARMACEUTICALS

Lokaal werkend corticosteroid bij
milde tot matige actieve colitis ulcerosa

CORTIMENT®

KRACHT VAN CORTICOSTEROÏD LAGE SYSTEMISCHE BELASTING

**SIMPELWEG
KUNNEN
GENIETEN**



Cortiment®MMX®

Kracht met gewenst veiligheidsprofiel

Verkorte samenvatting van de productkenmerken

Naam van het geneesmiddel: Cortiment 9 mg. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: Een tablet bevat 9 mg budesonide. Farmaceutische vorm: tabletten met verlengde afgifte. Therapeutische indicaties: Inductie van remissie bij lichte tot matig ernstige actieve colitis ulcerosa). Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Cortiment bevat o.a. sojaolie. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met een infectie, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom of cataract, of wanneer diabetes of glaucoom in de familie voorkomt, of met een andere aandoening waarbij het gebruik van glucocorticoiden ongewenste effecten kan hebben. Het overstappen vanaf een andere steroïdenbehandeling kan resulteren in symptomen die samenhangen met veranderingen in de systemische steroïdenwaarden zoals: allergieën, goedaardige intracraniale hypertensie. Het verlagen van de dosis systemische steroïde moet in dat geval met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden. Door suppressie van de ontstekingsreactie en het immuunsysteem neemt de vatbaarheid voor en de ernst van infecties toe. De klinische presentatie kan atypisch zijn, en ernstige infecties, zoals sepsis en tuberculose, kunnen worden gemaskeerd, waardoor ze een vergevorderd stadium kunnen bereiken voordat ze worden herkend. Als patiënten zijn geïnfecteerd of wanneer verdenking op infectie bestaat, overweeg dan om de behandeling met glucocorticoiden te verminderen of te staken. Glucocorticoiden kunnen suppressie van de HPA-as veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten een operatie of andere stressvolle situaties ondergaan, wordt aanvullende behandeling met systemische glucocorticoiden aanbevolen. Een verminderde leverfunctie kan invloed hebben op de eliminatie van glucocorticoiden. Het risico van systemische bijwerkingen neemt toe bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bijv. levercirrose). Wanneer de behandeling wordt gestaakt kan het nuttig zijn om de dosis geleidelijk aan te verlagen. Bijzondere zorg is noodzakelijk wanneer het gebruik van systemische corticosteroiden wordt overwogen bij patiënten met bestaande of eerdere ernstige affectiviteitsstoornissen of wanneer deze voorkomen bij familieleden in de eerste graad. Er kunnen systemische effecten van steroïden optreden, met name wanneer deze worden voorgeschreven in hoge doses of gedurende langere tijd. De Cortiment tabletten bevatten lactosemonohydraat en mogen daarom niet worden ingenomen door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie. Wees voorzichtig met gelijktijdig gebruik van Cortiment met ketoconazol of met grote hoeveelheden grapefruitsap. Omdat bekend is dat corticosteroiden een immunologisch effect hebben, is het waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van Cortiment tabletten de immuunreactie op vaccins vermindert. Bijwerkingen: vaak komt voor: misselijkheid, pijn in de boven-buik, hoofdpijn, slaperigheid, stemmingswijziging, daling cortisolwaarde in bloed, influenza, virusinfectie van de bovenste luchtwegen. Registratiehouder: Ferring B.V., Polarisavenue 130, 2132 JX, Hoofddorp. Afleverstatus: U.R. Datum tekst: september 2013

naar darmkanker de adenoomdetectie, poliepverwijdering en de incidentie van intervalcarcinomen gemonitord met als doel verbeterpunten te identificeren. Hoe kunnen deze indicatoren helder en duidelijk aan patiënten worden uitgelegd? Dit kan door een vertaalslag te maken naar voor de patiënt begrijpelijke informatie. Bijvoorbeeld: een adenoomdetectie kleiner dan 20% is geassocieerd met een ruim tien maal verhoogd risico op PCCRC [2]. Een hoog percentage poliepectomieën is geassocieerd met verlaagd risico op PCCRC [3].

Incomplete verwijdering

Ondanks verbetering in de kwaliteit van endoscopen en training over de afgelopen jaren is de prevalentie van PCCRC in Nederland niet significant afgenomen. Zo kan in ongeveer 2 op 1000 coloscopieën een coloncarcinoom ontstaan na een negatieve colonoscopie [4].

Een aantal onderzoekers heeft getracht om door middel van een algoritme de mogelijke oorzaken te bepalen van deze PCCRCs. Incompleet verwijderde poliepen bleken verantwoordelijk te zijn voor 19% tot 50% van de PCCRCs. In een Nederlands cohort waren incompleet verwijderde poliepen in circa 9% de oorzaak van PCCRCs [4]. Het gaat met name om de resectie van grote vlakke en sessiele poliepen. Dat vereist specifieke training. Een Amerikaanse studie heeft aangetoond dat ongeveer 10% van de grote sessiele poliepen niet volledig verwijderd zijn, waarbij het in het bijzonder gaat om de sessiele *serrated* poliepen [5].

Mijlpalen

We willen daarom hier een aantal mijlpalen formuleren bij de implementatie van endoscopische resectietechnieken in de MDL-praktijk.

- Protocolering van dergelijke behandelingen wat betreft indicaties, instrumentarium en materialen, stappen in de technische uitvoering en kwaliteitsindicatoren is van cruciaal belang. Er is behoefte aan evidence-based richtlijnen hieromtrent.
- Endoscopische resectievaardigheden die

nen te worden beschouwd als een competentie. Certificering kan worden aangeboden tijdens de opleiding. Theoretische kennis kan snel en efficiënt worden vergaard met behulp van video's, atlassen en e-learnings. Daarnaast: hands-on trainingen (met experts) en zelftraining. Het aanleren van endoscopische resectietechnieken als duo wordt aanbevolen.

- Training in macroscopische beoordeling van colorectale poliepen door middel van chromo-endoscopie verdient extra aandacht. Een dergelijke training kan helpen om endoscopische resectabiliteit te voorspellen. Hiermee kan de meest geschikte behandelstrategie worden bepaald: EMR, ESD of chirurgische resectie. Een dergelijke inschatting kan richtinggevend zijn voor de logistiek van zorg en opleiding (zoals behoefte aan gecertificeerde specialisten, trainingscentra, et cetera).
- Hoge kwaliteit van onze fotodocumentatie is van groot belang. Het is een kwaliteitsindicator van de procedure en is daarnaast ook nuttig om de communica-

tie met onze patiënten te optimaliseren, voor opleidingsdoelen, bespreking van potentiële complicaties en voor eventuele juridische aspecten.

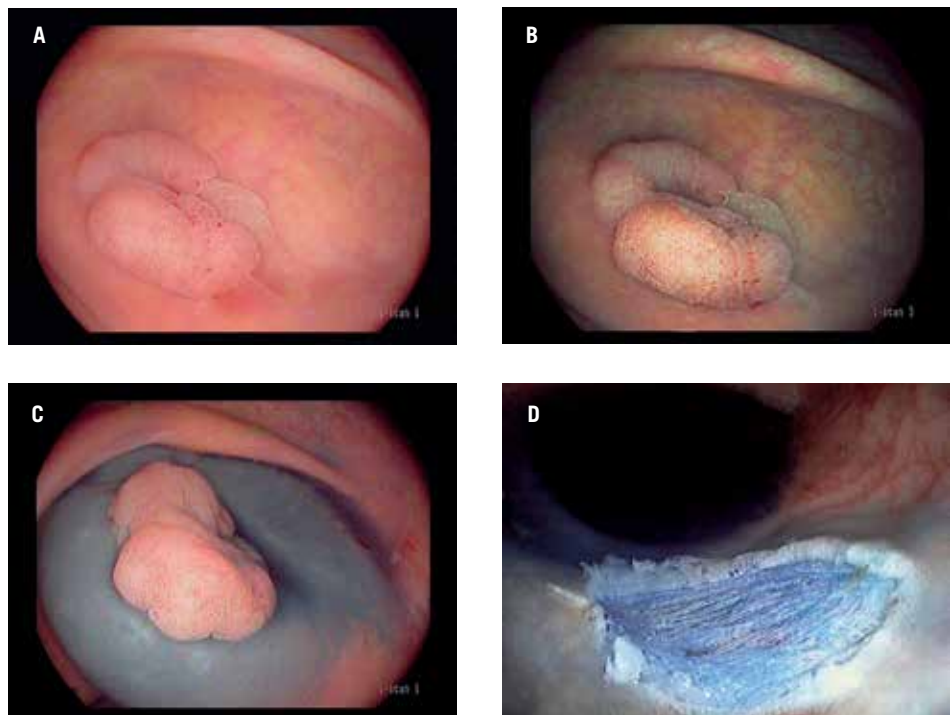
- Wederom uitvoerige registratie van complicaties bij poliepectomieën. Leeftijd van de patiënt, co-morbiditeit en co-medicatie dan wel de ervaring van de endoscopist (aantal procedures) dienen te worden geregistreerd.

Samenvattend

Het opbouwen van expertise vereist een hoog volume aan procedures én veel geduld. Zoals de legendarische samurai Musashi Miyamoto (1584–1645) ooit zei: “Eén stap tegelijkertijd.”

Silvia Sanduleanu, Rogier de Ridder, Ad Masclee
MDL-ziekten MUMC+, Maastricht

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de referenties bij MAGMA 1-2015.



Figuur A t/m D: Endoscopische mucosale resectie (inject & cut technique) (A-B): macroscopische beoordeling; (C): submucosale injectie; (D) resectie.

MSD's Infliximab is uit patent REMICADE® blijft

Wereldwijd
**MEER DAN
2 MILJOEN**
patiënten
behandeld¹

READY to USE

Vergroten van de kwaliteit en efficiëntie van de bereiding van REMICADE® door op basis van het gewicht van de patiënt het exacte aantal mg te bestellen dat kant en klaar wordt aangeleverd in een op naam gestelde en gebarcodeerde infuuszak.

TNFCARE
INFUSIEZORG

Infusiezorg voor patiënten die REMICADE® (infiximab) toegediend krijgen verder verbeteren.

REMICADE@HOME

Thuisoediening; een patiëntgerichte en efficiënte oplossing.

Lopende onderzoeken met Remicade in Nederland

- TAILORIX: studie naar behandeloptimalisatie (o.a. o.b.v. spiegels) van Remicade bij Crohn (clinicaltrials.gov: NCT01442025)
- Anti-TNF biomarkers: studie naar voorspellende waarde van biomarkers voor effectiviteit van Remicade bij volwassenen en kinderen met IBD (clinicaltrials.gov: NCT01971970)
- Economische sub-analyse van EASIC (retrospectief): studie naar economische waarde van Remicade bij ziekte van Bechterew (clinicaltrials.gov: NCT00237419)

In bijna alle Europese landen loopt momenteel ook QUO-VADIS: een MSD studie naar het effect van Remicade en Simponi op AS patiënten specifiek gericht op QoL en patiënt selectie.

Remicade (infiximab) is een geregistreerd handelsmerk van Janssen Biologics B.V. Voor meer productinformatie zie verkorte SPC elders in dit blad. Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens REMICADE voor te schrijven.

¹PSUR 29, August 2014 data op aanvraag beschikbaar bij MSD B.V., Haarlem.



Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 0800-9999000
e-mail: medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl

 **Remicade**
(infiximab)

NEDERLANDSE DONORFECESBANK

FMT faciliteren en standaardiseren voor veilige en doelmatige toepassing

Met donorfeces-infusie of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) kan een verstoorde darmflora worden hersteld. Dit werd in een vereenvoudigde vorm 1700 jaar geleden al beschreven in een boek over de traditionele Chinese geneeskunde door Hong Ge, waarin de suspensie van donorfeces *yellow soup* werd genoemd. Duitse soldaten zagen in Afrika tijdens de Tweede Wereldoorlog dat bedoeïenen kamelenpoep gebruikten als behandeling van dysenterie [1].

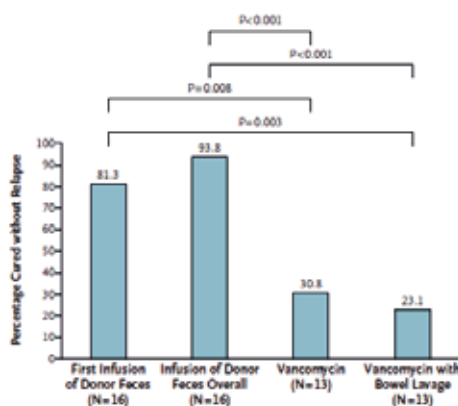
In de moderne medische literatuur is de behandeling met donorfeces voor het eerst in 1958 beschreven door de Amerikaanse chirurg Eiseman, die vier patiënten met ernstige antibiotica-geïnduceerde colitis succesvol behandelde met clysmas bestaande uit een opgeloste suspensie van donorfeces [2]. In de decennia hierna verscheen slechts een handvol publicaties over dit onderwerp. Pas toen de incidentie van *Clostridium difficile*-infecties (CDI) tien jaar geleden sterk steeg (zie elders in deze *MAGMA*) kwam deze behandeling in de belangstelling als laatste redmiddel voor patiënten met lang bestaande, recidiverende en antibioticaresistente CDI. De ongebruikelijke aard van deze behandeling en het ontbreken van een gerandomiseerde studie stonden brede acceptatie in de weg.

RCT

In 2008 werd daarom met behulp van ZonMw vanuit het AMC de FECAL-trial geïnitieerd waarin patiënten met recidiverende CDI werden gerandomiseerd voor behandeling met FMT of vancomycine oraal. De resultaten van deze studie werden uiteindelijk in 2013 in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerd en lieten zien dat donorfeces-infusie (FMT) 94% van de patiënten genees, terwijl 69% van de patiën-

ten na vancomycine weer recidiveerde (figuur 1). De titel van het begeleidende *editorial* van Colleen Kelly luidde: *An old therapy comes of Age*. Voor het eerst werd aangetoond, dat een strategie die zich richt op het beïnvloeden van microbiota patiënten kan genezen [4].

Figuur 1. Resultaten FECAL-trial.



Protocol

Inmiddels zijn de resultaten van de studie in de richtlijnen opgenomen. Steeds meer *case series* bevestigen dat FMT ~90% van de patiënten met recidiverende CDI geneest. Hoe de donorfeces wordt toegediend, lijkt niet veel uit te maken. In de Verenigde Staten meestal via een colonoscoop in het

gehele colon, in Nederland bij voorkeur via een nasoduodenale sonde. Patiënten worden over het algemeen voorbehandeld met vancomycine oraal gedurende ten minste vier dagen; dit lijkt ook vanwege logistieke argumenten voor de hand liggend (FMT is niet in één dag geregeld). In de FECAL-trial ondergingen patiënten voorafgaand aan donorfeces-infusie een darmlavage. Het is niet bekend of dit de effectiviteit vergroot; er zijn in ieder geval ook *series* met patiënten beschreven die succesvol werden behandeld met FMT zonder voorafgaande darmlavage.

Aanvankelijk werd verse donorfeces gebruikt, inmiddels blijkt dat ingevroren donorfeces ook effectief is [5]. En mogelijk kan dit dan ook nog in capsules worden verpakt, waardoor de toediening nog minder belastend wordt [6].

Donoren kunnen gezonde familieleden of gezonde vrijwilligers zijn die met een vragenlijst (zoals ook bij de bloedbank gebruikelijk) worden gescreend. Aanvullend wordt middels bloed- en fecesonderzoek dragerschap van potentieel overdraagbare aandoeningen uitgesloten.

FMT in Nederland

Er is momenteel in Nederland geen registratie van patiënten die worden behandeld met donorfeces-infusie, maar volgens een voorzichtige schatting worden <30 patiënten per jaar met FMT behandeld, terwijl >200 patiënten per jaar daarvoor in aanmerking zouden komen. Het belangrijkste obstakel is de beschikbaarheid van donorfeces. Het zorgvuldig screenen van een donor is essentieel voor veilige toepassing

Lees verder op pagina 21.

Robuuste bescherming tegen recidiverende episodes van hepatische encefalopathie¹



Dagelijkse behandeling met XIFAXAN® 550 geeft in vergelijking met de huidige standaardtherapie* de volgende significante voordelen:

- 58% relatieve risicoreductie op doorbraakepisodes van HE ($p < 0,001$)¹
- 50% relatieve risicoreductie op ziekenhuisopnames door HE ($p = 0,01$)¹
- verbetert de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met recidiverende HE ($P = 0,0093$)²



Xifaxan®550
Rifaximine- α

van FMT. Dit is arbeidsintensief, is niet binnen één week gedaan en leidt tot problemen rond de vergoeding van de vele testen die de (gezonde) donor moet ondergaan. In tegenstelling tot bij orgaantransplantaties, waarbij de donorkosten zijn begrepen in de beraamde transplantatiekosten, worden de kosten van de donorscreening nu in rekening gebracht bij de donor. Daarnaast is de werklust van het voorbereiden van de transplantatie aanzienlijk, met het voorlichten van zowel donor als patiënt en het uitvoeren van de procedure. Ten slotte leidt onbekendheid met het protocol bij veel behandelaren tot de begrijpelijke keuze voor een herhaalde behandelingspoging met antibiotica, waarmee de kans op respons na herhaalde recidieven rond de 30% ligt.

Nederlandse Donor Feces Bank

Om de implementatie van FMT te faciliteren, wordt in Nederland een landelijke donorfecesbank opgezet, naar analogie van het Amerikaanse Openbiome. Een groep donoren zal worden geselecteerd en regelmatig surveillanceonderzoek ondergaan. Feces van deze donoren wordt verwerkt en klaar voor gebruik ingevroren. MDL-artsen of internisten/infectiologen die een patiënt met recidiverende CDI met FMT willen behandelen, kunnen daarvoor overleggen met één van de artsen in de *Werkgroep Nederlandse Donor Feces Bank*. Indien FMT is geïndiceerd, worden de voorbehandeling en planning samen doorgenomen. De patiënt krijgt op de dag van infusie in het eigen ziekenhuis een duodenumsonde en kan ook de per koerier verstuurd kant-en-klare oplossing van donorfeces in het eigen ziekenhuis krijgen toegediend.

Voordeel van het centraliseren van de donorscreening is dat dit doelmatig gebeurt, want de kosten voor het screenen van een donor worden over meerdere patiënten verdeeld. Ook wordt een gestandaardiseerd protocol gehanteerd, waardoor dit zal leiden tot een veilige toepassing van FMT. Van alle donoren zullen fecessamples

worden bewaard, en bij eventuele *adverse events* kan dit ook voor verder onderzoek naar de oorzaak worden gebruikt. Ten slotte geeft het centraal uitgeven van donorfeces de mogelijkheid om onderzoek te doen waarmee het protocol kan worden geoptimaliseerd.

Josbert Keller (MC Haaglanden)
Els van Nood (Havenziekenhuis)

Referenties

1. Van Nood. Proefschrift *Fecal Microbiota Transplantation; clinical and experimental studies*. Universiteit van Amsterdam 2015.
2. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44(5):854–859.

Lees verder op pagina 22.

Behandeling van recidiverende en ernstige Clostridium difficile-infectie (CDI)¹

Een eerste recidief CDI wordt behandeld met vancomycine 4 dd 125-250 mg. Bij een tweede recidief kan een afbouwschema van vancomycine worden overwogen. Bewijs voor de effectiviteit van de gangbare langdurige afbouwschema's is zeer beperkt; in de Amerikaanse richtlijn wordt daarom tussen de regels door een gemodificeerd en niet eerder gepubliceerd afbouwschema genoemd van 10 doseringen vancomycine 125 mg (oraal), die elke drie dagen worden ingenomen. Een alternatief voor vancomycine bij patiënten met een tweede recidief is fidaxomicine, dat mogelijk effectiever is bij recidiverende CDI. Bij een derde recidief dient FMT te worden overwogen.

Bij een selecte groep patiënten met specifieke co-morbiditeit kan worden overwogen om fidaxomicine bij een eerste recidief en FMT al bij een tweede recidief in te zetten. In aanmerking komen patiënten met een hoger risico op verdere recidieven, zoals patiënten die langdurig zijn opgenomen, patiënten die dialyseren of revalideren, en patiënten bij wie een andere behandeling, bijvoorbeeld chemotherapie of revalidatie na een CVA, in het gedrang komt door een aanhoudende CDI.

Bij ernstige therapieresistente colitis door CDI lijkt FMT ook veilig, al is de ervaring hiermee zeer beperkt.

¹: JJ Keller and EJ Kuijpers. Treatment of Recurrent and Severe Clostridium Difficile Infection. *Annual Review Medicine* 2015, Volume 66, Page 373–386.

Figuur 2. Behandeling van (terugkerende en hardnekkige) *Clostridium difficile*-infecties.

Recurrence of CDI	Not a high-need patient	High-need patient ^a
First recurrence	Vancomycin	Consider fidaxomicin
Second recurrence	Vancomycin tapering or pulsed schedule ^b or fidaxomicin	Consider FMT
More than two recurrences	Consider FMT	

Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, fecal microbiota transplantation.

^aHigh-need patients include (but are not limited to) those undergoing dialysis, chemotherapy, a prolonged immune-compromised state, Intensive Care Unit admission, prolonged hospitalization, recent stem cell transplantation, recent abdominal surgery, or recent cerebrovascular accident. Patients in long-term care facilities are also treated as high-need patients.

^bAn example of a modified pulsed vancomycin schedule was suggested in the US guidelines: vancomycin 125 mg/day every 3 days for ten doses (45).

Vervolg van pagina 21.

3. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368(5):407–15.
4. Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013;368(5):474–475.
5. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. 2014. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin. Infect. Dis.* 58(11):1515–22.
6. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312(17):1772–8.
7. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Speelman P, Keller JJ. Fecal Microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30:34–39.
8. Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol* 2012; 143:913–6.
9. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1:164.



De Werkgroep Nederlandse Donor Feces Bank (van links naar rechts): infectioloog Bram Goorhuis (AMC Amsterdam), microbioloog Ed Kuijper (LUMC), MDL-arts Josbert Keller (MC Haaglanden), professor Willem de Vos, epidemioloog (Wageningen University), Marcel Dijkgraaf (AMC Amsterdam) en Jos Seegers (Wageningen University) plus de infectiologen Els van Nood (Havenziekenhuis Rotterdam) en Martijn Bauer (LUMC) (beiden niet op de foto).

FMT voor andere indicaties?

Bij een groot aantal aandoeningen is de microbiota van de darm veranderden opzichte van gezonde controlepersonen. Vaak lijkt dit een gevolg en niet een oorzaak van de ziekte, zoals dat bij *Clostridium difficile*-infectie (CDI) wel het geval is. Een therapie gericht op het beïnvloeden van de microbiota zoals FMT zal dus slechts bij een klein deel van deze aandoeningen een effect hebben [7].

Interessant is de observatie dat FMT de insulineresistentie verminderde bij patiënten met overgewicht en gestoorde glucoseregulatie, een effect op klinische parameters werd echter niet gezien [8]. Het is moeilijk voorstelbaar dat FMT een plaats krijgt bij de (chronische) behandeling van het metabool syndroom, maar mogelijk dat gerichte therapie met een selectie van bacteriën het beloop van de ziekte kan beïnvloeden.

Ook bij patiënten met IBD is de microbiota verstoord, en er is veel aandacht voor nieuwe (experimentele) behandelstrategieën gericht op herstel van de microbiota. De huidige probiotica zijn niet effectief, maar de eerste publicaties over behandeling met FMT waren veelbelovend [9]. Dit heeft geleid tot een groot aantal studies dat wereldwijd is geïnitieerd, waarin het effect van FMT bij patiënten met IBD wordt onderzocht. Ook in Nederland is onder leiding van Cyriel Ponsioen in het AMC een gerandomiseerde studie verricht bij patiënten met colitis ulcerosa (de TURN-trial, zie pag. 23 van deze *MAGMA*).

Voorlopig dient FMT voor patiënten met andere aandoeningen dan CDI als een strikt experimentele benadering te worden beschouwd.

Fecale Microbiota Transplantatie voor inflammatoire darmziekten

In 1989 verscheen in *The Lancet* een *case report* van een zekere Justin Bennet die een wonderbaarlijk gunstige respons op fecale microbiota-transplantatie (FMT) had, nadat hij – al jaren lijdende aan colitis ulcerosa (CU) – zichzelf had behandeld met clysmas met ontlasting van een gezonde donor [1]. Sindsdien zijn er zo'n 120 gevallen in de literatuur genoemd. Dit betreft voornamelijk CU, met Crohn is slechts (teleurstellende) ervaring in een handvol patiënten. De enige tot nu toe gepubliceerde prospectieve studies betreffen vier kleine pilots, twee in volwassenen met CU en twee in kinderen met respectievelijk CU en Crohn, [2,3] [4,5]. De twee series uit Oostenrijk met een handvol volwassenen waren negatief, maar beide pediatrie pilots toonden een gunstig effect van FMT op korte termijn. Het veld is momenteel heel erg in beweging en op www.clinicaltrials.gov is dan ook een twintigtal studies, deels gerandomiseerd, in volwassenen en kinderen te vinden. Opvallend is dat bij aantal patiënten met actieve ziekte koorts en een verhoogd CRP werd waargenomen na infusie van donor feces [2].

Immuunrespons en een verstoorde microbiota bij IBD

Het idee achter het mechanisme van FMT is, dat de oorzaak van IBD gelegen is in een ongebreidelde immuunrespons in een genetisch gepredisponerde gastheer tegen zijn of haar eigen microbiota. Aanwijzingen dat de microbiota bij Crohn en colitis ulcerosa een rol speelt in de pathofysiologie, zijn talrijk. Het is bekend dat *germ-free* laboratoriummuizen geen experimentele colitis ontwikkelen en een ileostoma helpt tegen activiteit van Crohn'se colitis. Dat er dysbiose bestaat bij IBD, is ook vast-

gesteld. Zowel Crohn- als CU-patiënten hebben een verlaagde diversiteit van hun microbiota en ook de samenstelling is anders. Er zijn minder *Firmicutes* en meer *Proteobacteria*. Speciale aandacht gaat uit naar *Faecalibacterium prausnitzii*, die tot het phylum *Firmicutes* behoort. In meerdere observationele studies is vastgesteld dat een tekort aan *Faecalibacterium prausnitzii* samengaat met kans op *relapse* zowel bij Crohn als bij CU [6]. De hamvraag blijft natuurlijk: is het de kip of het ei? Is de dysbiose oorzaak of gevolg van inflammatie?

TURN-trial

De enige manier om dit uit te vinden, is door een gerandomiseerde trial uit te voeren. In het AMC hebben we de afgelopen drie jaar de TURN-trial verricht: 'Transplantation of feces for Ulcerative colitis; Returning Nature's homeostasis'. 48 patiënten zijn 1:1 gerandomiseerd voor twee maal FMT via nasoduodenale sonde van een gezonde donor of eigen feces als placebo. De primaire uitkomstmaat is klinische remissie gedefinieerd als een SCCAI ≤ 2 en een verbetering van de endoscopische Mayo-score op drie maanden. De klinische resultaten alsook translationele bevindingen zullen zeer binnenkort beschikbaar komen. De microbiotabevindingen zijn minstens zo belangrijk als de klinische resultaten, aangezien deze gekoppeld aan de klinische respons wellicht meer inzicht verschaffen in de rol van de microbiota bij de exacerbatie en respons op behandeling. Indien de resultaten van gerandomiseerde trials bevestigen dat FMT effectief is bij (een deel van de) patiënten met IBD, moet wel worden opgemerkt dat transplantatie van gefiltreerde en gehomogeniseerde donorfeces voor veel patiënten geen aan-

trekkelijk idee is. De behandeling is nogal een gedoe en niet goedkoop, vooral vanwege de screening van donoren op potentieel overdraagbare aandoeningen. Als dit een levensvatbare behandelmodaliteit voor IBD wordt, dan zal het moeten evolueren naar zoiets als gevriesdroogde suspensies van bepaalde gunstige bacteriën, die per capsule kunnen worden ingenomen. Zover is het nog niet, maar voor nu geldt dat FMT voor IBD een boeiende ontwikkeling is in een zich snel ontwikkelend veld.

Cyriel Ponsioen

MDL-arts, AMC Amsterdam

Referenties

1. Bennet J, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *The Lancet* 1989; Jan;333(8630):164.
2. Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2013; Sep 24;108(10):1620–30.
3. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal Microbial Transplant Effect on Clinical Outcomes and Fecal Microbiome in Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; Mar;21(3):556–63.
4. Kump PK, Gröchenig H-P, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, et al. Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis.

Lees verder op pagina 25.

*Nieuw Entyvio: de eerste en enige darmselectieve biological voor patiënten met colitis ulcerosa (UC) of de ziekte van Crohn (CD)*¹*

BEHANDEL MET PRECISIE



De eerste en enige darmselectieve biological¹

- Duurzame remissie^{1,2,3}
- Meer dan 3.300 patiënten gevolgd op Entyvio^{1,4}
- Doelgericht werkingsmechanisme: integrine-antagonist¹
- Eén dosis van 300 mg (=1 flacon) per infusie voor iedere patiënt ^{*,1}

* Volwassen patiënten met matig tot ernstige UC of CD die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een TNF α -antagonist

Voor de verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave.

Referenties:

1. Entyvio Samenvatting van de Productkenmerken. Takeda Pharma A/S. Mei 2014.
2. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21
4. Entyvio Prescribing Information. Takeda Pharma. 2014.



© Takeda Nederland bv, Hoofddorp. A-14-5445. Aug 2014

 **Entyvio**[®]
vedolizumab

Referentielaboratorium onderzoekt Clostridium difficile-infecties

Clostridium difficile-infectie is een belangrijke ziekte die in ziekenhuizen tot uitbraken kan leiden met hoge morbiditeit en mortaliteit. Ook buiten de ziekenhuizen is *C. difficile* een belangrijke verwekker van diarree gezien door de huisarts.

Clostridium difficile is een anaërobe, sporenvormende bacterie die verschillende toxinen kan produceren. Deze toxinen tasten het colon-epitheel aan en veroorzaken diarree. De sporen zijn resistent tegen zuurstof, hitte, alcohol en andere desinfectantia en vormen de overdraagbare vorm van de bacterie.

C. difficile kan worden onderverdeeld in meer dan 500 PCR-ribotypen. PCR-ribotypering speelt een belangrijke rol bij epidemiologisch onderzoek van *C. difficile*-infectie (CDI) en wordt ook op Europees niveau toegepast.

Aanwezigheid

C. difficile kan overal voorkomen. Hoewel de bacterie vooral bekend staat als 'veroorzaker van ziekenhuisinfecties', kunnen de sporen worden aangetroffen in grond en water, waardoor mens en dier kunnen worden geïnfecteerd. Het ziektebeeld varieert van milde diarree tot een levensbedreigende

pseudomembraneuze colitis en ontstaat door uitgroei en toxineproductie van de bacterie als de microbiota, bijvoorbeeld door antibioticagebruik, verstoord raakt. In de flora die tegen CDI beschermt, spelen *Bacteroidetes* en sommige andere *Clostridium*-soorten een rol [1]. Het herstel van de verstoorde microbiota door feces-transplantatie is effectief bij recidiverende CDI. De laatste jaren is er meer aandacht voor patiënten die asymptomatisch gekoloniseerd zijn met *C. difficile* [2]. Bij patiënten die opgenomen zijn in een instelling voor langdurende zorg, zijn percentages tot 50% beschreven. Dragere van *C. difficile* kunnen de bacterie in ziekenhuizen verspreiden.

Toename incidentie

Sinds 2003 is er een toenemende incidentie van CDI door verspreiding van een 'hypervirulente' stam van *C. difficile*: PCR-ribotype 027, North American pulsed-field type 1 (NAP1). CDI door ribotype 027 is geassocieerd met een hogere sterfte en heeft de neiging vaker te recidiveren (40%). De Type 027-stammen hebben zich vanuit Pittsburgh en Montreal verspreid [3]. Sinds 2005 zijn er uitbraken met Type 027 in Nederland [4].

Nationaal referentielaboratorium

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft een nationaal referen-

tielaboratorium voor *C. difficile* in het LUMC opgericht. Dit laboratorium beschikt over faciliteiten om *C. difficile* te typeren en te karakteriseren en werkt nauw samen met referentielaboratoria in Europa en de Verenigde Staten.

Onderzoek

Bij **uitbraken** worden stammen opgestuurd voor karakterisering en antibiotische gevoeligheidsbepalingen. De resultaten helpen de klinici de uitbraak in beeld te krijgen. Bij de **sentinel surveillance**, waaraan 22 Nederlandse ziekenhuizen meedoen, worden alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten ouder dan twee jaar met CDI geanalyseerd. Deze gegevens dragen bij tot herkenning van nieuwe typen, de klinische kenmerken en type specifieke risicofactoren.

Resultaten

De gegevens van 2013–2014 laten zien dat de incidentie van CDI in Nederland gemiddeld 16,2 per 10.000 ziekenhuisopnames bedraagt, vergelijkbaar met de incidentie in andere Europese landen, maar lager dan in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Het referentielaboratorium publiceert elk jaar een samenvatting op de website van het RIVM, zie: http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_

Lees verder op pagina 27.

Vervolg van pagina 23.

Inflamm Bowel Dis 2013; Sep;19(10):2155–65.

5. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H Jr, et al. Safety, Tolerability, and Clinical Response After

Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2013; Jun;56(6):597–601.

6. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology* 2013; 2013 Jun 1;16(3):255–61.

Alles zien wat je wilt zien



 **EZICLEN**[®]
— Bowel Prep Kit —

THE CLEANSING EXPERT

Actueel/Uitgaven/Infectieziekten/CDif-fNL.

In totaal hebben 26 Nederlandse ziekenhuizen deelgenomen vanaf de start van de *sentinel surveillance* in 2009. Zoals uit *figuur 1* blijkt, zijn er 3.434 *samples* getypeerd in de periode juli 2009 tot en met december 2015. De meest voorkomende ribotypes in Nederland zijn Type 001, Type 014/020 en Type 078/126. Type 027 komt gemiddeld in 3% van de isolaten voor.

Nieuwe uitbraken in Nederland

Sinds 2013 wordt weer een toename van uitbraken door *C. difficile* Type 027 waargenomen. We schatten dat ten minste 160 patiënten zijn getroffen door Type 027. De verspreiding van Type 027 is aangetoond tussen zorginstellingen. De opmars van Type 027 lijkt door te gaan; in februari 2015 werd een verspreiding van een stam gezien vanuit een uitbraak in een ziekenhuis naar een verpleeghuis en deze bleek identiek te zijn aan een stam die al in 2013 elders werd geïsoleerd.

Door het referentielaboratorium wordt ook onderzoek gedaan naar het voorkomen van *C. difficile* bij patiënten in verpleeghuizen, patiënten met diarree die zich bij de huisarts melden en bij dieren met diarree, zoals varkens en paarden. Recent is aangetoond dat *C. difficile* Type 078 de species-barrière heeft doorbroken en zowel bij mensen als bij varkens ziekte veroorzaakt [6].

Concluderend

Als we de gegevens van het referentielaboratorium extrapoleren naar alle ziekenhuizen in Nederland, schatten we dat er elk jaar meer dan 3.000 gehospitaliseerde patiënten CDI ontwikkelen, van wie 120 patiënten overlijden aan de directe gevolgen van de infectie. In deze analyse is de impact van CDI in andere zorginstellingen dan ziekenhuizen niet meegenomen. Gebaseerd op recente gegevens van CDI bij patiënten die zich met diarree bij de huisarts melden, schatten we dat 0,69 CDI per 10.000 persoonsjaren optreden (95% betrouwbaarheidsinterval 0,58–0,78) [7]. Qua incidentie is *C. difficile* daarmee vergelijkbaar met *Campylobacter* spp. en komt ruim anderhalf keer zo vaak voor als *Salmonella* spp.

S.M. van Dorp¹, M.J. Crobach¹,
D.W. Notermans², S.C. de Greeff¹ en
E.J. Kuijper¹

¹ Afdeling Medische Microbiologie, LUMC.

² Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Referenties

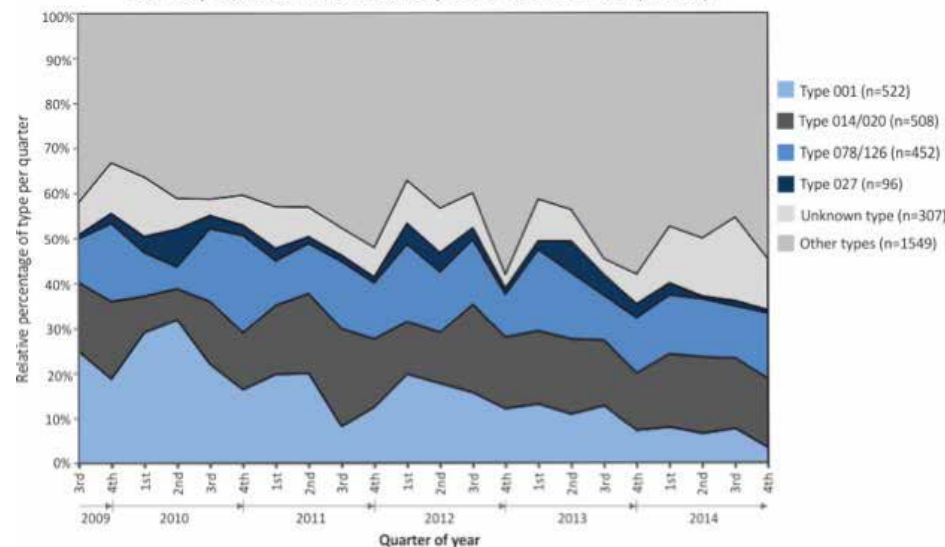
1. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, No D, Liu H, Kinnebrew M, Viale A, Littmann E, van den Brink MR, Jenq RR, Taur Y, Sander C, Cross JR, Toussaint NC, Xavier JB,

Pamer EG. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*.

Nature 2015;8;517:205–8

2. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992–8.
3. He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, Connor TR, Harris SR, Fairley D, Bamford KB, D’Arc S, Brazier J, Brown D, Coia JE, Douce G, Gerding D, Kim HJ, Koh TH, Kato H, Senoh M, Louie T, Michell S, Butt E, Peacock SJ, Brown NM, Riley T, Songer G, Wilcox M, Pirmohamed M, Kuijper E, Hawkey P, Wren BW, Dougan G, Parkhill J, Lawley TD. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013;45:109–13.
4. Kuijper EJ, van den Berg R, Debast S, Visser CE, Veenendaal D, Troelstra A, van der Kooi T, van den Hof S, Notermans DW. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:827–30.
5. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA, Dekker FW, Kuijper EJ. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008;47:1162–70.
6. Knetsch CW, Connor TR, Mutreja A, van Dorp SM, Sanders IM, Browne HP, Harris D, Lipman L, Keessen EC, Corver J, Kuijper EJ, Lawley TD. Whole genome sequencing reveals potential spread of *Clostridium difficile* between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2014;19:20954
7. Hensgens MP, Dekkers OM, Demeulemeester A, Buiting AG, Bloembergen P, van Benthem BH, Le Cessie S, Kuijper EJ. Diarrhoea in general practice: when should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1067–74.

Figuur 1. *C. difficile* ribotypes found through sentinel surveillance in 26 acute care hospitals in the Netherlands, July 2009 - December 2014 (n=3434).



Eénmaal daags

OLYSIO

SIMEPREVIR

150 mg capsule

Olysio[®] onthult de weg naar genezing



- ♥ **Eerste baanbrekende 12 weken IFN-vrije*** en ribavirine-onafhankelijke[†] **DAA combinatietherapie** voor patiënten met HCV genotype 1 of 4¹
- ♥ **Krachtige werkzaamheid** waardoor hoge SVR percentages worden bereikt bij patiënten die moeilijk te genezen zijn (zowel met IFN-vrije therapie als met triple-therapie).¹⁻⁵
- ♥ **Bewezen werkzaamheid bij een brede groep patiënten** met HCV G1, G4 en co-infectie met HIV, ongeacht de ernst van de ziekte of eerdere behandeling¹⁻⁵
- ♥ **Eenvoudige, éénmaal daagse dosering** met gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel¹⁻⁵

* Olysio met sofosbuvir dient alleen te worden gebruikt bij patiënten die behandeling met interferon niet verdragen of er niet voor in aanmerking komen en die dringend behandeling nodig hebben.

† Op basis van klinische beoordeling van elke patiënt afzonderlijk

Verkorte productinformatie staat elders in deze uitgave.

Verhoogde mortaliteit en hoge kosten maken *C. difficile* tot wereldwijd probleem

Sinds de opkomst van *Clostridium difficile*-ribotype 027, voor het eerst beschreven in 2003, neemt het aantal epidemieën met *C. difficile* snel toe. Inmiddels kunnen we gerust stellen dat *C. difficile* een wereldwijd probleem is, dat gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit, en hoge kosten voor ziekenhuizen en verzekeraars.

Uitbraak VUmc

In 2013–2014 kampte het VU medisch centrum met een uitbraak van *C. difficile*-ribotype 027 (CDI 027). In mei 2013 was er een toename van patiënten met CDI 027. In november 2013 bereikte de epidemie zijn hoogtepunt met cumulatief meer dan 80 patiënten. Dit leidde tot de oprichting van een Outbreak Management Team, dat maatregelen trof om de epidemie de kop in te drukken. Het Outbreak Management Team stelde strenge isolatiemaatregelen op, er werden nieuwe schoonmaakmiddelen aangeschaft en er kwam een absolute restrictie op het gebruik van fluorquinolonen. Ook werd elke afdeling uitgebreid ingelicht over de epidemie en het belang van het naleven van de ingevoerde maatregelen. Sieraden waren ten strengste verboden, handen werden gewassen met water en zeep en patiënten met diarree werden direct getest op *C. difficile* en in isolatie verpleegd, ook wanneer er een aanwijsbare oorzaak voor de diarree was. Deze maatregelen resulteerden de maanden daarna in

een duidelijke afname in incidentie van *C. difficile*. Uiteindelijk is in februari 2014 vastgesteld dat de epidemie min of meer over was.

Kosten

Naast de met CDI 027 geassocieerde verhoogde morbiditeit en mortaliteit voor de patiënt, heeft een uitbraak met *C. difficile* ook grote impact op het ziekenhuis. Aangezien een infectie met *C. difficile* vaak pas optreedt als patiënten zijn opgenomen, kunnen de kosten van een epidemie oplopen tot in de miljoenen. Patiënten met *C. difficile* dienen in strikte isolatie te worden verpleegd en ze hebben vaak extra ondersteunende therapie nodig. Daarnaast moeten ze worden behandeld voor de infectie. Ook worden er kosten gemaakt voor extra hygiënische maatregelen, extra schoonmaak en is sluiting van kamers of soms hele afdelingen vaak tijdelijk nodig.

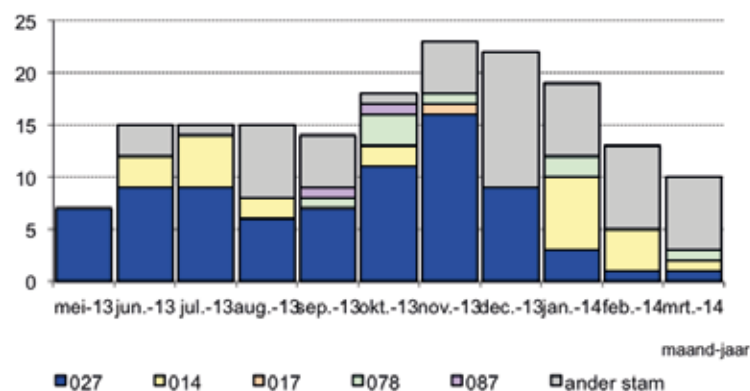
Maar de grootste en belangrijkste kostenpost van een epidemie komt door de verlenging van de ziekenhuisopname van patiën-

ten met een *C. difficile*-infectie, waardoor er minder patiënten kunnen worden opgenomen. Zij liggen één tot drie weken langer in het ziekenhuis dan patiënten die géén *C. difficile*-infectie hebben. Tijdens de VUmc-epidemie was dit niet anders: patiënten met *C. difficile* werden in deze periode gemiddeld twintig dagen langer opgenomen dan ons controlecohort. Eerdere berekeningen lieten zien dat een patiënt besmet met *C. difficile* 35.000 euro kost. Dit was twee keer zoveel als patiënten van het controlecohort, waarbij de hoogste kosten inderdaad voor rekening komen van de verlengde opnameduur. In ons ziekenhuis heeft de epidemie naar schatting ongeveer drie miljoen euro gekost.

Fecestransplantatie

Er moeten maatregelen worden genomen om epidemieën in de toekomst zo veel mogelijk te voorkomen. Fecestransplantatie is een effectieve behandeling voor recidiverende *Clostridium*-infectie, hiermee hopen we het aantal recidieven te verlagen en op die manier de kans op een nieuwe epidemie tegen te gaan. Mogelijk dat inzet van fecestransplantatie bij een eerste recidief *Clostridium*-infectie tijdens een uitbraak een effectieve strategie is, waarmee een epidemie op pro-actieve manier wordt bestreden, patiënten sneller genezen en de patiëntveiligheid rond een epidemie dus toeneemt.

Yvette van Beurden, Christina Vandenbroucke-Grauls en Chris Mulder
VUmc, Amsterdam



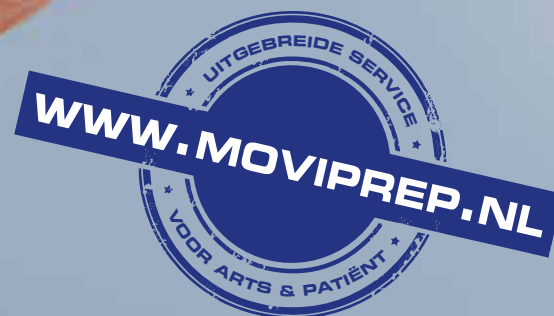
Figuur 1.

Aantal getypeerde *Clostridium difficile* per maand sinds mei 2013 (alleen kliniek)

VERTROUWEN DOOR HELDER ZICHT

MOVIPREP®

UW PARTNER IN SUCCESVOLLE
DARMVOORBEREIDING



MOVIPREP® ORANGE

PEG + ASC (PEG (3350) + Natriumascorbaat
+ Ascorbinezuur + Natriumsulfaat + Elektrolyten)



MOVIPREP®

PEG + ASC (PEG (3350) + Natriumascorbaat
+ Ascorbinezuur + Natriumsulfaat + Elektrolyten)



Gunstig effect pepermuntolie op pijnklachten PDS-patiënten

Het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) kennen we als een chronische aandoening met steeds terugkerende buikpijn of ongemak en gaat gepaard met veranderingen in het ontlastingspatroon. De diagnose PDS wordt vaak pas gesteld nadat uitvoerige onderzoeken van ontlasting, bloed en endoscopie geen afwijkingen hebben laten zien. Klachten ten gevolge van PDS kunnen ernstig en invaliderend zijn. Behandeling van PDS-klachten is maatwerk: in samenspraak tussen patiënt en arts zal een behandelplan worden opgesteld met aandacht voor voeding, leefwijze, bewegen, ontspannen en voorkómen dan wel beperken van stress. Het leren omgaan met klachten en ongemakken is daarvan een belangrijk onderdeel.

Wat betreft geneesmiddelen zijn de mogelijkheden beperkt. Van weinig geneesmiddelen is in wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat ze werkzaam zijn tegen PDS-klachten.

Verbetering klachten

Uit recente meta-analyses, waaronder een *Cochrane review*, is gebleken dat pepermuntolie een significante verbetering van de PDS-klachten kan bewerkstelligen [1,2]. Met name heeft het een gunstig effect op pijn. Enkele getallen: driekwart van de PDS-patiënten behandeld met pepermuntolie gaf aan verlichting van de klachten waar te nemen, terwijl maar een derde van de placebo-behandelde patiënten verbetering rapporteerde. Het verschil is statistisch significant met een *number needed to treat* van 2–3. Dit getal steekt zonder meer gunstig af ten opzichte van diverse andere behandelingen tegen PDS-klachten. Bijwerkingen van pepermuntolie zijn zeldzaam. Als belangrijkste worden beschreven: zuurbranden, misselijkheid en irritatie en jeuk rond de anus. Daarnaast worden geur en smaak van



Uit recente meta-analyses is gebleken dat pepermuntolie een significante verbetering van de PDS-klachten kan bewerkstelligen.

menthol niet door iedereen als fris en aangenaam ervaren.

Werking

Wat is het vermeende werkingsmechanisme? Pepermuntolie is bereid uit een extract van gedroogde bladeren van de pepermuntplant (*Mentha piperita* of *Mentha avensis*). Eerder werd gedacht dat pepermuntolie vooral een spasmolytisch effect zou hebben. We weten hiernaast ook dat het belangrijkste bestanddeel, menthol, een agonist is voor de zogeheten *Transient Receptor Potential Melastin 8* (TRPM8). Dierexperimenteel onderzoek toonde aan dat deze *channel* betrokken is bij het verwerken van sensorische informatie vanuit de darm [3]. Activatie van de TRPM8-*channel* kan lijden tot een vermindering van de activatie van de sensorische afferenten in de mucosa, waardoor er minder pijnsignalen vanuit de darm richting het centraal zenuwstelsel zouden gaan. Meer recent humaan onderzoek liet zien dat menthol ook een anti-inflammatoire werking heeft [4].

Onderzoek

We vragen ons af waarom pepermuntolie in Nederland niet vaker wordt gebruikt tegen

PDS-klachten: het wetenschappelijk bewijs is immers geleverd en er zijn preparaten beschikbaar met pepermuntolie in capsulevorm. Mogelijkerwijs is het medisch-wetenschappelijke publiek niet overtuigd van het positieve effect, omdat het aantal studies met pepermuntolie bij IBS klein is in vergelijking met andere middelen.

Binnenkort zal er in het MUMC in Maastricht daarom een groot onderzoek starten naar de werking van pepermuntolie bij PDS. Dit betreft een ZonMw-project onder het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen. Wij hopen hiermee aan te tonen dat pepermuntolie een effectief en eenvoudig toe te passen middel is voor de Nederlandse IBS-populatie. Niet alleen de standaardformulering wordt onderzocht, maar ook een alternatieve toedieningsvorm met afgifte meer distaal in het colon en een gunstiger bijwerkingsprofiel, teneinde de compliance te verhogen. Wij houden u op de hoogte.

Daniel Keszthelyi, MDL-arts i.o., *Ad Masclee*, hoogleraar MDL-ziekten MUMC+

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de referenties bij MAGMA 1-2015.

GEREGISTREERD IN EUROPA
SINDS NOVEMBER 2014.
DOSSIER INGEDIEND BIJ ZINL

BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

- ▲ Up to **99%** cure in HCV GT1 patients^{1,a,b}
 - Consistently high cure rates of 94-99% across phase 3 pivotal studies^{1,3-5}
- ▲ **99%** completed regimens of up to 12 weeks¹
 - ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events¹
- ▲ **ONE** pill, once a day^{1,c}
 - The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients^{1,c}

Albert Einstein

Albert Einstein used with permission of the HUJ/GreenLight.

✓ IFN free

✓ RBV free^c

✓ PI free



 **HARVONI**[®]
ledipasvir/sofosbuvir

^a HARVONI is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults. 99% cure rates were observed in the ION-1 study in previously untreated HCV GT1 patients treated with HARVONI for 12 weeks.

^b Across the ION studies, SVR rates between 94-99% were observed in HCV GT1 patients treated with HARVONI for 8-24 weeks. 99% of patients completed regimens of up to 12 weeks.¹

^c EASL define cure as SVR12.²

^c HARVONI offers a single-tablet, ribavirin-free regimen for the majority of HCV GT1 patients, excluding those with decompensated cirrhosis, or who are pre- or post-liver transplant.¹

Referenties en productinformatie elders in deze uitgave.

Eerste interferonvrije behandeling hepatitis C genotype 1 en 4 beschikbaar in Nederland

Per 1 januari 2015 en per 1 maart 2015 worden respectievelijk simeprevir (Olysio) en daclatasvir (Daklinza) vergoed voor patiënten met chronische hepatitis C genotype 1 en 4. Daarmee is een volledig interferonvrije behandeling voor genotype 1 en 4-patiënten in Nederland mogelijk. De behandeling bestaat uit een combinatie van sofosbuvir (NS5B remmer) met óf simeprevir (proteaseremmer) óf daclatasvir (NS5A-remmer) met of zonder ribavirine. Sofosbuvir wordt vanwege de hoge prijs enkel vergoed voor patiënten met F3-F4 leverfibrose, waardoor deze beperkingen ook voor de interferonvrije combinatie gelden [1,2]. Er is beperkt klinisch onderzoek verricht met de combinaties sofosbuvir-simeprevir (168 patiënten) en sofosbuvir-daclatasvir (211 patiënten). Met beide combi's wordt >90% *sustained virological response* bereikt [3,4]. Simeprevir en dacl-

tasvir kunnen worden toegepast in combinatie met peg-interferon en ribavirine, maar de interferonvrije combinaties hebben de voorkeur. Omdat de ervaring met de nieuwe combi's beperkt is, verdient het Nationale HCV-Behandelplan 2014 van Rob de Knecht [zie *MAGMA 4-2014*, pag. 117–119] alle steun en zal op korte termijn een update van de Nederlandse richtsnoer verschijnen. Bovendien worden in de komende maanden meer interferonvrije behandelingen op de Nederlandse markt verwacht [5].

Floor Berden, arts-onderzoeker MDL, *Joost PH Drenth*, MDL-arts Radboudumc Nijmegen

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de referenties bij **MAGMA 1-2015**.

NVMDL-SYMPOSIUM

MDL wil leren van aanstormend talent. Daarom hebben wij onze acht opleidingsregio's gevraagd één van hun paradepaardjes opdracht te geven ons te vertellen over wat hem of haar boeit en drijft.

MDL wil ook leren van de patiënt.

Jos Verlaan, NRC-journalist, zal ons vertellen wat hij meemaakte nadat bij hem een MDL-maligniteit was vastgesteld.

Inhoudsdeskundigen, onder wie in elk geval Marcel Daniëls, cardioloog en voorzitter van de Raad Kwaliteit van de Federatie Medisch Specialisten zullen vervolgens nader ingaan op zijn ervaringen en bezien op welke punten onze zorg goed is en waar het beter kan, nu en in de toekomst.

MDL wil ten slotte leren van Bert Keizer. Hij is filosoof en verpleeghuisarts en schreef over het levenseinde en hoe dit op waardige wijze tegemoet te treden in het licht van alle onmogelijkheden, maar vooral ook mogelijkheden die de moderne geneeskunde ons biedt.

Kortom, wanneer is het welletjes en wie bepaalt dat eigenlijk?

Al met al een programma dat ons niet alleen moet leren, maar ook moet inspireren, dat ons een spiegel voorhoudt en dat gevoeligheden niet uit de weg wil gaan.



Organisatiecommissie NVMDL-symposium,

Monique Knops, verpleegkundige
Thijs Grasman, MDL-arts in opleiding
Michiel Ledeboer, MDL-arts
Willem Moolenaar, MDL-arts
Maurice Russel, MDL-arts
Maarten Tushuizen, MDL-arts

Kijk voor programma en inschrijvingskaart op www.mdl.nl.



JEJUNUM PERFORATIE NA INBRENGEN TRIPLE LUMEN-SONDE

1 Op de afdeling Spoedeisende hulp werd een 69-jarige, cardiopulmonaal ernstig belaste patiënt gezien die sinds 2009 bekend was met diverticulosis van het sigmoïd. Patiënt had sinds twee weken toenemende zwelling van de buik, gepaard gaande met buikpijn, verminderde eetlust, misselijkheid en veranderd ontlastingspatroon. Lichamelijk onderzoek liet een fors opgezette, maar niet evident drukpijnlijke buik zien met gootsteengeruisen. Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytengetal van $11.9 \times 10^9/l$ en een CRP van 71. Op de buikoverzichtsfoto was sprake van een sterk uitgezet coecum van 20 cm. Bij CT-onderzoek ontstond verdenking op obstructie van het sigmoïd met vrij lucht. Concluderend was er sprake van een obstructieve ileus met perforatie, mogelijk op basis van een obstructieve tumor van het sigmoïd.

Patiënt onderging een hemicolectomie rechts met *side-side* anastomose wegens perforatie van het coecum en een Hartmann-procedure wegens een diverticulair proces van het sigmoïd. Histologisch ging het om een geperforeerde stenoserende diverticulitis. Postoperatief werd patiënt behandeld op de intensive care, waar hij langzamerhand opknapte. Om de voedingssituatie te verbeteren werd op de zesde dag gastroscopisch een *triple lumen*-sonde zonder problemen ingebracht. De doorgankelijkheid van de sonde werd getest en was normaal.

Twee dagen later verslechterde de klinische situatie met tekenen van een acute buik, waarvoor een spoedlaparotomie werd verricht. Hierbij werd een perforatie van het proximale jejunum gevonden waar de voedingssonde doorheen stak (*foto*). Patiënt kwam hierdoor in een tweede septische periode, waarna ondanks maximale behandeling patiënt op de 19^e postoperatieve dag overleed.

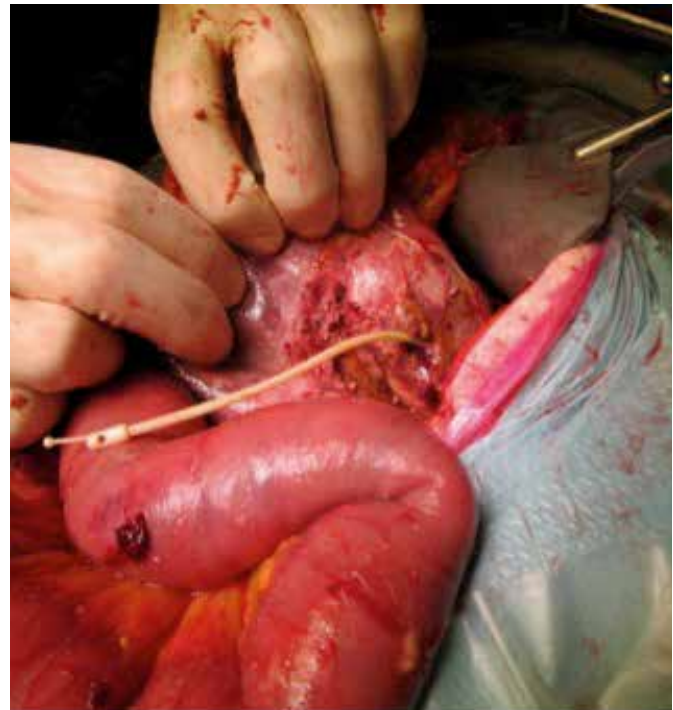
Bespreking

De reden van de perforatie is onbekend. Mogelijk heeft de sonde in een kink gelegen en is er een lichte, maar constante druk op de darmwand uitgeoefend. De gedachte is dat door afwezige peristaltiek bij de postoperatieve paralytische ileus deze kink 'niet recht' getrokken is, waardoor een continue druk op de darmwand is ontstaan met perforatie tot gevolg.

Darmperforatie na inbrengen van een (*triple lumen*) voedings-

sonde is een zeldzame complicatie. In de literatuur hebben wij één *case report* gevonden van een 34-jarige vrouw die een halve maand na inbrengen van een voedingssonde een darmperforatie kreeg. Het advies was om na inbrengen van een voedingssonde radiologische bevestiging van de positie te krijgen¹. Dit advies zou echter een *high number needed to treat* geven en het is niet zeker dat bovenstaande complicatie hiermee voorkomen had kunnen worden; de sonde was immers goed doorgankelijk. Bij een paralytische ileus, na een uitgebreide colonresectie wegens abdominale sepsis, moet rekening worden gehouden met kans op perforatie na inbrengen van een *triple lumen*-sonde en is wellicht een zachtere *single lumen*-sonde een betere optie.

Jetty Ipema en Jurriaan de Korte (co-assistenten, thans werkzaam te Curaçao),
Willem Bleeker, gastro-intestinaal chirurg Wilhelmina Ziekenhuis, Assen



Figuur 1. Proximale jejunum (net na Treitz) met perforatie. De *triple lumen*-sonde steekt door deze perforatie heen, waardoor sondevoeding in de buik is gelopen.

Denken in
mogelijkheden
destination you™

Verbeteren van
kwaliteit van leven²

De grootste
veiligheidsdatabase
van klinische
studies wereldwijd
voor een anti-TNF¹

De enige subcutane
anti-TNF bewezen
effectief voor zowel
de Ziekte van Crohn als
colitis ulcerosa als
juvenile Crohn²

SPIROCHEET NA DE VRIJDAGMIDDAGBORREL

2 Een 40-jarige man met blanco voorgeschiedenis presenteerde zich op de spoedeisende hulp vanwege sinds vier dagen bestaande klachten van malaise en icterus. De anamnese vermeldt dat hij op de vrijdagmiddagborrel van het werk veel alcohol had gedronken met ook cocaïnegebruik. De dagen daarna bleef hij een zwaar katergevoel houden met misselijkheid, braken, koude rillingen en spierpijn. Sinds één dag ziet hij ook toenemend geel. De reisanamnese vermeldt een reis naar Zuid-Afrika zes maanden geleden alwaar hij niet ziek is geweest.

Op de spoedeisende hulp zien we een zieke man die volgens de ABCDE-methode wordt opgevangen. Samenvattend is hij tachypnoeïsch (20/min), tachycard (atriumfibrilleren 160/min) en hypotensief (86/46 mmHg), maar heeft geen koorts (temperatuur 36,4 °C). Hij heeft icterische sclerae en huid. Verder lichamelijk onderzoek laat geen bijzonderheden zien behoudens een gevoelige palpabele lever 2 cm onder de ribbenboog. Het laboratoriumonderzoek toont verhoogde ontstekingswaarden (CRP 217 mg/L, leukocyten $14,9 \times 10^9/L$), een reële trombocytopenie ($33 \times 10^9/L$) bij een normaal hemoglobine, een acute nierinsufficiëntie met iets verlaagd natrium en kalium (ureum 19,7 mmol/L, kreatinine 498 umol/L, natrium 134 mmol/L, kalium 3,2 mmol/L), een hyperbilirubinemie (totaal bilirubine 145 umol/L, geconjugeerd bilirubine 109 umol/L) en milde verhoging van de transaminasen (ASAT 162 U/L, ALAT 68 U/L) bij een normaal alkalisch fosfatase en Gamma-GT. Vanwege het klinisch beeld werd gedacht aan sepsis.

Aanvullend onderzoek in de vorm van een X-thorax en urinesediment lieten geen aanwijzingen zien voor een mogelijk focus. De echo van de buik toonde hepatomegalie met licht geaccentueerde intrahepatische galwegen. Differentiaal diagnostisch werd onder andere gedacht aan cholangitis, alcoholische hepatitis of acute hepatitis C bij cocaïnegebruik. Maar met name vanwege de combinatie van hyperbilirubinemie met milde transaminasestijging, acute nierinsufficiëntie en sepsis komt Leptospirosis ook in de differentiaal diagnose voor. Daarom werd sneldiagnostiek ingezet en pragmatisch gestart met breedspectrum antibiotica i.v. aangepast aan de nierfunctie (Cefuroxim 2dd 750 mg en metronidazol 3dd 500 mg) in combinatie met doxycycline 2dd 100 mg. De sneldiagnostiek op Leptospirosis liet een positieve IgM en microsco-

pische agglutinatietest (MAT) zien (Elisa IgM 1:1280 ; Elisa IgT 1:640 ; MAT positief ; real time PCR negatief ; kweek werd later negatief).

Beschouwing

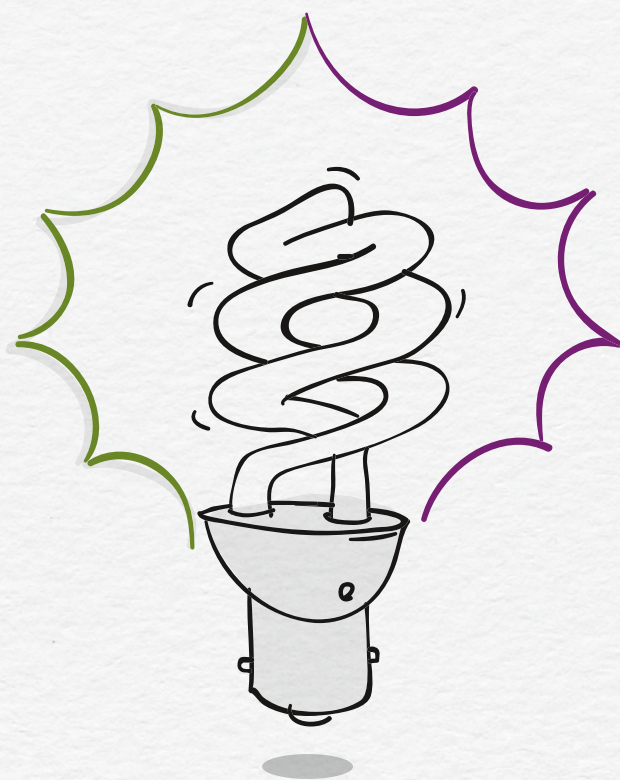
Leptospirosis is wereldwijd de meest voorkomende zoönose, is endemisch in (sub)tropische gebieden en komt het meest voor in het regenseizoen [1]. De klinische verschijnselen worden veroorzaakt door de pathogene spirocheten van de Leptospiren. Ondanks onderrapportage wordt de prevalentie geschat op ruim 800.000 gevallen per jaar, van wie er ruim 48.000 overlijden [2]. Knaagdieren, zoals ratten, zijn het belangrijkste reservoir; zij contamineren oppervlaktewater met Leptospiren-bevattende urine [3]. Via deze weg kan de mens besmet raken als accidentele eindgastheer.

Er zijn 20 soorten *Leptospira* beschreven, waarvan 9 bekend staan als pathogeen. De symptomen variëren van subklinisch tot septische shock met multi-orgaanfalen en overlijden. Meestal begint de acute fase met 'griepachtige' verschijnselen zoals spierpijn, koorts, hoofdpijn en rillingen waarna een incubatieperiode van 2 tot 30 dagen volgt. Ook hoesten, misselijkheid, braken en diarree kan voorkomen. De acute bacteriële fase die overgaat in de immuunfase, kan klinisch vaak niet worden onderscheiden. Bij lichamelijk onderzoek wordt conjunctivale suffusie (dilataties van de conjunctivale bloedvaten) als een kenmerkende bevinding beschreven, naast splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopathie en een huidrash. Ernstige manifestaties zijn acute nierinsufficiëntie en icterus (ziekte van Weil), aseptische meningitis en pulmonale bloedingen met respiratoir falen. De mortaliteit kan oplopen tot 52% [4, 5].

Laboratoriumbevindingen geassocieerd met Leptospirosis zijn verhoogde ontstekingswaarden, trombocytopenie, hyponatriëmie, hypokaliëmie, nierinsufficiëntie en een discrepant verhoogd bilirubine ten opzichte van minimaal verhoogde transaminasen. Dit laatste is te wijten aan een combinatie van milde hepatocellulaire schade en intrahepatische cholestase. Een extrahemolytische component is de stijging van circulerende hemoglobinen en bilirubine door hemolyse van erythrocyten in gebieden van bloeding. De diagnose stelt men op een combinatie van bovengenoemde beschikbare

Lees verder op pagina 39.

Remsima[®]:
een biosimilar voor
onze moderne wereld



 **Remsima**[®]
Infliximab

RIGHT FOR OUR TIMES



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Vervolg van pagina 37.

testen, waarbij de MAT de hoogste sensitiviteit en specificiteit kent [6]. Naast ondersteunende maatregelen moet voor de behandeling niet worden gewacht op de bevestiging van de diagnose; bij verdenking altijd direct starten met antibiotica, bij voorkeur voor de vijfde ziektedag [7, 8]. De aangeraden antibioticakeus in Nederland is doxycycline of amoxicilline bij milde vormen en benzylpenicilline iv bij ernstige vormen [9]. De prognose hangt af van de ernst en de comorbiditeiten van de patiënt. Bij de ernstige vorm kan het tot een jaar duren voordat er volledig herstel is opgetreden en bij 10% wordt een chronische infectie beschreven [10].

Conclusie

Deze casus betreft een patiënt met de ziekte van Weil; een ernstige vorm van Leptospirosis die ook vóórkomt bij patiënten met niet-tropische koorts. De combinatie van nierinsufficiëntie en hyperbilirubinemie bij een zieke patiënt moet je eraan doen denken. Bij verdenking direct starten met doxycycline of benzylpenicilline iv. Onze patiënt knapte binnen enkele dagen goed op en is inmiddels geheel klachtenvrij.

Lydi van Driel (AIOS MDL) en *Hans Brouwer* (MDL-arts)
Reinier de Graaf ziekenhuis, Delft

Referenties

1. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:494.
2. <http://www.pmaconference.mahidol.ac.th/dmdocuments/2013-PMAC-Poster-P9-Bernadette%20Abela-Ridder.pdf> (Accessed on August 13, 2013).
3. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:736.
4. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997; 25:720.
5. Chawla V, Trivedi TH, Yeolekar ME. Epidemic of leptospirosis: an ICU experience. *J Assoc Physicians India* 2004; 52:619.
6. Picardeau M, Bertherat E, Janclous M, et al. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: current tools and emerging technologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 78:1.
7. Faucher JF, Hoen B, Estavoyer JM. The management of leptospirosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:819.
8. Panaphutt T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1507.
9. SWAB antibioticboekje: <http://swabid.nl/node/8934>
10. Weil's Disease Information Center (WDIC). *Weil's Disease. A caver's guide. Symptoms, treatment and prevention of leptospira infection - Information for cavers and medical professionals*. 1999.

COLUMN



BART ELSMAN

Diapositief

De zoveelste opruimactie. Dia's. Ik had er al duizenden weggegooid en ik heb er nog maar een paar honderd. Wat doe je ermee? Elk plaatje is een herinnering. Een presentatie van meer dan dertig jaar geleden of een bijzondere casus.

Ik heb hier een thoraxfoto van een patiënt met een para-oesofageale hernia, die op de Eerste Hulp kwam met hevige benauwdheid. Er leek een spanningspneumothorax te bestaan. Er werd een ontlastende punctie verricht, maar het betrof een beknelde gedilateerde maag, die de linker thoraxhelft in beslag nam.

En hier dan: twee dikke billen met twintig pus producerende fistelopeningen. Weg ermee!

Naarmate je ouder wordt gooi je meer weg. Bewaren voor later heeft steeds minder zin. Dia's: herinneringen aan vastlopende sledes, waarbij de dia in het rokende apparaat begon te smelten met een mooi psychedelisch effect op het projectiescherm. Dia's, die door op hol geslagen carrousels werden uitgespuugd.

Te dikke Nederlandse raampjes, die in Amerikaanse sledes vast bleven zitten. Daarom moest ons secretariaat eens 20.000 dia's overzetten van dikke naar dunne raampjes.

Ik denk terug aan 1976. Een symposium in het Hiltonhotel in Brussel. Ik had mijn dia's keurig op orde in een slede in zo'n grijze doos. We waren te vroeg en dronken koffie, waarbij ik, nerveus, een volle kop Rombouts over de broek van Guido T. uitgoot. Ondertussen zat Frieda DHJ met een zakdoekje haar diaraampjes te poetsen, die los in haar tasje zaten. Bij de presentatie begreep ze maar niet, waar de 'volgende dia' toch bleef. Na afloop bleek die nog in haar zakdoekje in het tasje te zitten.



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE HARVONI

Samenstelling: 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir per filmomhulde tablet. **Farmacotherapeutische categorie:** direct werkend antiviraal middel, ATC code: nog niet toegewezen. **Farmacologische vorm:** filmomhulde tabletten. **Therapeutische indicaties:** Chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening:** 1 tablet eenmaal daags met of zonder voedsel. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met rosuvastatine of St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). **Waarschuwingen/voorzorgen:** Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. Geneesmiddelen die krachtige inductoren van P glycoproteïne (P gp) zijn (bijv. rifampicine, carbamazepine en fenytoïne), mogen niet samen met Harvoni worden gebruikt. Gelijktijdige toediening van Harvoni met HMG CoA reductaseremmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt. Harvoni bevat de azoalkleurstof zonnegeel FCF aluminiumpigment (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: hoofdpijn, vermoeidheid. **Afleverstatus:** U.R. **Registratie:** EU/1/14/958/001-002. **Registratiehouder:** Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, Verenigd Koninkrijk. Raadpleeg altijd de volledige Samenvatting van de Productkenmerken voor de uitgebreide productinformatie van Harvoni.

Referenties

1. HARVONI Summary of Product Characteristics, November 2014. 2. EASL Clinical Practice Guidelines. April 2014. Available at: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014. 3. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1889-1898. 4. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1483-1493. 5. Kowdley KV et al. N Engl J Med 2014;370:1879-1888.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl Of Gilead Sciences Netherlands B.V. Tel: 020 718 3650 Fax: 020 718 3651 e-mail: Benelux.safety@gilead.com



Verkorte SPC MOVIPREP® / MOVIPREP® Orange
Naam van het geneesmiddel MOVIPREP®, poeder voor drank; MOVIPREP® Orange, poeder voor drank **Registratiehouder** Norgine BV, Hogehilweg 7, Amsterdam **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** De bestanddelen van MOVIPREP®/MOVIPREP® Orange zitten in twee aparte sachets. **Sachet A** bevat de volgende actieve bestanddelen: Macrogol 3350 100 g, Waterrijvrij natriumsulfaat 7,500 g, Natriumchloride 2,691 g, Kaliiumchloride 1,015 g. **Sachet B** bevat de volgende actieve bestanddelen: Ascorbinezuur 4,700 g, Natriumascorbaat 5,900 g. De concentratie van de elektrolyten, als beide sachets bereid zijn tot één liter oplossing, is de volgende: Natrium 181,6 mmol/l (waarvan niet meer dan 56,2 mmol absorbeerbaar is), Sulfaat 52,8 mmol/l, Chloride 59,8 mmol/l, Kaliüm 14,2 mmol/l, Ascorbaat 29,8 mmol/l. MOVIPREP® bevat 0,233 g aspartaam per sachet A, MOVIPREP® Orange bevat 0,175 g aspartaam en 0,120 g dextrose per sachet A. **Farmacotherapeutische groep** Osmotisch laxans voor colontagave **Farmacologische vorm** Poeder voor drank. **Therapeutische indicaties** Voor reiniging van de darm voor alle klinische procedures die een schone darm vereisen, bijvoorbeeld darmendoscopie of radiologie. **Contra-indicaties** Niet gebruiken bij patiënten met bekende of vermoede gastro-intestinale obstructie of perforatie, problemen bij maaglediging (bijvoorbeeld gastroparase), ileus, fenyketonurie (door de aanwezigheid van aspartaam), glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie (omwille van de aanwezigheid van ascorbaat), overgevoeligheid voor één van de bestanddelen, toxisch megacolon, een complicatie van ernstige inflammatoire darmziekten, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Niet gebruiken bij bewusteloze patiënten. **Bijzonderste waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Diarree is een verwacht effect dat te wijten is aan het gebruik van MOVIPREP®/MOVIPREP® Orange. MOVIPREP®/MOVIPREP® Orange moet met voorzichtigheid toegediend worden aan kwetsbare patiënten met een slechte gezondheidstoestand of patiënten met een ernstige klinische stoornis zoals: verstoerde braakreflex, of niet meigend tot aspiratie of regurgitatie, verstoord bewustzijn, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min), hartinsufficiëntie (NYHA klasse III of IV), dehydratie, ernstige acute ontstekingsziekte. De aanwezigheid van dehydratie moet gecorrigeerd worden voor het gebruik van MOVIPREP®/MOVIPREP® Orange. Halfbewuste patiënten of patiënten die vatbaar zijn voor aspiratie of regurgitatie moeten nauwgezet geobserveerd worden tijdens de toediening, in het bijzonder als dit gebeurt via nasogastrische weg. Als patiënten symptomen ontwikkelen die wijzen op veranderingen in de vocht/elektrolyten balans (bijvoorbeeld oedeem, kortademigheid, toegenomen vermoeidheid,

hartinsufficiëntie), moeten de plasma-elektrolyten gemeten worden en moet elke afwijking op gepaste wijze behandeld worden. Bij verwachte kwetsbare patiënten, patiënten met een slechte gezondheidstoestand, degenen met klinisch significante nierinsufficiëntie en degenen met risico van een onbalans in de elektrolyten, moet de arts overwogen om voor en na de behandeling een elektrolytenbepaling en een nierfunctietest uit te voeren. Als patiënten symptomen ervaren zoals ernstige opzwellen, abdominale uitzetting, abdominale pijn of enige andere reactie die het voortzetten van de behandeling bemoeilijkt, kunnen zij de inname van MOVIPREP®/MOVIPREP® Orange vertragen of tijdelijk stop zetten en moeten zij hun arts raadplegen. MOVIPREP® Orange mag niet gebruikt worden door patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie **Bijwerkingen** Diarree is een te verwachten effect van darmvoorbereiding. Als gevolg van de aard van de interventie kunnen ongewenste reacties voor in de meerderheid van de patiënten gedurende de darmvoorbereiding. Hoewel deze variëren per voorbereiding komen misselijkheid, braken, abdominale uitzetting, abdominale pijn, anale irritatie en slaapstoornissen vaak voor in patiënten die een darmvoorbereiding ondergaan. Zoals bij andere macrogol bevattende producten kunnen allergische reacties, inclusief rash, urticaria, pruritus, angio-oedeem en anafylactische reacties voorkomen. **Immuunsysteemaandoeningen** Niet bekend anafylactische reacties **Psychische stoornissen** Vaak slaapstoornis **Zenuwstelselaandoeningen** Vaak duizeligheid, hoofdpijn Niet bekend convulsies geassocieerd met ernstige hyponatriëmie **Hartaandoeningen** Niet bekend transiente toename van de bloeddruk **Maagdarmsstelselaandoeningen** Zeer vaak abdominale pijn, misselijkheid, abdominale uitzetting, anaal ongemak **Vaak** braken, dyspepsie **Soms** dysfagie **Niet bekend** flatulentie, kokhalzen **Lever- en galaandoeningen** Soms abnormale leverfunctiestesten **Huid- en onderhuidsaandoeningen** Niet bekend pruritus, urticaria, rash **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen** Zeer vaak malaise **Vaak** rillingen, dorst, honger **Soms** ongemak **Onderzoeken** Niet bekend Elektrolytverstoringen waaronder verlaagde bicarbonaatconcentratie in het bloed, hyper- en hypocalciëmie, hypofosfatemie, hypokaliëmie en, hyponatriëmie (deze laatste twee verstoringen komen vaker voor in patiënten die gelijktijdig medicatie innemen die de nieren beïnvloedt zoals ACE-remmers en diuretica) en wijzigingen van de chloridewaarden in het bloed **Kanalistasie** U.R. **Prijs** Voor prijzen zie Z-index **Datum** juli 2012. Volledige SPC's zijn op aanvraag verkrijgbaar.

MOVIPREP is een handelsmerk van de Norgine groep



Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel XIFAXAN® 550 mg filmomhulde tabletten. **Registratiehouder** Norgine BV, Hogehilweg 7, Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm** Filmomhulde tablet. **Therapeutische indicaties** XIFAXAN® is geïndiceerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van XIFAXAN®. Gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine behandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. Vanwege de effecten op de darmflora zou de werkzaamheid van oestrogeen bevattende orale anticonceptiva kunnen afnemen na inname van rifaximine. Echter, dergelijke interacties zijn niet vaak gemeld. Het wordt aanbevolen om aanvullende anticonceptie maatregelen te nemen, in het bijzonder wanneer het oestrogeengehalte van orale anticonceptiva lager is dan 50 µg. **Bijwerkingen** **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridium infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweg-infecties, rhinitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Voeding- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. **Soms:** Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. **Soms:** Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. **Niet bekend:** Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opvliegers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. **Soms:** Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmsstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. **Soms:** Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctiestesten. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. **Soms:** Myalgie. **Zelden:** Ruggenpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, polakiurie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:** Vaak: Oedeem periferie. **Soms:** Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoeken:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsets, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, procedurepijn. **Kanalistasie** UR. **Prijs** Voor prijzen zie Z-index. **Datum** 28 januari 2013. Volledige SPC is op aanvraag verkrijgbaar.

1. Bass, N.M., et al. N Engl J Med, 2010; 362(12):1071-81.
2. Sanyal, A., et al. Aliment Pharmacol Ther, 2011; 34(8):853-61.

SCORE Communication • XIF1036

NL/XIF5/0714/0013



Verkorte SPC Salofalk® 500 mg Granu-Stix®, Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®, Salofalk® 1,5 g Granu-Stix® en Salofalk® 3 g Granu-Stix®. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Maagsapresistent granulaat met verlengde afgifte, resp. 500 mg, 1000 mg, 1,5 g en 3 g mesalazine per sachet. **Therapeutische indicaties:** voor de behandeling van colitis ulcerosa, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. **Dosering:** ter behandeling van acute episodes van colitis ulcerosa: **eenmaal** daags 1 sachet Salofalk® 3 g Granu-Stix®, 1 of 2 sachets Salofalk® 1,5 g Granu-Stix® of 3 sachets Salofalk® 500 mg Granu-Stix® (1,5 – 3,0 g mesalazine per dag), bij voorkeur 5 ochtenden, op geleide van de klinische behoefte van de individuele patiënt. Het is ook mogelijk om de voorgeschreven dagelijkse hoeveelheid in te nemen in verdeelde doses (1 sachet Salofalk® 500 mg Granu-Stix® driemaal daags of 1 sachet Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® driemaal daags), indien dit prettiger is voor de patiënt. Als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven van colitis ulcerosa: de standaard behandeling is 0,5 g mesalazine driemaal daags overeenkomend met een totale dosis van 1,5 g mesalazine per dag. Voor patiënten met een verhoogd risico op recidief, om medische redenen of omwille van problemen om zich te houden aan een driemaal daagse dosis, kan het doseringschema aangepast worden naar 3,0 g mesalazine **eenmaal** daags bij voorkeur in de ochtend. Kinderen vanaf 6 jaar: Actie episodes: 30-50 mg mesalazine/kg/dag in verdeelde doses, maximale dosering 75 mg mesalazine/kg/dag. De totale dosering dient niet de maximale dosering voor volwassenen te overschrijden. Als onderhoudsbehandeling kan 15-30 mg mesalazine/kg/dag worden gegeven in verdeelde doses. De totale dosering dient niet de aanbevolen dosering voor volwassenen te overschrijden. In het algemeen wordt aanbevolen om de helft van een dosering voor volwassenen te geven aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg, boven 40 kg kan de normale dosering voor volwassenen gegeven worden. **Wijze van toediening:** oraal. De inhoud van Salofalk® Granu-Stix® sachets mag niet worden gekauwd. De granules moeten op de tong worden geplaatst en zonder kauwen met veel vloeistof worden doorgeslikt. Zowel bij de behandeling van acute ontstekingsverschijnselen als tijdens een langdurige behandeling dient Salofalk® Granu-Stix® regelmatig en consequent te worden gebruikt om het gewenste therapeutische effect te bereiken. De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts. **Contra-indicaties:** bekende overgevoeligheid voor salicylaten of voor één van de hulpstoffen, ernstige lever- en nierfunctiestoornis. **Waarschuwingen:** voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient een controle van het bloed (differentiaal bloedtelling; leverfunctieparameters zoals ALT of AST, serum creatinine) en de urine (dip sticks) te worden verricht, indien de behandelende arts dit noodzakelijk acht. Wanneer er andere verschijnselen optreden, dient er onmiddellijk een controle plaats te vinden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Gebruik van Salofalk® Granu-Stix® dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er moet rekening worden gehouden met mesalazine-geïndiceerde niertoxiciteit wanneer de nierfunctie achteruit gaat tijdens de behandeling. Patiënten met een longziekte, met name asma, dienen zeer zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens een behandelingskuur met Salofalk® Granu-Stix®. Patiënten met een voorgeschreven overgevoeligheid voor preparaten die sulfasalazine bevatten dienen zorgvuldig te worden bewaakt bij het begin van een behandelingskuur met Salofalk® Granu-Stix®. Bij het optreden van onverdraagzaamheidsreacties, zoals krampen, acute buikpijn, koorts, hevige hoofdpijn en rash, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Bij patiënten met fenylketonurie dient men er rekening mee te houden dat Salofalk® Granu-Stix® aspartaam als zoetstof bevat, overeenkomend met 0,56 mg (Salofalk® 500 mg Granu-Stix®), 1,12 mg (Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®), 1,68 mg (Salofalk® 1,5 g Granu-Stix®) en 3,36 mg (Salofalk® 3 g Granu-Stix®) fenylalanine. **Bijwerkingen:** bloed- en lymfestelselaandoeningen: afwijkingen van het bloedbeeld (aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie) (zeer zelden, <1/10.000). Zenuwstelselaandoeningen: hoofdpijn, duizeligheid (zelden, ≥1/10.000; <1/10.000). Perifere neuropathie (zeer zelden, <1/10.000). Maagdarmsstelselaandoeningen: buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken (zelden, ≥1/10.000; <1/10.000). Acute pancreatitis (zeer zelden, <1/10.000). Hartaandoeningen: myocarditis, pericarditis (zelden, ≥1/10.000; <1/10.000). Ademhalingsstelsel- en mediastinum-aandoeningen: allergische en fibrotische longreactie (inclusief dyspneu, hoest, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, long infiltratie, pneumonitis) (zeer zelden, <1/10.000). Nier- en urinewegaandoeningen: vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstiële nefritis en nierinsufficiëntie (zeer zelden, <1/10.000). Huid- en onderhuidsaandoeningen: alopecia (zeer zelden, <1/10.000). Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: myalgie, artralgie (zeer zelden, <1/10.000). Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, farmacogene koorts, lupus erythematosus, paronchitis (zeer zelden, <1/10.000). Lever- en galaandoeningen: afwijkingen van parameters van de leverfunctie (verhoogde concentratie transaminasen en parameters van cholestasie), hepatitis en cholestatische hepatitis (zeer zelden, <1/10.000). Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: oligospermie (verspreid) (zeer zelden, <1/10.000). **Verpakking:** doos met 60 sachets (Salofalk® 1,5 g Granu-Stix® en Salofalk® 3 g Granu-Stix®) of 100 sachets (Salofalk® 500 mg Granu-Stix® en Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®). **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. en volledig vergoed. RVG 28130, RVG 28131, RVG 100059 en RVG 107302. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg, Duitsland. **Voor informatie:** contact Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Breda, 076-5244200, of raadpleeg de volledige SPC. **Versie verkorte SPC-tekst:** 20140729.

- Referentie:** 1. SPC Salofalk® 3g Granu-Stix® RVG 107302. 2. Liefeld L et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1115-22. 3. Krus W et al. Aliment Pharmacol Ther 2011 33: 313-22.

Focus op perfectie



EXPLORING FAECAL IMMUNOCHEMICAL TEST PERFORMANCE FOR COLORECTAL CANCER SCREENING

'FIT is at its limit, take it to the next level'.

Sietze van Turenhout, Vrije Universiteit Amsterdam, 26 november 2014



De mortaliteit van colorectaalcarcinoom (CRC) kan worden verlaagd door te screenen met immunologische fecaal-occult-bloedtesten (FITs). De testeigenschappen van FIT voor detectie van CRC en adenomen zijn echter matig. Dit proefschrift onderzocht diverse aspecten van het gebruik van FIT. Het gebruik van twee testen bleek sensitiever dan één test, maar de ratio van sensitiviteit en specificiteit was vergelijkbaar bij één en twee testen. Één FIT kan een vergelijkbare sensitiviteit bereiken door een lagere afkapwaarde te gebruiken. Daarnaast bleek de sensitiviteit van FIT voor CRC bij vrouwen lager te zijn dan bij mannen. Dit verschil verdween door bij vrouwen een lagere afkapwaarde te kiezen en kwam niet voort uit een verschil in leeftijd of locatie van de tumor. De aanwezigheid van hemorroiden verstoorde de testuitslagen van FITs nauwelijks; mensen met en zonder hemorroiden hadden een gelijk aantal foutpositieve testen. Verder werd onder andere

geconstateerd dat een enkele FIT 70% van de gevorderde neoplasieën mist bij surveillance naar adenomen en CRC. FIT lijkt haar top te hebben bereikt, maar schiet tekort. Een betere screeningstest zou kunnen worden verkregen door tumorspecifieke markers aan FIT toe te voegen. Dit kan niet alleen leiden tot een hogere sensitiviteit, maar ook tot detectie van alleen die adenomen die daadwerkelijk een hoog risico hebben om CRC te worden.

Curriculum vitae

Sietze van Turenhout (1984) studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Na het afstuderen begon hij het promotieonderzoek onder leiding van prof. dr. C.J.J. Mulder, prof. dr. G.A. Meijer, dr. L.G.M. van Rossum en dr. V.M.H. Coupé. In mei 2011 begon Sietze met de opleiding tot MDL-arts. Momenteel werkt hij in het VU medisch centrum.

Het proefschrift is te verkrijgen via s.vanturenhout@vumc.nl.

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: STUDIES ON AN EMERGING DISEASE

Bram van Rhijn, Universiteit van Amsterdam, 3 december 2014



Eosinofiele oesofagitis (EoE) werd 20 jaar geleden voor het eerst herkend als ziektebeeld. Er was nog weinig bekend over de pathofysiologie van de ziekte en het vóórkomen ervan in Nederland. Met dit proefschrift onderzochten wij de epidemiologie, pathofysiologie en behandeling van EoE.

In het eerste deel tonen wij aan dat EoE steeds vaker voorkomt in Nederland en dat aan deze stijging nog geen eind lijkt te komen. In het tweede deel laten we zien dat EoE-patiënten een verminderde barrièrefunctie van het slokdarmepitheel hebben. Dit lijkt een belangrijke factor in de pathofysiologie, omdat afname van de ontsteking bleek te zijn geassocieerd met herstel van de barrièrefunctie van het slokdarmepitheel. Ook toonden wij met een nieuwe allergietest (ImmunoCAP ISAC) aan, dat de meerderheid van de EoE-patiënten gesensibiliseerd is tegen voedsel- en/of inhalatieallergenen. Een exclusiedieet gebaseerd op deze test

bleek geen effect te hebben op de ziekteactiviteit. Het derde deel van het proefschrift richt zich op de waarde van endoscopische tekenen bij EoE. We vonden dat endoscopische tekenen betrouwbaar werden gescoord (gemiddelde tot goede inter- en intra-observer-overeenkomst), maar dat endoscopische tekenen niet goed de ziekteactiviteit kunnen voorspellen. Derhalve blijft het nemen van slokdarmbiopsen noodzakelijk voor het vaststellen van de ziekteactiviteit bij EoE.

Curriculum vitae

Bram van Rhijn (Groningen, 1985) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Na zijn afstuderen in 2011 startte hij zijn promotietraject onder begeleiding van prof. dr. A.J.P.M. Smout, dr. A.J. Bredenoord en dr. J. Verheij. Sinds februari jongstleden werkt Bram als arts-assistent dermatologie in het UMC Utrecht.

Het proefschrift is te verkrijgen via b.d.van.rhijn@gmail.com.

SURVEILLANCE OF INDIVIDUALS AT HIGH RISK FOR DEVELOPING PANCREATIC CANCER

Femme Harinck, Erasmus Universiteit, 4 december 2014



Screening toegepast op personen met een erfelijk of familiair verhoogd risico op pancreascarcinoom resulteert mogelijk in een verbetering van de prognose.

Dit proefschrift gaat over erfelijke en familiale pancreascarcinoom.

De doelen waren:

(1) Onderzoeken welke screenings-

techniek en -aanpak het meest geschikt zijn voor het opsporen van vroeg-stadiumpancreascarcinoom en premaligne laesies.

(2) Meer inzicht krijgen in de hoog-risicopopulatie, waarbij wij ons hebben gefocust op welke DNA-mutaties van belang zijn en het bepalen van het daadwerkelijke pancreascarcinoomrisico voor bepaalde hoogrisicopopulaties.

(3) Onderzoeken wat de psychische impact is van deelname aan een pancreasscreeningsprogramma.

Onze resultaten toonden onder andere, dat zowel endosonografie (EUS) als MRI geschikte screeningstechnieken zijn. EUS lijkt superieur voor de detectie van kleine solide laesies en MRI in de

detectie van cysteuze laesies. Ook vonden wij, dat patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers een zeer hoog risico hebben op het krijgen van pancreascarcinoom met een cumulatief risico van 26% op de leeftijd van 70 jaar.

Verder bleek uit onze psychologische vragenlijststudie dat – ondanks het invasieve karakter van EUS – EUS en MRI als even belastend werden ervaren en dat het vinden van een afwijking geen invloed had op het niveau van angsten en zorgen over kanker.

Curriculum vitae

Femme Harinck (1980) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. In 2008 begon zij aan haar promotieonderzoek op de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van zowel het Erasmus MC en van het AMC onder supervisie van prof. dr. M.J. Bruno, prof. dr. P. Fockens, dr. J.E. van Hooft en dr. J.W. Poley. In mei 2012 is zij gestart met de opleiding tot MDL-arts in het Erasmus MC.

Het proefschrift is te verkrijgen via f.harinck@erasmusmc.nl.

THE BURDEN OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE FROM AN INDIVIDUAL AND A SOCIETAL PERSPECTIVE

Mike van der Have, Universiteit van Utrecht, 9 januari 2015



Dit proefschrift belicht de belasting van inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD), zowel vanuit het perspectief van de patiënt als van de samenleving. De focus ligt hierbij op de therapietrouw (*adherence*) voor anti-TNF-middelen, kwaliteit van leven en gezondheidszorgkosten van IBD-patiënten.

Ten eerste laten we zien dat de therapieontrouw (*non-adherence*) voor anti-TNF-middelen circa 30% bedraagt en is geassocieerd met meer operaties, ziekenhuisopnames en opvlammingen. Verbetering van de therapietrouw zal daarom bijdragen aan betere uitkomsten voor de patiënt en lagere gezondheidszorgkosten voor de samenleving.

Daarnaast laten wij zien dat belangrijke patiëntgerapporteerde uitkomstmaten, waaronder therapietrouw, kwaliteit van leven en ziektelast (*disability*), in belangrijke mate worden bepaald door klinische ziekteactiviteit en ziektepercepties. Ziektepercepties zijn de gedachten die een patiënt heeft over verschillende dimensies van een ziekte, zoals de duur, aard, oorzaken, het beloop, de consequenties voor het dagelijks leven en de emotionele impact. Deze

gedachten geven richting aan de manier waarop een patiënt met klachten en gezondheidsproblemen in het dagelijks leven omgaat. Aangezien ziektepercepties modificeerbaar zijn, bieden zij een belangrijk aanknopingspunt voor toekomstige interventies. Tot slot laten we zien dat gezondheidszorgkosten vooral worden bepaald door inflatie, volumegroei en ziektelast. Vergrijzing daarentegen is geen belangrijke factor in de stijgende gezondheidszorgkosten.

Curriculum vitae

Mike van der Have (Arnhem, 1985) startte in 2005 na één jaar biomedische wetenschappen met de studie geneeskunde aan de universiteit Utrecht. Vanaf zijn zesde studiejaar werkte hij mee aan het opzetten van de Inflammatory Bowel Disease-database bij de MDL-afdeling van het UMCU onder leiding van dr. B. Oldenburg. Na zijn afstuderen in 2011 zette Mike eerdergenoemd onderzoek voort in een promotietraject onder begeleiding van prof. dr. P.D. Siersema, dr. H.H. Fidder en dr. B. Oldenburg. In januari 2014 startte hij in het UMCU met de opleiding tot MDL-arts.

Het proefschrift is te verkrijgen via m.vanderhave85@gmail.com.

ELISABETH-TWEESTEDEN ZIEKENHUIS:

Patiënt beter af als MDL en GE-chirurgie nauw gaan samenwerken

“We zitten nu in een overgangsfase. De twee Tilburgse ziekenhuizen zijn bestuurlijk gefuseerd, maar hebben nog wel hun eigen locaties. Zowel in het Elisabeth als in het Tweesteden Ziekenhuis Tilburg doen we poliklinische consulten en endoscopieën. Klinische zorg, acute ingrepen en geavanceerde endoscopische ingrepen gebeuren in het Elisabeth Ziekenhuis.”

Robbert Eichhorn is één van de MDL-artsen van het gefuseerde ziekenhuis, dat als verzorgingsgebied midden-Brabant (Tilburg, Waalwijk en omstreken) heeft, met zo'n 400.000 patiënten. “We zijn inmiddels met z'n zessen. Gezien de adherentie zouden dat er negen of tien moeten zijn; we hebben drie vacatures.” Het MDL-team bestaat verder uit twee nurse practitioners, twee MDL-verpleegkundigen en vier ANIOS.

Speerpunt

Het ziekenhuis heeft oncologie als speerpunt en heeft daarvoor ook alle faciliteiten, inclusief radiotherapie in het Verbeeten Instituut naast de deur. Daarnaast vormt de MDL-afdeling samen met de internist-infec-

tiologen een regionaal Hepatitis- (en HIV-) behandelcentrum.

Het Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis is een regionaal opleidingsziekenhuis en is als zodanig voor de Interne Geneeskunde verbonden aan het UMC St. Radboud en het Erasmus MC. “Wij verzorgen de MDL-stage in het kader van de opleiding tot internist, maar willen graag het perifere deel van de opleiding tot MDL-arts gaan verzorgen. Onze ANIOS verrichten naast poliklinische en klinische zorg ook wetenschappelijk onderzoek. Het geven van onderwijs aan arts-assistenten maakt ons werk een stuk leuker. Het houdt ons scherp en geeft de interactie die we nodig hebben om goed te kunnen functioneren.”

De afdeling participeert in het bevolkingsonderzoek darmkanker. De strakke planning die wordt gevraagd, maakt het niet altijd eenvoudig. “Natuurlijk redden we het, maar met drie MDL-artsen erbij zou het een stuk eenvoudiger zijn.”

Verbouwing

Momenteel worden plannen gemaakt voor de verbouwing van de endoscopie-afdeling en polikliniek. Door de fusie verschuift een groot deel van de MDL-zorg naar locatie Tweesteden Tilburg. Daar is ook de gastro-intestinale chirurgie gehuisvest en momenteel wordt bekeken in hoeverre daarmee kan worden samengewerkt. “Onze specialismen liggen zo in elkaars verlengde dat dit niet meer dan logisch is. Als je je alleen al realiseert hoe nauw we samenwerken op het gebied van oncologie. Wij – en dat zijn in ons ziekenhuis de MDL-artsen en GE-chirurgen – denken dat die patiënt nog veel beter kan worden behandeld als wij één team vormen.”



(Van links naar rechts): Moniek van Heijst (ANIOS), Stan Geurts (ANIOS), Jeroen van Eerdwijk (NP), Martijn Lammers (ANIOS), Dennis van de Lee (ANIOS), Robert Laheij, Maurice Lutgens, Ulrike de Wit, Geert Dodemont, Karlien Bruin, Moniek van de Dungen (MDL-vp), Marleen Wildhagen (MDL-vp), Robbert Eichhorn, Angelie de Heer (NP).