

STAND VAN ZAKEN 42 / KWALITEIT 44 / INTESTINALE METAPLASIE 47
CAPACITEIT 48 / MDL TRANSFERS 49 / MAAG 51-53 / LEVER 54-56
THEMA: COLORECTALE CHIRURGIE 56-68 / SYSTEEMGENEESKUNDE 69
COLUMN 73 / IBD-VERPLEEGKUNDE 75 / KENNISAGENDA 77
PROEFSCHRIFTEN 79 / DE AFDELING 80



MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 22 / NUMMER 2 / JUNI 2016

COLORECTALE CHIRURGIE:

MULTIDISCIPLINAIR MINIMAAL-INVASIEF MAATWERK



Slagkracht MDL in 2025

In juni 1996 vierden we de registratie van de 100^{ste} MDL-arts in Nederland. Het idee dat er rond 2005 à 2010 300 MDL-artsen zouden zijn, wekte de lachlust op. In 2007, bij de 275^{ste} MDL-arts, stuurde de Nederlandse Internisten Vereniging een brief of er niet al genoeg MDL-artsen waren. Minister Klink (VWS) vroeg zich dat prompt ook af. In 1996 leidden acht academische ziekenhuizen en twee perifere ziekenhuizen MDL-artsen op. Nu participeren negentien conglomeraten in de opleiding.

Welke uitdagingen moeten we de komende tien jaar tegemoet zien?

De zorg voor Barrett is goed gelukt, 150–200 vroeg-carcinomen worden door acht teams behandeld. De zorg voor de maag zoals we die verleenden in 1996, gericht op (na)zorg *Helicobacter pylori*, is verdampt. De preventie van NSAID-bloedingen is goed gelukt. Iedereen krijgt protonpompremmers. Weinigen zijn nog geïnteresseerd in de pre-maligne aandoeningen van de maag. Maagbiopsen ('gastric mapping') worden vergeten, ook al straalt de intestinale metaplasie in antrum en corpus ons tegemoet. De Europese consensus van 2012 in *Endoscopy* is duidelijk: bij intestinale metaplasie in corpus dient een screening te worden georganiseerd. Bij rokers en familiale maagkankerbelasting loopt de Odds Ratio twintigvoudig op.

De Nijmeegse droom van Fokko Nagengast uit 1996 is uitgekomen: we hebben een BVO darmkanker. In 2020 zullen ongeveer 100–120 MDL-artsen bevolkingsonderzoek doen.

Cardiogeriatric is een realiteit (N. Abrahams, Mayo Clinic). De twee-, drie- of viervoudige poging tot moord met antistolling door cardio-, neurologen en vasculaire internisten geeft veel bloedingen. Epidemiologisch inzicht ontbreekt. Whipple-chirurgie geeft aanzien, maar is palliatieve oorlogschirurgie: de levenskwaliteit is goed maar de overleving slecht. De concentratie hiervan brengt wanhoop bij de chirurgen die hoogcomplexen benigne aandoeningen behandelen, wanneer mogen ze IBD helpen? Mogelijk dat chemoradiatie bij pancreascarcinomen gaat helpen. Extra EUS, ERCP voor een hele kleine groep waaraan we héél véél geld gaan uitgeven.

Het aantal coeliakiepatiënten is sinds 1996 vertienvoudigd van 2500 tot 25.000. Het aantal patiënten dat vrijwillig een glutenvrij dieet volgt, is nieuw. Het lijkt erop dat steeds meer mensen glutenvrij speltbrood willen eten. We zien hen steeds vaker op de polikliniek.

Obesitas groeit dramatisch, we hebben nu 800.000 diabetespatiënten type II die door de huisarts worden gecontroleerd, 5% hiervan ontwikkelt NASH: 40.000 patiënten. Een werkplan hiervoor ontbreekt. 15% tot 20% van de levertransplantaties in de UK wordt verricht voor NASH. Hepatologen behandelen hepatitis B en C maar als een patiënt als eindstadium van hepatitis/NASH een HCC ontwikkelt, haken onze collegae af. Het lijkt gewenst dat voor Sorafenib een tyrosinekinaseremmer, hepatologen opstaan. De chemoradiatie bij de slokdarmchirurgie leidt tot een enorme verbetering in overleving. De levenskwaliteit blijft slecht. Misschien dat de Ivor Lewis-operatie dit verbetert. Twintig procent van de chemoradiatiepatiënten zal niet meer geopereerd hoeven te worden, met intensieve endoscopische follow-up tot gevolg. De bariatrische NASH-chirurgie gaat gepaard met complicaties qua voeding, nabloedingen, steenlijden et cetera. De wetenschappelijke verantwoording over 11.000 operaties en follow-up is onvoldoende en vraagt om actie.

30% van onze MDL-slagkracht is vrouw, 65% van onze AIOS is vrouw. Indien onze MDL-vrouwen fulltime werken bij een toename van MDL-artsen tot rond de 725 in 2026, zullen we plus 50% MDL-vrouwkracht bereiken. Indien zij (tijdelijk) minder werken dan mannen, zullen we een genderspecifiek femalepowerprobleem tegemoet kunnen zien met een persisterend tekort aan MDL-artsen.

Alles overziend zullen wij een forse instroom van MDL-AIOS (30–40 per jaar) moeten continueren. Naast verbreding is bovendien een visie op de verdieping van ons vak dringend gewenst. Ik heb gezegd.

Chris Mulder

U kunt MAGMA 2-2016 met REFERENTIES te allen tijde raadplegen via www.mdl.nl/MAGMA.

COLOFON MAGMA IS EEN UITGAVE VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN. HET MAGAZINE WORDT GRATIS TOEGEZONDEN AAN NEDERLANDSE MDL-ARTSEN EN ANDERE MDL-GEÏNTERESSEERDE SPECIALISTEN; MEDISCHE BIBLIOTHEKEN EN BESTUREN VAN PATIËNTENORGANISATIES. MAGMA VERSCHIJNT VIER KEER PER JAAR. OPLAGE 2650 EXEMPLAREN. REDACTIE: HENK VAN BUUREN, MARINA GRUBBEN, WIM HAMEETEMAN, MARLOES VAN IERLAND-VAN LEEUWEN, HENK-MARIJN DE JONGE, CHRIS MULDER, BART OPSTEEG, MARTEN OTTEN. EINDREDACTIE: VAN LUYKEN COMMUNICATIE ADVISORS. REDACTIEADRES: PROF. DR. CHRIS J.J. MULDER, VU MEDISCH CENTRUM, POSTBUS 7057, 1007 MB AMSTERDAM. FAX: (020) 444 05 54. E-MAIL: C.J.MULDER@VUMC.NL. ABONNEMENTEN, ADRESWIJZIGINGEN EN ANDERE VRAGEN: SECRETARIAAT NVMDL, POSTBUS 657, 2003 RR HAARLEM. E-MAIL: SECRETARIAAT@MDL.NL. VORMGEVING: M.ART, HAARLEM. GRAFISCHE VORMGEVING: DRUK DELTABACH, GRAFIMEDIA BV, NIEUW-VENNEP. ISSN: 1384-5012. MAGMA MAGMA IS, VOLGENS VAN DALE, 'DE GESMOLTEN MASSA VAN SILICATEN EN OXIDEN IN HET BINNENSTE DER AARDE'. HET STAAT ALS NAAM VAN DIT TIJDSCHRIFT VOOR HET BINNENSTE VAN DE MENS EN VOOR DE DYNAMIEK VAN HET VAKGEBIED MAAG-DARM-LEVERZIEKTEN. COVER: TATME-PROCEDURE, VUMC.



Een dikke onvoldoende!

Dat cijfer kreeg het Capaciteitsorgaan toebedeeld van het NIVEL-instituut eind 2015 voor haar berekening van de landelijke behoefte aan MDL-artsen. Naar blijkt is die behoefte jarenlang systematisch te laag ingeschat, waardoor de instroom in de opleiding MDL niet in de pas heeft gelopen met de snel toenemende behoefte aan MDL-artsen. Als MDL-artsen ervaren we dat dagelijks door overvolle spreekuren en endoscopieprogramma's. Maar vooral onze patiënten kennen de gevolgen: lange wachttijden en delen van Nederland waar MDL zorg niet of maar beperkt beschikbaar is.

Hoe lang gaat dat nog zo door? Als het aan de NVMDL ligt, komt er binnen enkele jaren een definitieve oplossing. Wat is daarvoor nodig? Als eerste een gedegen en onafhankelijke onderbouwing van DE MDL-zorgvraag. Nou, die is er, vastgelegd in het onafhankelijke NIVEL-rapport Schatting onvervulde vraag MDL-artsen, verschenen in oktober 2015. Ten tweede is een goede afstemming nodig met de beroepsgroep en ten derde de bereidheid om problemen op te lossen, zodat we patiënten kunnen bieden waar ze eenvoudig weg recht op hebben: goede MDL/zorg dichtbij huis.

De NVMDL zoekt naar oplossingen. We staan hierin als specialisme niet alleen: een derde van de medische specialisten vindt de voorgestelde ramingen van het Capaciteitsorgaan voor instroom niet in lijn met de werkelijke behoefte. Hoe verder? Het is tijd om onze patiënten te laten weten dat wachttijden voorlopig niet korter zullen worden, dat het bevolkingsonderzoek naar darmkanker voorlopig nog niet op volle kracht zal kunnen draaien: geen prettig vooruitzicht! We praten, samen met de Raad Opleidingen van de FMS, verder met het Capaciteitsorgaan: zo'n onvoldoende wil je toch herkansen?

Was getekend,
Ad Masclee
- voorzitter -



Colorectale chirurgie

Colorectale chirurgie is in Nederland bezig met een verzelfstandiging zoals in het buitenland al meer gebruikelijk is. Colorectale chirurgie wordt van oudsher bedreven als onderdeel van de algemene chirurgie. De toenemende complexiteit vraagt echter nadere specialisering. En daarvan is nu ook al sprake binnen de colorectale chirurgie zelf. Naast de acute abdominale chirurgie zijn er drie belangrijke gebieden te onderscheiden die elk hun eigen specialisatie kennen. De drieluik functionele en bekkenbodempatiënt, IBD en colorectaal carcinoom wordt in sommige grotere klinieken dan ook als gescheiden specialismen aangeboden, aangezien ze elk in hun volle breedte veel aandacht en multidisciplinaire expertise vereisen.

In deze MAGMA schetsen we voor u veelbelovende ontwikkelingen in Nederland binnen colorectale chirurgie voor bekkenbodempatiënt, IBD en colorectaal carcinoom. Ik noem ze alvast in vogelvlucht:

Bekkenbodempatiënt – In Nederland is bekkenbodempatiënt een specialisme met relatief weinig volume en aandacht. Recente media-aandacht en de *meshed up-gate* in met name de gynaecologische chirurgie hebben hieraan in negatieve zin bijgedragen. Ten onrechte, want de kwaliteit van leven van patiënten met bekkenbodempatiënt- en motiliteitsproblemen kan zeer drastisch zijn verlaagd. Niels Wijffels laat zien dat in nauwe samenspraak met MDL, uroloog, gynaecoloog, psycholoog en pijnspecialist chirurgie soms een goede uitkomst biedt.

IBD-chirurgie in het monoklonale tijdperk – IBD-chirurgie wordt in nauwe samenspraak met de IBD-MDL-arts beoefend en is met de toenemende therapeutische (on)mogelijkheden een vak op zich. Willem Bemelman toont u de ins & outs vanuit chirurgisch perspectief.

Colorectaal carcinoom en chirurgie – Met name voor het rectumcarcinoom, waarbij de therapie grote impact heeft op de patiënt, geldt dat Nederland voorop loopt bij de huidige ontwikkelingen. We schetsen een aantal grote Nederlandse studies in twee bijdragen over rectumpreservatie respectievelijk transanale chirurgie. En u vindt een artikel over de behandeling van de patiënt met hematogene en/of peritoneale metastasen. Opgeven kan een optie zijn. Maar niet nadat u hebt gelezen hoe Cees Verhoef en collega's de vele behandelingsmogelijkheden voor patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom in kaart hebben gebracht.

Jurriaan Tuynman
Colorectaal chirurg VUmc

NIEUWE VOORZITTER COMMISSIE KWALITEIT:

‘MDL is geen kookboekgeneeskunde’

De nieuwe voorzitter van de commissie Kwaliteit NVMDL kijkt me bij het begin van ons gesprek ernstig aan. “Het is niet eenvoudig je boodschap in een artikel duidelijk over te brengen. In een gesprek kun je met je intonatie nuances aanbrengen of reageren op een opgetrokken wenkbrauw. Op papier kunnen je woorden heel anders overkomen dan je bedoelt. Daarom geef ik ook de voorkeur aan bellen boven eindeloos e-mailen, ook met de leden van de commissie.”

Marina Grubben was veertien jaar verbonden aan een perifeer ziekenhuis voordat zij anderhalf jaar geleden bij het Erasmus MC aantrad. Daar zet zij nu haar brede ervaring in het MDL-vak in voor de kwaliteit van de zorg, met uiteraard goede patiëntenzorg als uitgangspunt. Haar endoscopische aandachtsgebieden zijn geavanceerde interventietechnieken, zoals EMR in het colon en ERCP. De MDL-

afdeling van het Erasmus MC steunt haar inzet voor de commissie Kwaliteit van harte.

Met oog voor de omgeving en voldoende ervaring in het vakgebied betreedt Marina de ruimte voor verbetering behoedzaam. “Kwaliteitsdenken komt al snel bedreigend of bemoeizuchtig over. Toch moet je elkaar aanspreken. Zonder aanmatigend te zijn kun je collega’s open vragen stellen. Samen

kun je overbodige handelingen opsporen, inefficiënte patronen doorbreken en fouten voorkomen.” Ze wil graag haar visie delen en staat open voor andere opvattingen.

“Ik hecht aan een gedeeld standpunt en wil graag in samenspraak ons vak neerzetten. Ons specialisme ontwikkelt zich in hoog tempo. Wat we vroeger aan de chirurg overlieten, doen we nu zelf. Dit brengt echter ook risico’s met zich mee. Dat is bijvoorbeeld een onderwerp dat we moeten bespreken. De commissie Kwaliteit biedt een podium voor communicatie over wat we doen en hoe we het doen.

De uitwisseling van zienswijzen brengt ons verder. Tegelijkertijd zullen we de vaart erin houden en discussies niet eindeloos laten doormodderen. We staan ten dienste aan de NVMDL. Als een vooruitgeschoven post geven we vorm aan die kwaliteitsaspecten

NIEUWS

Expertpanel neoplastische pancreascysten

De kans op maligne onttaarding van neoplastische pancreascysten is waarschijnlijk klein, maar exacte cijfers ontbreken. Uit voorzorg adviseren de huidige richtlijnen daarom intensieve controle. Het nut van deze surveillance wordt momenteel onderzocht met de PACYFIC-studie (www.pacyfic.net). Als onderdeel van deze prospectieve cohortstudie is een expertpanel opgericht.

Waarom een expertpanel?

Door het ontbreken van consensus en wetenschappelijk bewijs vormt het management van patiënten met een pancreascyste vaak een uitdaging.

Welke vragen beantwoordt het panel?

Het panel kan worden geconsulteerd bij vragen over het te voeren cystebeleid, bijvoorbeeld bij twijfel over de diagnose, behandeling of surveillance.

Wie zijn de experts?

Het panel bestaat uit tien leden: vier MDL-artsen, drie chirurgen en drie radiologen. Deze zijn werkzaam in gespecialiseerde ‘pancreas-centra’ en verbonden aan de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG, www.dpcg.nl).

Hoe werkt het?

Via www.pacyfic.net/expert kunt u het expertpanel consulteren. In deze online omgeving vragen wij u een consultformulier in te vullen en relevante beelden te uploaden. Beeldvorming kan ook als cd-rom per post worden verstuurd. Binnen één week zullen minimaal vijf panelleden hun advies uitbrengen. Deze adviezen worden gebundeld in een document dat u online kunt inzien, opslaan en/of printen.





Marina Grubben: "De commissie Kwaliteit biedt een podium voor communicatie over wat we doen en hoe we het doen."

die ons vak verbeteren." Haar toon houdt het midden tussen streng en belangstellend, kritisch en uitnodigend. Ze bekijkt zaken van alle kanten en komt met voorstellen om impasses te doorbreken, maar als de stemmen staken hakt zij de knoop door. Ze houdt van teamwerk en wil het beste uit zichzelf én anderen halen. Haar drive zit haar ook weleens in de weg. "Ik heb geleerd dat je de eisen die je aan jezelf stelt, niet aan een ander mag opleggen."

Budget voor nieuwsgierigheid

Kwaliteitsdenken staat onder druk. Medici moeten zich steeds meer verantwoorden – daar is op zich niet mis mee, zolang het reëel blijft. "MDL-ers zijn best braaf, we hebben altijd meegedacht met de politiek, maar vinkjes zijn niet zaligmakend. Het gaat erom met elkaar vast te stellen wat ons écht helpt om betere zorg te leveren. Kwaliteit voor de patiënt is het leidende principe." Zelf put ze daar veel voldoening uit: "Patiëntenzorg

geeft mij de push om met elkaar na te gaan hoe we het nog beter kunnen doen. Dat is een teamprestatie. Ieder heeft zijn eigen taak en verantwoordelijkheden. Je floreert als team." De opleiding van MDL-artsen en de research voor spijsverteringsaandoeningen zijn ook onderwerp van het kwaliteitsdenken. Marina plaatst daar direct een kanttekening bij: "Juist aan onderzoek kun je geen al te rigide eisen stellen. Research kan niet louter efficiënt zijn, vernieuwing gedijt juist bij enige mate van vrijheid. Laten we niet al het geld inzetten op de knelpunten in de zorg, maar ook budget overhouden voor nieuwsgierigheid." Bij het opleidingsprogramma wil de commissie graag meedenken over de accenten en de lengte van het programma. "Je kunt de opleiding wel inkorten, maar de vraag is of we daarmee het veld goed blijven bedienen. We willen als commissie voorkomen dat de kwaliteit van de opleiding nu of op termijn in het gedrang komt."

Speerpunten

Als voorzitter hecht ze aan een sterk teamgevoel binnen de commissie. Je werkt beter samen als je elkaar niet alleen aan de vergadertafel spreekt, maar ook af en toe in een andere sfeer ontmoet. Dat versterkt de saamhorigheid en bevordert het begrip

over en weer. Wat mogen we de komende jaren van de commissie verwachten? Het eerste speerpunt is een duidelijke structuur voor de Nederlandse versus internationale richtlijnen. Er moeten met name heldere afspraken komen voor de eenduidige interpretatie van gegevens. De tweede prioriteit zijn de prestatie-indicatoren. Op dit terrein kan de commissie voor rust en evenwicht zorgen. "Met de juiste ICT kunnen we de prestatie-indicatoren goed laten landen. ICT is geen doel, maar een middel voor doelmatige kwaliteitsbewaking. Het moet ons tijdwinst opleveren." Marina benadrukt dat de protocollen niet mogen ontaarden in kookboekgeneeskunde. "Uiteraard willen we doelmatig werken. Bij kanker is het bijvoorbeeld duidelijk dat je eerst bepaalde onderzoeken doet, maar dat is anders als iemand zich met buikpijn bij je meldt. Dan komt het erop aan dat je uitvindt wat goed is voor deze specifieke patiënt. Je kunt niet alles in een procedure vatten. En dat moet je ook niet willen."

Welke valkuilen ziet zij voor de commissie? "Kwaliteit betreft alle aspecten van ons vak. Daarmee loop je het risico te veel naar je toe te trekken. Bij elk onderwerp dat zich aandient, zullen we ons moeten afvragen of het aan ons is om die vraag te beantwoorden."

"We geven vorm aan die kwaliteitsaspecten die ons vak verbeteren"

Ursofalk®

Kies bewust



50 mg/ml Suspensie



500 mg Tablet



250 mg Capsule



Focus op perfectie



Intestinale metaplasie

De tractus digestivus is de bron van een kwart van alle kanker in Nederland (ruim 23%). Deze maligniteiten, voornamelijk adenocarcinomen, worden meestal voorafgegaan door premaligne veranderingen. Deze premaligne stadia kunnen in aanmerking komen voor screening, surveillance, en gerichte interventie.

De kennis over premaligne afwijkingen van de tractus is begonnen in de maag. Dat is begrijpelijk: vóór 1950 was maagkanker veruit de meest voorkomende maligniteit. De eerste kankerregistratiestudies in Duitsland (19^e eeuw) rapporteerden dat maagkanker 30–40% van alle maligniteiten betrof. *Guaiaec faeces occult* bloed-testen werden honderd jaar geleden ontwikkeld om bloedverlies uit de maag aan te tonen. Cohortstudies van patiënten met atrofische gastritis leerden dat maagkanker ontstond via een cascade van gastritis, leidend tot atrofie, intestinale metaplasie, en uiteindelijk bij een deel van de patiënten via dysplasie tot een carcinoom. De progressie van atrofie en metaplasie naar kanker treedt op met een frequentie van rond 0,5% per jaar. Het focus verschoof naar de Barrettslokdarm en colon-neoplasie. Dit werd ingegeven door de toename van carcinomen van slokdarm en colon, het voor de slokdarm kleine doelgebied en voor colon de poliepectomie. Door de dalende incidentie van maagkanker als gevolg van de dalende prevalentie van *H. pylori*-infectie ontstond de indruk dat maagkanker snel zou verdwijnen. Tevens was de inschatting van onze collegae dat risico's op kanker bij aandoeningen van de maag, anders dan bij slokdarm, colon, galwegen of pancreas, te klein zouden zijn. Het is zorgwekkend dat 40–60% van de patiënten met histologisch bevestigde premaligne maagafwijkingen geen surveillance krijgt aangeboden, zelfs niet als het gaat om patiënten jonger dan 60 jaar met aangetoonde dysplasie (de Vries

AC et al. *Gastro* 2008). Follow-upstudies na diagnostische gastroscopie rapporteren bij herhaling dat ongeveer 10% van de maagcarcinomen bij gastroscopie worden gemist. Dit zouden wij voor het colon beslist onacceptabel vinden.

Het is verstandig om te realiseren dat in ons land ruim 1500 maagcarcinomen per jaar worden gediagnostiseerd. Daarbij is sprake van opmerkelijke verschillen tussen bevolkingsgroepen. De risico's onder immigranten en mensen in lagere socio-economische klasse, met name als gevolg van de hogere prevalentie van *H. pylori* en andere risicofactoren zijn hoog. De meeste patiënten worden in een laat stadium gediagnostiseerd, de sterfte blijft onveranderd hoog. Het adagium is achterhaald dat premaligne maagafwijkingen toevallsbevindingen zijn. De huidige hogeresolutie-endoscopen maken het mogelijk om het slijmvlies goed te beoordelen en gericht te biopteren. De maag moet zorgvuldig beoordeeld worden op de conditie van het slijmvlies.

Het kankerrisico is gerelateerd aan de graad en uitgebreidheid van premaligne maagafwijkingen. Het risico op kanker is hoger dan het risico van patiënten met een niet-dysplastisch Barrettsegment of van patiënten na adequate coloscopie met complete verwijdering van sporadische colonadenomen. De UEG-richtlijn ten aanzien van behandeling van patiënten met premaligne maagafwijkingen is duidelijk (Dinis-Ribeiro M et al. *Endoscopy* 2012).

De NVMDL moet beoordelen of zij deze richtlijn overneemt. Wij moeten beginnen aan verbetering van diagnostiek van pre- en vroeg-maligne maagafwijkingen en gerichte surveillance van patiënten met uitgesproken intestinale metaplasie in antrum en corpus. Een plan dat erop is gericht het voorkomen van maagcarcinomen met 50% te verminderen (2015–2030), vraagt om verdieping van zorg.

Om de impact van een dergelijk beleid ook

Refractaire coeliakie type II (Pr-EATL)

De meeste coeliakiepatiënten herstellen volledig op een levenslang glutenvrij dieet. In zeldzame gevallen herstelt de vlokatrofie niet of recideert ondanks een goed gevolgd dieet. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een agressieve vorm van lymfeklierkanker in de darm. Behandelingen voor deze zogenaamde refractaire coeliakie type II bestonden tot nu toe enkel uit cladribine al dan niet in combinatie met Budesonide Non-SR, al dan niet in combinatie met een stamceltransplantatie. Omdat chemotherapie niet altijd werkt en stamceltransplantatie niet altijd uit te voeren is vanwege een slechte conditie of hoge leeftijd van de patiënt, is er sterke behoefte aan een nieuw medicijn. De afdeling MDL van het VUmc is sinds april 2016 onder leiding van Gerd Bouma gestart met een onderzoek naar anti-IL 15 tegen refractaire coeliakie. Dit doen zij in samenwerking met het Amerikaanse bedrijf Celimmune. Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte komen voor deze studiepatiënten vanuit heel Europa naar Amsterdam voor deelname (n = 25).

Oproep

We zoeken coeliakiepatiënten voor deze studie met een aberrante IEL-T-cel lijn (CD3+ CD8-) om hen op tijd te behandelen om een *enteropathy associated* T-cellymfoom (Pr-EATL) te voorkomen. Hebt u patiënten met refractaire coeliakie en wilt u als centrum participeren in deze studie, dan kunt u contact opnemen met:

Tom van Gils, t.vangils@vumc.nl of
Gerd Bouma, g.bouma@vumc.nl.

Tom van Gils, Arts-onderzoeker VUmc

prospectief te evalueren, is het aan te raden patiënten met informed consent en ethische toestemming te monitoren in een centraal databestand. Naast het Rotterdamse team (Manon Spaander) zijn er andere centra die de maag weer op de kaart willen zetten. We zouden een maagwerkgroep premaligne aandoeningen à la de Pancreaswerkgroep moeten starten. Wie doet er mee?

Ernst Kuipers, Erasmus MC

IS ÉÉN MODEL WEL TOEPASBAAR VOOR DERTIG SPECIALISMEN

Vrij statisch uniform model

“Ik denk dat de MDL-artsen een terecht punt hebben waar zij vinden dat het Capaciteitsorgaan in zijn jongste Capaciteitsraming te weinig rekening heeft gehouden met parameters als het bevolkingsonderzoek naar darmkanker en de vergrijzing van de bevolking. De analyse van het NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg) die op verzoek van de NVMDL is uitgevoerd, toont dit ook aan. Daar komt dan ook nog bij, dat door de technologische ontwikkelingen van de endoscopie veel meer mogelijk is geworden en mogelijk gaat worden in een groeispecialisme als de MDL. En ja, dan kun je je terecht afvragen of deze aspecten voldoende zijn verwerkt in de raming van het Capaciteitsorgaan.”



Vivienne Schelfhout, directeur Opleiding van de Federatie Medisch Specialisten en verbonden aan de Stichting BOLS.

We spreken met Marianne ten Kate-Booij, voorzitter van de Raad Opleiding en bestuurslid van de Federatie Medisch Specialisten. Zij is als gynaecoloog en opleider werkzaam in het Erasmus MC te Rotterdam. Haar aandachtsgebied is hier vooral de zogeheten benigne gynaecologie met kinder- en adolescentengynaecologie in het bijzonder. Namens de Federatie Medisch Specialisten zit zij in het bestuur van de Stichting BOLS.

Ook aanwezig is Vivienne Schelfhout, directeur Opleiding van de Federatie Medisch Specialisten en vanuit die hoedanigheid verbonden aan de Stichting BOLS. “Wij hebben als Federatie geen inzicht in de cijfers en inschattingen per specialisme. Wij hebben daar op dit moment dan ook geen oordeel over. We adviseren de wetenschappelijke verenigingen wel om met het Capaciteitsorgaan te gaan praten als zij het niet eens zijn met de gehanteerde parameters en daardoor met de uitkomsten van het Capaciteitsplan. Wij hebben de verenigingen verzocht om hierover terug te koppelen in de Raad Opleiding. Als meerdere verenigingen twijfels hebben bij de nieuwe aantallen ofwel het gehanteerde model, dan kunnen we hierin gezamenlijk met ondersteuning vanuit de Federatie in overleg gaan met het Capaciteitsorgaan.”

Ten Kate-Booij: “Een meer algemene discussie, eentje die we met z’n allen moeten voeren, Federatie, wetenschappelijke verenigingen en het Capaciteitsorgaan, gaat over het gehanteerde model. Is een vrij statisch uniform model wel toepasbaar voor alle dertig specialismen? Zou je niet per specialisme een apart model moeten hebben? Een eigen model voor bijvoorbeeld de beschouwende, de snijdende en de ondersteunende disciplines. Het zijn niet voor



Marianne ten Kate-Booij, voorzitter van de Raad Opleiding en bestuurslid van de Federatie Medisch Specialisten.

niets specialismen met elk karakteristieke kenmerken waarmee rekening moet worden gehouden. En dat is ook wat de MDL-artsen terecht een aantal keren hebben aangegeven. Zij zijn daarin overigens niet de enigen, ook bijvoorbeeld de gynaecologen en medische microbiologen gaan hierover in gesprek met het Capaciteitsorgaan.”

Ook kindergeneeskunde, weten Schelfhout en Ten Kate-Booij, heeft jarenlang aangegeven dat de raming voor haar specialisme niet klopte. Het Capaciteitsorgaan raamde het aantal op te leiden kinderartsen te hoog, terwijl de behoefte aan kinderartsen duidelijk afneemt. Niet alleen als gevolg van een tragere bevolkingstoename, maar ook door

MDL TRANSFERS

de concentratie van bepaalde zorg, zoals bijvoorbeeld kinderoncologie. Ten Kate-Booij: “Kinderartsen zijn voor het eerst zeer te spreken over de nieuwe berekeningen. Zij gaan voor de eerste keer echt naar beneden. Dat bewijst maar weer dat het uitermate lastig is om één model toe te passen op alle specialismen. Voor een aantal is het goed, maar voor andere niet of zelfs in het geheel niet, hetzij te hoog, hetzij te laag.”

Op de driejarige raming van het Capaciteitsorgaan heeft de Stichting BOLS geen invloed. Daarvoor is nu juist het Capaciteitsorgaan in het leven geroepen om de minister van VWS hierin te adviseren. Deze stelt op basis van de adviezen van het Capaciteitsorgaan jaarlijks het aantal instroomplaatsen beschikbaar. BOLS verdeelt vervolgens deze plaatsen. Schelfhout: “De ramingen van het Capaciteitsorgaan kennen een minimum en maximum. Dat heeft BOLS de afgelopen jaren de ruimte gegeven om bij de verdeling van de instroomplaatsen tot consensus te komen. Voor een enkel specialisme waaronder de MDL, kwam men bij de verdeling soms zelfs boven de bandbreedte uit.”

Ten Kate-Booij: “Onder die bandbreedte gaan zitten is voor het ministerie onbespreekbaar. Maar als je voor een paar beroepsverenigingen op de ondergrens zit, kunnen aan bepaalde specialismen meer plekken worden toegewezen, zelfs ook boven de bandbreedte zoals aangegeven in het Capaciteitsplan.”

BOLS, legt Schelfhout uit, gaat bij het verdelen van de instroomplaatsen geleidelijk de nieuwe ramingen hanteren. “De jongste raming voor 2016 verschilt zo ontzettend veel met die uit het Capaciteitsplan 2013, dat er binnen BOLS snel consensus was om de nieuwe aantallen geleidelijk te gaan invoeren.

Voor 2016 zitten we derhalve boven de nieuwe bandbreedte. Dat heeft overigens niets te maken met de discussie of de getallen juist zijn of niet.”

In *MAGMA 1-2016* meldden we dat het St. Jansdal Hardewijk op zoek was naar een 5^{de} en 6^{de} MDL-arts; dit was niet correct. Als nummer 7 start op 1 juni 2016 Marijn Sijsma met als aandachtsgebied hepatologie. Ze zoeken nog een 8^{ste} MDL-arts: een allround MDL-er met affiniteit voor mobiliteit, NGM én BVO-expertise.

Westen

Pieter Jan de Jonge (Erasmus MC) start als 16^{de} MDL-arts in het Erasmus MC, zijn aandachtsgebied is de interventie-endoscopie.

Koen Kessels (UMCU) verlaat Almere en gaat naar het St. Antonius Utrecht/Nieuwegein/Woerden, waar hij vooral op de locatie Woerden te vinden zal zijn als 13^{de} MDL-arts met speciale aandacht voor oncologie.

Paul Didden (Erasmus MC) verlaat het Erasmus MC en start in het IJsselland als 8^{ste} MDL-arts, zijn aandachtsgebied is de interventie-/advanced endoscopie.

Dilek Akol is in april begonnen in het UMC Utrecht als *chef de clinique* met extra aandacht voor IBD.

Zuiden

Het VieCuri zoekt een 6^{de} MDL-arts ter vervanging van Tamara Munnecom (MUMC+) die in verband met woon-werkverkeer gekozen heeft voor Roermond. Hier zal zij als 5^{de} MDL-arts aan de slag gaan als allround MDL-arts.

Conclusie

Als we de pensionado's meerekenen, zijn er nu 500 MDL-artsen actief in Nederland: 482 MDL-artsen (waaronder 9 niet-leden van de NVMDL) en 18 pensio-nado's (die nog werkzaam zijn). Daarnaast zijn er 239 AIOS MDL (dat wil zeggen: in beeld bij ons, van wie er 162 lid zijn van de NVMDL).

OPROEP

Nederlandse Donor Feces Bank: eerste fecesstudie

In de afgelopen twee decennia zijn de incidentie, morbiditeit en mortaliteit van en bij *Clostridium difficile*-infecties (CDI) sterk toegenomen.

Donorfeces-infusie is bewezen effectief en veilig bij het vierde of vijfde recidief, maar wordt zelden of nooit toegepast als behandeling bij een eerste episode. De Nederlandse Donor-Feces Bank start nu de eerste studie. Wij vergelijken de standaardbehandeling (vancomycine) met de donorfeces van de Nederlandse Donor Feces Bank om het eerste recidief te voorkomen bij hoogrisicopatiënten.

Oproep

Bovenstaande studie is op 1 juni 2016 gestart in het VUmc. Heeft u nieuwe *Clostridium difficile*-patiënten of wilt u als centrum participeren in deze studie? Dan kunt u contact opnemen met y.vanbeurden@vumc.nl of cjmulder@vumc.nl.

Yvette van Beurden, arts-onderzoeker VUmc

Mede namens de Nederlandse Donor Feces Bank: Josbert Keller (Den Haag) en Ed Kuijper (Leiden)



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.

Helicobacter pylori: gewoon niet sexy

Iedere MDL-arts ziet wekelijks vele patiënten met maaggerelateerde klachten (dyspepsie). De vraag wat de *Helicobacter*-status is van de patiënt, is vrijwel altijd relevant, maar wordt daarbij helaas te weinig gesteld. We weten allemaal dat chronische infectie tot kanker leidt. ‘Mucosal healing’ van de maagwand is daarom net zo belangrijk als ‘mucosal healing’ van de darmwand. Reden om *Helicobacter pylori* weer eens volop in de schijnwerpers te zetten.

Infectie met *Helicobacter* leidt obligaat tot een (soms heftige) histologische gastritis (figuur 1). Infectie treedt alleen op in de kinderjaren. Als iemand in onze westerse samenleving (met goede hygiëne) volwassen is geworden zonder geïnfecteerd te zijn geraakt, zal hij of zij niet meer worden geïnfecteerd. En ook een volwassen (wel als kind geïnfecteerde) patiënt die succesvol antibiotisch is behandeld, zal daarna niet opnieuw worden geïnfecteerd. Bij de meeste geïnfecteerde personen zal de infectie asymptomatisch verlopen. Bij ongeveer 10% van de geïnfecteerde personen ontstaan ergens in de loop van het leven ulcera in het duodenum of in de maag. Dit hangt af van het gastritistype. Personen met een antrum-predominante gastritis krijgen hypergastrinemie, hypersecretie van zuur, wat kan leiden tot *ulcera duodeni*. Personen met een corpus-predominante gastritis krijgen daarentegen juist minder zuurproductie en lopen het risico op maagcarcinoom.

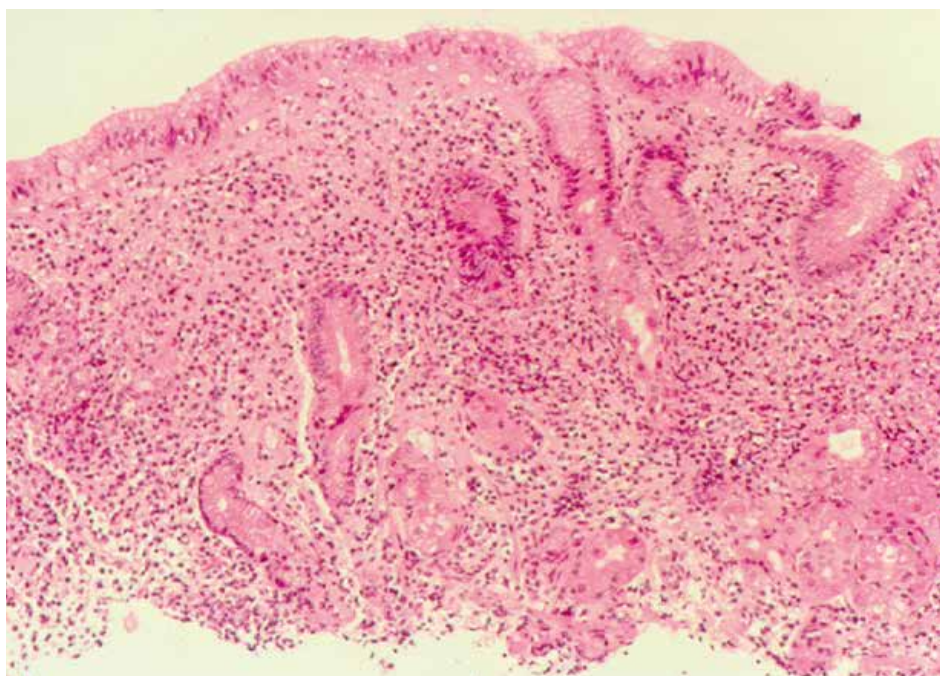
Bij ongeveer 1% van de geïnfecteerde personen zal op basis van de levenslange gastritis uiteindelijk maagkanker ontstaan (figuur 2) [3,4]. Een kleine subgroep krijgt als gevolg van deze infectie een maaglymfoom. De literatuur over de rol van *Helicobacter* als initiator van carcinogenese in de maag is behoorlijk uitgebreid. Door routinematig toepassen van een *screen & treat*-strategie in de groep patiënten die zich presenteert met dyspepsie, kunnen we als MDL-artsen op populatieniveau de

incidentie van maagkanker terugdringen. Ook weten we uit grote studies op populatieniveau dat het behandelen van een *Helicobacter*-infectie bij op dat moment asymptomatische personen op termijn kosteneffectief is, omdat deze groep minder dyspepsie zal ervaren, minder maagmedicatie nodig heeft en minder ziekteverzuim zal vertonen [5]. Het behandelen van een groep *symptomatische* personen met dyspepsie levert bovendien gezondheidswinst op, omdat naast alle bovenstaande voordelen bij een klein percentage ook de dyspepsie verdwijnt.

Onderdiagnostiek

Iedere MDL-arts die een gastroscopie gaat doen, dient zich daarom af te vragen of de *Helicobacter*-status van een patiënt al bekend is. Zo niet, dan dient bij de gastroscopie deze alsnog te worden vastgelegd. Een oproep hiertoe heb ik, ondersteund met argumenten, al eerder gedaan in MAGMA¹. Er zijn niet zoveel indicaties voor een gastroscopie, maar als daartoe eenmaal is besloten, dan dient dat moment ook altijd te worden gebruikt om zo veel mogelijk informatie te vergaren.

Kortom, de antwoorden op de twee vragen ►



Figuur 1. Actieve gastritis door *H. pylori*-bacteriën

¹ MAGMA 3-2008, p. 66–67

die de MDL-arts zichzelf altijd moet stellen *voordat* hij de scoop inbrengt – ‘ga ik *Hp*-biopten nemen’ en ‘ga ik diepe duodenumbiopten nemen’ – liggen in het EPD en kunnen maar ten dele worden bepaald door de bevindingen tijdens de scopie.

Onderbehandeling

Ellen Vreeburg liet in 1997 in haar promotieonderzoek zien dat in de regio Amsterdam bij patiënten met een maagbloeding in twee derde van de gevallen *Helicobacter*-infectie niet werd gediagnosticeerd. Bovendien werd 30% van de geïnfecteerden toen niet antibiotisch behandeld, waardoor de patiënten onnodig vaak nieuwe zweren en nieuwe bloedingen ontwikkelden. Hoewel de percentages nu lager zullen liggen, komen onderdiagnostiek en onderbehandeling vandaag de dag nog steeds voor. Te vaak kom ik chronische dyspepsiepatiënten tegen bij wie de *Helicobacter*-status ten onrechte nog nooit is vastgelegd. Geneeskundestudent Kim Bennemeer heeft in mijn eigen ziekenhuis in 2015 alle patiënten met een positieve CLO-test bij gastroscopie in kaart gebracht. Zij vond dat bij 16 van de 350 geïnfecteerde patiënten (4,5%) de positieve CLO-test door de behandelend internist of MDL-arts nooit antibiotisch was behandeld. Het zou interessant zijn de ernst van onderbehandeling ook elders te onderzoeken.

Inspectie

Dit alles staat in schril contrast met de aandacht die er is voor het missen van een onverwachtse radiologie- of PA-uitslag. Als we daar een uitslag missen, wordt dat direct als calamiteit gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het niet opvolgen van een positieve CLO-test wordt blijkbaar als een klein dingetje gezien. Het moge duidelijk zijn dat dit moet veranderen. Het niet behandelen van een positieve *Helicobacter*-test is onethisch, maar een audit hierop vind vrijwel nergens plaats.

Helicobacter pylori is door de WHO als klasse I-carcinogeen bestempeld. Het niet behandelen van een eenmaal vastgestelde infectie is verwijtbaar; het risico op het ontstaan van ulcera of ulcuscomplicaties laten we daarmee bestaan. Voorts persisteert het risico op het ontstaan van maagkanker. In Engeland is al een arts aangeklaagd door een maagkankerpatiënt bij wie de arts een decennium daarvoor een *Helicobacter*-gastritis onbehandeld had gelaten. Het zal waarschijnlijk niet lang meer duren voordat we in Nederland een soortgelijke tuchtzaak gaan meemaken.

Once in a lifetime-principe

Uit de literatuur weten we dat dyspepsie over de jaren vaak recidiveert. Het is daarom belangrijk om ergens tijdens een symptomatische episode de *Helicobacter*-status te bepalen en dit ook éénmalig in het beloop goed in het EPD te documenteren. Als de *Helicobacter*-status al eens goed is vastgelegd, hoeft deze bij een nieuwe episode niet opnieuw te worden bepaald. Het gaat immers om *once in a lifetime*-diagnostiek. Leg de infectiestatus vast, behandel indien nodig alle positieven en communiceer bij het classificeren van dyspepsie naar de huisarts ook altijd de *Helicobacter*-status. Voorbeeld: “Uw patiënte presenteerde zich met een *Helicobacter*-negatieve reflux-achtige dyspepsie.”

Diagnostiek

Alle testen hebben fout-negatieve en fout-positieve uitslagen. De ureum-ademtest is de gouden standaard en ook de meest betrouwbare diagnostische test. Ieder Nederlands ziekenhuis zou de beschikking moeten hebben over deze test. Commerciële ureum-ademtesten die voor analyse naar Duitsland kunnen worden gestuurd, zijn voor iedereen per direct beschikbaar. In de twee weken voorafgaand aan het afnemen van de test mag geen PPI of antibiotica worden gebruikt. Als aan deze voorwaarden

is voldaan, heeft de test een zeer hoge accuratesse. De fecetest is minder betrouwbaar dan de ureum-ademtest en geeft eveneens fout-negatieve resultaten bij het gebruik van maagzuurremmers of antibiotica. De fecetest is nog wel inzetbaar voor de primaire diagnostiek, maar is minder betrouwbaar voor het controleren van de behandeling. Serologie heeft ook nogal wat nadelen en een beperkte inzetbaarheid. Tijdens een gastroscopie kunnen direct maagbiopten worden afgenomen voor ureasetest, histologie en/of kweek. Daarbij moeten altijd zowel antrum- als corpusbiopten worden gecombineerd.

Behandeling

In Europa is resistentie van *Helicobacter*-stammen steeds meer een probleem. Maar gelukkig zijn we in Nederland terughoudend met antibiotica, waardoor resistentie weinig vóórkomt [6]. Met name de clarithromycine-resistentie is meestal <5%. Daarom is de *triple*therapie met een PPI, amoxicilline en clarithromycine nog steeds de eerste keus. *Triple*therapie met een PPI, amoxicilline en levofloxacin kan worden ingezet als *back-up*therapie. Bij penicilline-allergie wordt amoxicilline vervangen door metronidazol [6].

Nacontrole

Iedere positieve test moet worden opgevolgd. Niet alleen moet er worden behandeld, er dient ook altijd een nacontrole plaats te vinden. Dit is ook als advies opgenomen in de NHG-standaard maagklachten.

De standaard *triple*therapie scoort een genezingspercentage van 85–90%. Een op de acht behandelenden heeft na de eerste kuur nog steeds een *Helicobacter*-gastritis en moet een tweede kuurbehandeling krijgen. Pas na succesvolle behandeling – goed gedocumenteerd in het EPD – kan bij een toekomstige nieuwe dyspepsie-episode

gewoon niet sexy

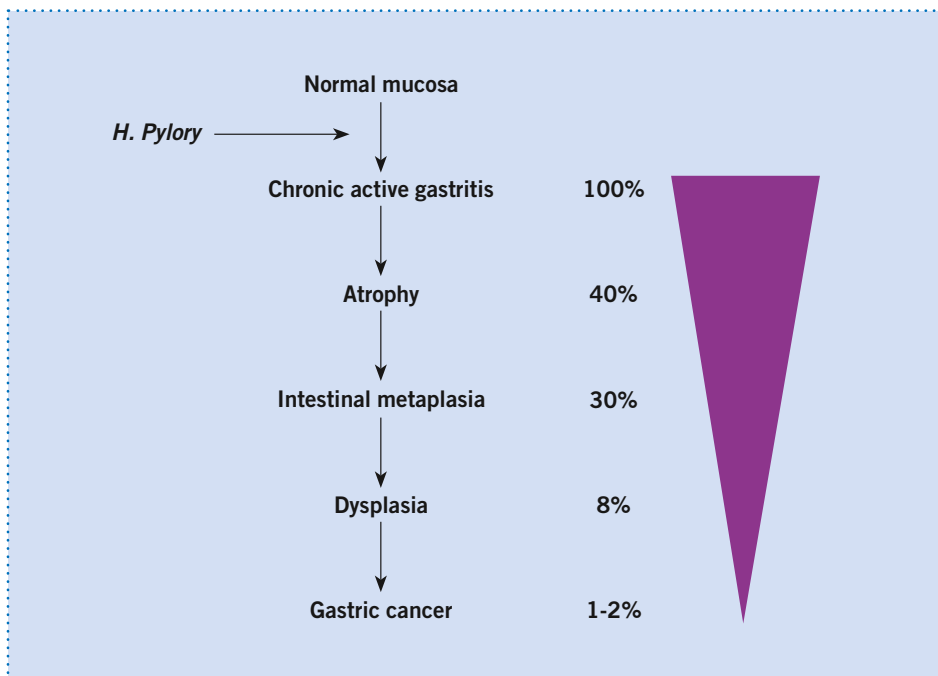
hierop worden teruggegrepen en is opnieuw inzetten van *Helicobacter*-diagnostiek niet meer nodig.

In het hierboven genoemde onderzoek van Kim Bennemeer naar het verloop van *Helicobacter*-therapie bleek dat in mijn ziekenhuis bij 17/350 (4,8%) van de behandelde patiënten geen controle op genezing was uitgevoerd. Omdat in Bernhoven altijd veel *Helicobacter*-research heeft plaatsgevonden en de internisten en MDL-artsen hiervan goed op de hoogte zijn, is dit percentage waarschijnlijk nog hoger in veel andere ziekenhuizen.

We zijn als MDL-artsen pas klaar met een dyspepsiepatiënt als we bewezen hebben dat de *Helicobacter*-infectie is verdwenen. Pas dan kunnen we de patiënt terugverwijzen naar de huisarts.

Screen & treat bij eerstegraads familieleden van maagkankerpatiënten

De literatuur laat zien dat er clustering is van maagkanker in families. Dit is – buiten de CDH-1 (*E-cadherin-gen*)-mutatie – terug te voeren op het circuleren van meer virulente *Helicobacter*-stammen in deze families. Familieleden van maagkankerpatiënten hebben ook vaker een meer ernstige gastritis. In de *Maastricht Guidelines* is dan ook het advies opgenomen om alle eerstegraads familieleden van maagkankerpatiënten te onderwerpen aan een *screen & treat*-strategie op *Helicobacter*. Deze mensen hebben een twee tot drie maal verhoogd risico op het ontwikkelen van maagkanker. En hoewel er geen grote langetermijn-prospectieve studies zijn die bewijzen dat systematische behandeling van alle eerstegraads familieleden maagkanker voorkomt, is het wel logisch om deze risicofactor in deze groep altijd te elimineren. Populatiestudies laten zien dat *Helicobacter*-behandeling de maagkankerincidentie verlaagt. Hoe eerder in het leven behandeling plaatsvindt, hoe groter het effect is van deze interventie. In landen



Figuur 2.

Histologische cascade: van *H. pylori* naar maagdarmcarcinoom.

met een hoge prevalentie van maagkanker wordt ter preventie hiervan serieus nagedacht over populatiescreening op *Helicobacter*. Een week antibioticabehandeling is alles wat het kost. Het actief opsporen en behandelen van eerstegraads familieleden van maagkankerpatiënten gebeurt echter nog niet in alle Nederlandse ziekenhuizen en het wordt ook zelfs niet eens genoemd als advies op de pagina *maagkanker in de familie* van de website www.maagkanker.info.

Conclusie

Er is nog veel ruimte om behandeling van dyspepsie en behandeling van *Helicobacter pylori*-infectie te verbeteren. Maagkankerpreventie moet *top of mind* worden. Circa 75% van alle maagkankergevallen en circa 5,5% van alle kankergevallen wereldwijd zijn causaal gerelateerd aan *Helicobacter*-geïnduceerde gastritis en de moleculaire gevolgen van deze inflammatie [4]. Er zijn

momenteel geen kwaliteitsindicatoren voor *Helicobacter*-diagnostiek of -behandeling. Het onderwerp is kennelijk niet sexy en de uitvoering is suboptimaal met te veel spreiding tussen de collega's. Met een meer systematische benadering van dyspepsie kan niet alleen gezondheidswinst worden geboekt, maar kunnen ook kosten worden bespaard. Het implementeren van *disease management*-strategieën zoals de *screen & treat*-strategie spaart kosten en vermindert het aantal gastroscopieën. De vrijvallende endoscopiecapaciteit kan dan worden ingezet voor colondiagnostiek.

Wink de Boer

MDL-arts en medisch directeur Bernhoven te Uden

Kijk voor de literatuurverwijzingen bij dit artikel op www.mdl.nl/MAGMA bij MAGMA 2-2016.

Geneesmiddelen chronische hepatitis C: duur of te duur

Nieuwe HCV-behandeling: bijna 100% genezingskans

Sinds anderhalf jaar wordt chronische hepatitis C 'interferonvrij' behandeld. De direct antivirale middelen koppelen zeer hoge effectiviteit aan zeer brede inzetbaarheid: ook 'moeilijke' patiënten (cirrose, levertransplantatie, nierinsufficiëntie) kunnen ermee worden behandeld. De middelen worden voor alle patiënten vergoed. Hiervoor zijn prijsarrangementen afgesproken die niet openbaar zijn gemaakt. Niemand weet daardoor wat de werkelijke kosten zijn; we moeten het doen met lijstprijzen (figuur 1) [1]. Hieruit valt af te leiden dat

de prijzen in elk geval hoog zijn. Zo kan volgens www.hcvrichtsnoer.nl de prijs oplopen tot circa € 141.000 in geval van HCV genotype 3, cirrose en eerder falen op PEG-interferon/ribavirine.

In Nederland wordt ruim € 4 miljard per jaar uitgegeven aan extramurale farmaceutische zorg. Dit jaar zullen waarschijnlijk ruim 2.000 patiënten met hepatitis C worden behandeld, waarmee een bedrag is gemoeid van circa € 100 miljoen (2,5% van het totale budget). Met bijna 100% genezingskans is het te verwachten dat hepatitis-C-gerelateerde mortaliteit en

morbiditeit op termijn zullen dalen. De verwachting hierbij is ook, dat zowel de directe als indirecte medische kosten zullen afnemen [2].

Nieuwe HCV-behandeling: duur

Vroeger werd de prijs van een geneesmiddel eenvoudig bepaald door ontwikkelkosten, productiekosten, distributiekosten en winst. Omdat de ontwikkeling van geneesmiddelen steeds duurder werd, stegen ook de prijzen. Op een gegeven moment werden de prijzen zo hoog, dat er discussie ontstond over wat een mensenleven mag kosten. Ruim twintig jaar geleden ontstond met

Eénmaal daags

OLYSIO
SIMEPREVIR
150 mg capsule

In naam van alle patiënten die weer virusvrij leven



om samen met ons te blijven streven naar een wereld zonder hepatitis C

Verkorte productinformatie staat elders in deze uitgave.

Ledipasvir/sofosbuvir	48.758,94
Sofosbuvir	43.461,06
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	38.422,89
Dasabuvir	3.341,13
Daclatasvir	27.030,00
Simeprevir	25.572,29

Figuur 1.

Lijstprijzen antivirale middelen hepatitis C (in euro's per 12 weken) (*Farmaco-Therapeutisch Kompas*)

paclitaxel (Taxol) een nieuw tijdperk: de prijs was zo hoog dat niet ieder ziekenhuis bereid was het voor te schrijven. Sommige patiënten stapten zelfs naar de rechter om het middel toch te krijgen.

Een brede maatschappelijke discussie leidde tot de invoering van het begrip kosteneffectiviteit, dat tegenwoordig grotendeels de prijs van een medicament bepaalt. Naast de 'gebruikelijke' kosten en de winstmarge wordt nu ook gekeken naar de 'winst' voor de maatschappij. Als deze winst groot is (het medicijn redt mensenlevens, spaart dure andere behandelingen uit en/of het arbeidsverzuim neemt af), zal de prijs van het medicijn ook hoog zijn. De fabrikant onderzoekt wat de maatschappij bereid is ervoor te betalen. Omdat in ons economisch stelsel een bedrijf moet streven naar winstmaximalisatie, zal de uiteindelijke prijs een optelsom zijn van vele factoren, waarbij zelfs ook het welvaartsniveau van een land een rol speelt. Door dat laatste is bijvoorbeeld sofosbuvir in de Verenigde Staten het duurste (€ 71.000); in landen als Egypte (€ 900) of Pakistan het goedkoopst (€ 140). Een bijkomend probleem is de zogenaamde in-elastische prijsvorming van medicamenten: degene die betaalt, voelt dat niet in de eigen portemonnee. Bij elas-

tische prijsvorming bepaalt de individuele consument zelf de betaalbaarheid (bij bijvoorbeeld de aanschaf van een nieuw type televisie) en heeft daarmee invloed op de prijsvorming bij fabrikant en verkoper.

Zijn medicijnprijzen te hoog?

In de Verenigde Staten, waar de prijzen het hoogst zijn, zijn de middelen nog maar net kosten-effectief [3]. Het gevolg van de hoge prijzen is dat een deel van de 'maatschappelijke' winst uiteindelijk wegvloeit als winst voor de farmaceutische bedrijven. De vraag is, of dat 'eerlijk' of 'ethisch' is. Met name farmaceutische bedrijven maken relatief veel winst (*figuur 2*) [4]. Met een stukje minder winst zullen ze nog steeds zeer rendabel zijn.

Per bedrijf wordt daarover overigens zeer verschillend gedacht. Zo had het bedrijf Pharmasset (ontdekker van sofosbuvir) een prijs van circa € 31.500 per behandeling van 12 weken in gedachten [5]. Na overname door Gilead werd de prijs uiteindelijk meer dan verdubbeld.

Onderhandelingen

Het is van groot belang dat bedrijven een verantwoorde prijs vragen, waarbij innovatieve geneesmiddelen per definitie duur zullen zijn, maar waarbij ook een afweging wordt gemaakt tussen het waarborgen van de continuïteit van het bedrijf en de maatschappelijke verantwoordelijkheid. De gezondheidszorg als zodanig moet immers betaalbaar blijven.

In Nederland wordt daarom na goedkeuring door EMA altijd een onderhandelings-traject gestart over de indicaties en de prijs van een nieuw medicament.

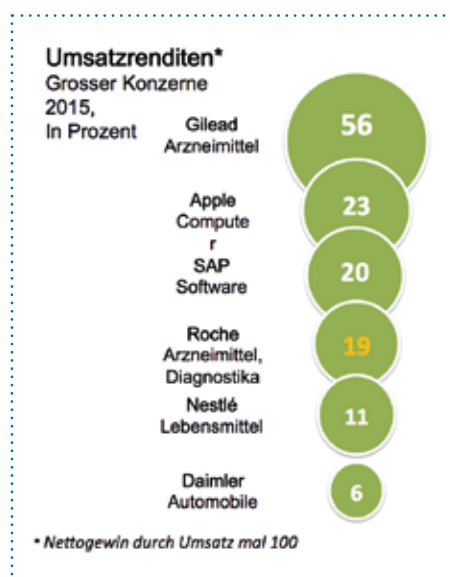
In Duitsland moet een nieuw medicament direct na EMA-goedkeuring kunnen worden voorgeschreven tegen de door de fabrikant bepaalde prijs. Naar aanleiding van daaropvolgende onderhandelingen kan de prijs later soms nog veranderen. Dat heeft de Duitse ziektekostenverzekeraars echter een probleem gegeven: na introductie van de nieuwe hepatitis-C-medicamenten

ontstond over 2015 een tekort van € 1,12 miljard op de balans, waarvan € 600 miljoen op het conto van direct antivirale middelen (uitgaven 2014: € 600 miljoen; 2015: € 1200 miljoen) [6]. Zowel overheid als fabrikanten moeten dit hebben zien aankomen. Je vraagt je af waarom bij onze oosterburen niet daarop is geanticipeerd. Inmiddels zijn de prijzen gezakt.

Geheime prijsarrangementen

In Nederland mogen we iedere patiënt behandelen; er zijn geen restricties. Daardoor voelen de nieuwe direct antivirale middelen voor hepatitis C als een therapeutische revolutie. Vrijwel alle patiënten zijn nu te genezen, met op termijn een afname van morbiditeit en mortaliteit. Voor de maatschappij zullen daardoor zowel de directe als de indirecte medische kosten dalen.

Helaas hebben de farmaceutische bedrijven gemeend een groot deel van deze maatschappelijke winst naar zich toe te trekken. En niemand weet hoeveel. Binnen de Europese Unie worden namelijk zogenaamde prijsarrangementen afgesproken: de diverse lidstaten krijgen een geheime



Figuur 2.

Winstmarges van een aantal grote bedrijven (*Der Spiegel*, 16 april 2016).

'korting' die afhankelijk is van het aantal te behandelen patiënten en het welvaartsniveau. Zo bedraagt de Nederlandse lijstprijs voor Harvoni circa € 48.000 en voor Spanje € 12.000. Logisch, want economisch zijn wij sterker dan Spanje; toch weet niemand of het verschil echt € 36.000 bedraagt.

Tijdens congressen hoor je dan vervolgens van internationale collega's dat in Estland eveneens € 48.000 moet worden betaald, maar in Oostenrijk slechts € 16.000. Je zou het omgekeerde verwachten. En je zou verwachten dat de prijzen in Nederland en Oostenrijk gelijk zijn. Misschien zijn ze toch wel gelijk. Op de officiële website van het Oostenrijkse Farmaco-Therapeutische Kompas kun je in elk geval nergens de prijs van sofosbuvir of sofosbuvir/ledipasvir terugvinden; ook paritaprevir, dasabuvir en ombitasvir staan nergens vermeld. Kortom, transparantie is ver te zoeken.

Tijd voor transparantie

Wie kan op dit moment bepalen of het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland juist hebben gehandeld bij prijs-onderhandelingen? En in wiens voordeel is nu werkelijk een geheime prijsafspraken? Bovendien passen geheime prijsafspraken niet in onze open democratie. Het zou goed zijn indien de uiteindelijke prijzen die in Nederland worden betaald, openbaar zouden zijn. Transparantie zal artsen de mogelijkheid geven de daadwerkelijke kosten van een behandeling mee te wegen. Maar transparantie is vooral essentieel voor patiënten en de maatschappij, omdat immers keuzes moeten worden gemaakt binnen de restricties van een beperkt nationaal budget. Hopelijk zal dat bevorderend werken voor een meer maatschappelijk en ethisch verantwoord prijsbeleid bij de farmaceutische industrie.

Rob de Man en Rob de Knegt
MDL-artsen, Erasmus MC

Kijk voor de literatuurverwijzingen bij dit artikel op www.mdl.nl/MAGMA bij MAGMA 2-2016.

IBD-chirurgie in monoclonale tijdperk

De introductie van de biological anti-TNF begin jaren negentig heeft de behandeling van de IBD-patiënt een zeer krachtige impuls gegeven. Niet alleen konden MDL-artsen beschikken over een veel krachtiger medicijn dan daarvoor, maar door de hoge kosten van het anti-TNF kwam er opeens ook veel meer 'industriegeld' vrij voor onderzoek. De verwachtingen van anti-TNF waren destijds zó hoog, dat menig MDL-arts de chirurg voorhield dat ze wat betreft IBD-chirurgie binnenkort *out of business* zouden zijn. Nu, meer dan 25 jaar later, is hetzelfde anti-TNF nog steeds het beste medicijn bij de behandeling van inflammatoire darmziekten. De laatste jaren zijn er wel nieuwe biologicals bij gekomen, maar deze zijn beperkt effectief gebleken voor de patiënt die al uitgebreid met anti-TNF is behandeld.

Omgaan met anti-TNF

Wat hebben we geleerd de laatste decennia? Dat het juist behandelen van de IBD-patiënt met een biological een kunst is. De indicatie en dosis moeten juist zijn, we moeten medicijnspiegels en antistoffen bepalen, en vooral moet de werkzaamheid van dit dure medicijn (€ 25.000 per jaar) nauwkeurig in de gaten worden gehouden. *Tight control*, zoals de MDL-artsen zeggen. De vraag rijst dan of iedereen zomaar dit dure medicijn mag voorschrijven. Het vraagt een behoorlijke expertise van de MDL-arts, nu er antistoffen gevormd kunnen worden, er *therapeutic drug monitoring* moet plaatsvinden, *dose escalation* of switchen van medicijn nodig kan zijn, et cetera. Iets voor de beroepsgroep om over na te denken.

IBD-chirurgie

De chirurgie voor IBD heeft zich de afgelopen 25 jaar – parallel aan de ontwikkelingen binnen de algemene chirurgie – enorm ontwikkeld. De algemene chirurg bestaat eigenlijk niet meer. Zo zijn er colorectaal chirurgen gekomen, van wie een aantal zich

nog weer heeft toegelegd op de behandeling van IBD-patiënten. Internationaal hebben de IBD-chirurgen zich georganiseerd binnen Surgeons of the European Crohn and Colitis Organisation (S-ECCO).

Er zijn inmiddels internationale volumenormen opgesteld voor bijvoorbeeld *pouch*-chirurgie: men mag alleen *pouch*-chirurgie uitvoeren indien men ten minste tien procedures per jaar uitvoert. De chirurgische technieken zijn hierbij geëvolueerd van een grote mediane laparotomie naar een 4 cm 'minilaparotomietje' om het preparaat te verwijderen, dit dankzij de intrede van de minimaal-invasieve chirurgie. Ook de minilaparotomie is tegenwoordig niet altijd meer nodig, als het preparaat door de toekomstige stoma-opening of de anus kan worden verwijderd. Uitzonderingen hierop vormen de patiënten die al uitgebreid open in de buik zijn geopereerd of die grote ontstekingsinfiltraten hebben die door de kleine openingen niet naar buiten zijn te brengen. De algemene consensus is, dat men de IBD-patiënt onderbehandelt met een open operatie als deze minimaal-



High end-geïntegreerde minimaal-invasieve operatiekamer (foto: AMC Amsterdam).

invasief had kunnen gebeuren. Dat geldt ook voor de (semi)acute chirurgie.

Dit alles heeft ertoe geleid dat – meer nog dan binnen de MDL – de chirurgie van de IBD-patiënt zich op een natuurlijke wijze heeft gecentraliseerd. Daarbij niet in de laatste plaats geholpen door de hoge druk op het operatieprogramma als gevolg van de grote toevloed aan colorectaal carcinoom-patiënten vanuit het bevolkingsonderzoek.

Multidisciplinair overleg

De subspecialisatie tot colorectaal chirurg met IBD-interesse, de verbeterde chirurgische technieken én het inzicht in de beperkingen van de biologicals hebben ertoe geleid dat chirurgie niet meer moet worden gezien als *last resort*-optie of falen van de therapie. Chirurgie is één van de mogelijkheden om de IBD-patiënt zo optimaal mogelijk te behandelen.

De IBD-chirurg speelt in de moderne IBD-klinieken nu een belangrijk rol in het multidisciplinair behandelteam, bestaande uit MDL-artsen, radiologen, pathologen,

IBD-verpleegkundigen, IBD-trial nurses, diëtisten en onderzoekers. In deze multidisciplinaire overleggen wordt niet alleen de indicatie voor chirurgie besproken, maar ook: de mogelijkheid van chirurgie als alternatief voor onderhoudsbehandeling met een biological, het type operatie, de mogelijkheden tot preoperatief optimaliseren van de patiënt plus de eventuele nabehandeling van de patiënt na chirurgie. Ideaal hierbij is, dat de patiënten op de polikliniek door de IBD-MDL-arts en IBD-chirurg gezamenlijk worden gezien. De uiteindelijke uitkomst van de operatieve behandeling weerspiegelt hierbij de kwaliteit van het multidisciplinaire team, niet meer van de chirurg alleen.

Toekomst IBD-chirurgie

In het tijdperk van de biologicals werd een beperkte afname aan chirurgie voor IBD gerapporteerd, met name in institutionele series uit tertiaire verwijzingsklinieken. *Population based* zijn deze data conflicterend. Anti-TNF en de nieuwere biologicals richten zich waarschijnlijk op slechts één facet van de immunologische cascade die

IBD veroorzaakt, waardoor we blijven hangen op een relatief beperkte effectiviteit vergeleken met placebo. Het is niet onwaarschijnlijk dat we misschien wel op het verkeerde pad zitten als we in de toekomst het werkelijke onderliggende mechanisme ontdekken, conform wat er is gebeurd bij *Helicobacter pylori* en de maagzweer. De chirurgie voor dit ziektebeeld is toen praktisch verdwenen.

LIR!C-trial

Vooralsnog ligt het echter in de lijn der verwachting dat de chirurgie voor IBD steeds vaker eerder zal worden ingezet, zeker in die gevallen waarbij er weinig darm- en functieverlies valt te verwachten. Een voorbeeld is de ileocecaalresectie voor de Crohnse *ileitis terminalis*. Onze landelijke LIR!C-trial zal uitsluitsel geven wat kosteneffectiever is: opereren of biologicals. Vaak is er al zoveel fibrose in het aangedane darmdeel aanwezig op het moment dat de diagnose Crohn wordt gesteld, dat medicamenteuze behandeling in een groot aantal gevallen gedoemd is te



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)



falen. Maar misschien moeten we nog wel verder gaan en alle beperkte en niet eerder behandelde *ileitis terminalis Crohn* eerder opereren, gevolgd door een nauwkeurige follow-up en direct behandelen bij recidief ontsteking.

PISA-trial

Andere voorbeelden komen uit de perianale fistelchirurgie voor Crohn: het eerder chirurgisch sluiten van de hoge enkelvoudige Crohnse fistel onder een anti-TNF scherm. Dit wordt nu uitgezocht in de PISA-trial. Patiënten met perforerende ziekte, zoals abces of fistel, moeten waarschijnlijk eerder geopereerd worden als de *mucosal healing* niet wordt bereikt. Voortschrijdende fisteling kan gezonde

omliggende organen betrekken in het ontstekingsproces, waardoor er uiteindelijk een uitgebreidere resectie moet plaatsvinden. Beter is om sneller het zieke stuk te verwijderen, zeker als het een relatief beperkt stuk is.

Twee derde van de patiënten opgenomen in tertiaire centra wegens een acute colitis, moeten binnen drie jaar toch een colectomie ondergaan. Dit ondanks de huidige en nieuwe biologicals. Blijkbaar is er een groep patiënten die nergens op reageert. Ook binnen deze groep moeten we waarschijnlijk sneller en beter selecteren en niet te lang wachten met de colectomie, teneinde kwaliteit van leven, verlies aan productiviteit en kosten te sparen.

Al deze chirurgie zal zo veel als mogelijk minimaal-invasief gebeuren. Ook daarmee zijn we opgeschoten. *Multiport*-laparoscopie is al deels vervangen door *single port*-laparoscopie. En de rectumchirurgie kan nu – zoals bij restproctectomieën voor Crohn of na colectomie om een pouch aan te leggen – met transanale minimaal-invasieve chirurgie (TAMIS) gebeuren om zo het buikwandtrauma te reduceren.

Zoals de Engelsen zeggen: *the future is bright* voor de chirurgie in de tijd van de biological: gezamenlijk bedacht maatwerk, minimaal-invasief uitgevoerd.

Willem Bemelman, IBD-chirurg
AMC, Amsterdam

BEKKENBODEMCHIRURGIE VOOR FUNCTIONELE KLACHTEN:

‘Je gaat het pas zien als je ’t doorhebt’

Colorectale bekkenbodemchirurgie ofwel *pelvic floor surgery* is in Nederland altijd relatief onderbelicht geweest. In tegenstelling tot veel omliggende landen word je in Nederland niet opgeleid tot colorectaal chirurg maar tot gastro-intestinaal chirurg. Terwijl colorectale chirurgen in onze buurlanden de functionele colorectale chirurgie als wezenlijk onderdeel zien van hun dagelijkse praktijk, is dat in Nederland slechts het geval voor een enkele chirurg met speciale interesse in de (colo)proctologie.

In de jaren tachtig van de vorige eeuw lijkt, getuige diverse publicaties, het enthousiasme voor bekkenbodemchirurgie in Nederland te groeien. De interne rectumprolaps (IRP), ook wel rectale intussusceptie genoemd, doet zijn intrede als oorzaak voor functionele klachten, met name obstructieve defecatie (OD), met de (meestal posterieure) rectopexie als bijbehorende behandeling. Dit enthousiasme wordt echter al snel de kop in gedrukt door tegenvallende resultaten: een groot percen-

tage patiënten blijkt postoperatief zelfs slechter af te zijn.

In het begin van de 21^{ste} eeuw introduceert Antonio Longo, bekend vanwege de transanale mucosectomie met de PPH-*stapling*, de zogenaamde STARR-procedure. Met min of meer hetzelfde *stapling*-apparaat kan ook een transanale *full thickness*-rectumwandresectie worden verricht, waarmee de IRP kan worden verwijderd. Al snel volgen enthousiaste publicaties met veelbelovende

resultaten en vertrekken ook diverse Nederlandse chirurgen richting Italië om de procedure gedemonstreerd te krijgen. Er vindt een modificatie plaats naar de zogenaamde Transtar-procedure waarbij een volledige circulaire resectie van het rectum mogelijk wordt.

Ventrale rectopexie

Enkele jaren hierna wordt door Andre D’Hoore de laparoscopische ventrale rectopexie geïntroduceerd. Door een ventraal



dissectievlak te kiezen (eerder al in de open variant uitgevoerd en beschreven door Lucas Janssen) wordt de innervatie van het rectum (gedeeltelijk) gespaard en blijft *de novo* ontstaan van OD grotendeels uit. Omdat het een laparoscopische techniek betreft, is de geïntroduceerde morbiditeit laag en blijkt het ook voor de oudere fragiele patiënt een oplossing. Menig nu laparoscopisch opgeleid gastro-intestinaal chirurg leert snel en de techniek behoort bij velen vrij spoedig tot het standaard arsenaal.

Diagnose blijft lastig

Hoewel de operatietechniek relatief snel onder de knie te krijgen lijkt, geldt dit niet voor de indicatiestelling. Voor geïnteresseerde chirurgen die zich in de materie verdiepen, blijkt dit naarmate de verdieping voortschrijdt, steeds minder eenvoudig. De op defecografie aangetoonde IRP is niet per se de oorzaak van de functionele klachten. In meerdere *normal volunteer*-studies blijkt namelijk dat (zeker beginnende) rectale intussusceptie asymptomatisch kan zijn en wellicht als een normaal fysiologisch verschijnsel mag worden beschouwd. Vaak simultaan voorkomende pathologie zoals *slow transit*-constipatie en dyssynergie van de bekkenbodem vertonen overlap-pende symptomen die zowel gevolg als oorzaak kunnen zijn. Zo is het bijvoorbeeld aannemelijk dat patiënten die het grootste gedeelte van hun leven bij moeilijke stoelgang vanwege *slow transit*-constipatie hebben geperst, uiteindelijk een IRP ontwikkelen. In hoeverre heeft patiënt dan last van de radiologisch aangetoonde IRP? Andersom blijkt dat een outletprobleem als IRP een secundaire *slow transit* kan veroorzaken.

Min of meer hetzelfde 'kip en ei-concept' lijkt op te gaan voor dyssynergie (ook wel *animus*- of paradoxale bekkenbodemcontractie genoemd). Het door de dyssynergie veroorzaakte persen kan leiden tot de ontwikkeling van een IRP. Echter, andersom lijkt er een reflexmechanisme

waarneembaar. Hierbij wordt de zich bijna naar uitwendig prolaberende IRP inwendig gehouden door het reflexmatig aanspannen van de anale sfincter. Dit fenomeen kwam aan het licht nadat patiënten met een verdenking op dyssynergie van de anale sfincter werden behandeld met intramusculaire injecties met botuline-toxine. Enkele patiënten ontwikkelden hierna spontaan een externe rectumprolaps.

Ervaring cruciaal

Dit zijn enkele voorbeelden waaruit blijkt hoe complex het ontrafelen van deze problematiek kan zijn. Om oorzaak en gevolg van elkaar te onderscheiden, moet een chirurg bedreven zijn in het genuanceerd afnemen van de anamnese, herkennen van klachten, uitvoeren van lichamelijk en beoordelen van aanvullend onderzoek. Het lijkt dat een chirurg dit hoofdzakelijk goed kan doen, als hij veel patiënten met functionele klachten ziet. *The devil is in the detail*. Daarnaast zal een chirurg met ervaring in de behandeling van deze patiëntenpopulatie onderkennen dat (net als bij *slow transit*-constipatie) er bij ten minste een deel van de patiënten sprake is van enige vorm van psychosomatiek en/of psychiatrische voorgeschiedenis. Dit maakt de indicatiestelling nog complexer, omdat een chirurg geneigd zal zijn de klachten als somatisch van aard te interpreteren.

Gelukkig kan het merendeel van de patiënten conservatief worden behandeld door een combinatie van:

1. uitleg van de (patho)fysiologie
2. beïnvloeding van de ontlastings-consistentie
3. bekkenfysiotherapie
4. eventueel aangevuld met darm-spoelingen.

Van groot belang hierbij is een goede samenwerking tussen chirurg, bekkenfysiotherapeut, continëntieverpleegkundige, eventueel aangevuld met een MDL-arts, psycholoog, seksuoloog, radioloog, nurse practitioner en/of physician assistant. Vanwege de overlap met prolaps van het

voorstel en middelste compartiment is ook samenwerking met de (uro)gynaecoloog gewenst. In een structureel gepland multidisciplinair overleg kan de soms complexe problematiek worden besproken en beoordeeld. Dit moet uiteindelijk leiden tot de juiste therapie, met als laatste remedie een chirurgische interventie.

Onderzoeken

Tot op heden zijn voor de laparoscopische ventrale rectopexie (door velen beschouwd als de gouden standaard voor de behandeling van functionele klachten veroorzaakt door IRP) de resultaten met name beschreven in veel cohortseries, waarbij de data veelal uit bekkenbodemcentra komen. Uit deze publicaties blijkt dat de kans op verbetering van OD-klachten eigenlijk nauwelijks boven de 80% uitkomt (zelfs niet in deze gespecialiseerde centra). De overige 20% bemerkt geen verbetering en een gedeelte daarvan ervaart zelfs een verslechtering van de klachten. Uit ervaring blijkt dat de IRP, gecontroleerd op een postoperatief gemaakt defecogram, vaak wel degelijk anatomisch gecorrigeerd is. Ondanks reeds ondernomen pogingen (zonder evident resultaat) lijkt het zinvol om te proberen te achterhalen waarom deze patiënten persisterende klachten hebben. Juist omdat het gaat om een verbetering van kwaliteit van leven zonder een duidelijke overlevingswinst, is het gewenst het succespercentage te maximaliseren.

Conclusie

De oorzaak van de klachten bij patiënten met functionele ontlastingsproblematiek kan complex en multifactorieel van aard zijn. De vraag is door wie deze patiënten behandeld moeten, mogen of kunnen worden. Ervaring met deze patiëntengroep lijkt vooralsnog doorslaggevend. Is dit omdat (met de woorden van Cruyff) 'je het pas gaat zien als je het doorhebt'?

Niels Wijffels, chirurg
St. Antonius Ziekenhuis

Transanale rectumchirurgie TAMIS en TaTME

Transanale chirurgie is een van de nieuwe technieken die grote belangstelling hebben binnen colorectale chirurgie. Het gebruik van moderne laparoscopische technieken maakt het mogelijk om door de anus te opereren. De zogenoemde transanale minimaal-invasieve chirurgie (TAMIS) kan worden gebruikt voor lokale excisie van adenomen of vroegcarcinomen, afwijkingen die door het bevolkingsonderzoek steeds vaker worden gezien. Voorheen was er de transanale endoscopische chirurgie (TEM), waarbij met een relatief kostbare en moeilijke techniek door de anus wordt geopereerd. De recente TAMIS-techniek is voor velen bereikbaar en is met training goed aan te leren.

Een alternatief voor de TAMIS- of TEM-techniek is de lokale endoscopische verwijdering via EMR. De keuze welke techniek wordt gebruikt voor de behandeling van een adenoom – TAMIS of EMR – moet in goed overleg tussen MDL-arts en chirurg gebeuren. Ideaal is een MDO en/of gezamenlijk spreekuur voor deze patiëntengroep. Laesies die mogelijk maligne zijn, kunnen beter met een radicale *full thickness*-techniek middels TEM of TAMIS worden geresecteerd. De patholoog kan dan goed uitmaken of de laesie geheel is verwijderd en wat de kenmerken zijn. Veelal is de radicale excisie voor vroege tumoren zonder risicokenmerken voldoende en volstaat follow-up. Blijken er toch risicokenmerken, dan kan de patiënt binnen de TESAR-trial behandeld worden. In Nederland is recent de TREND-studie afgerond,

een studie die de endoscopische EMR-techniek versus TEM voor adenomen heeft geëvalueerd [2]. De resultaten van deze studie zullen spoedig worden gepubliceerd.

Complete rectumresectie

Een nieuwe ontwikkeling is de Transanale Totale Mesorectale Excisie (TaTME). Deze chirurgische techniek maakt het mogelijk om via de anus een complete rectumresectie uit te voeren met als grote voordeel dat het moeilijk bereikbare deel in het nauwe bekken nu met grote precisie via de anus kan worden gevisualiseerd en uitgevoerd. Met name bij lage tumoren, bij patiënten met een smal bekken en/of een forse tumor biedt deze techniek grote voordelen. Via een laparoscopische toegang worden nog wel via de buik de vaten centraal doorgenomen en het sigmoid met het proximale

rectum gemobiliseerd. Na de anastomose kan de naad transanaal worden gecontroleerd, zodat een goede en veilige lage naad kan worden gerealiseerd.

De TaTME-techniek beoogt een beter compleet resectiepreparaat te verkrijgen dan via de traditionele (laparoscopische) TME; de techniek maakt de resectie vooral voor mid- en lage rectumtoren meer precies, met als resultaat een beter intact en compleet preparaat dan wanneer alles vanuit de buik wordt gedaan. Te verwachten winst is dat naast het betere preparaat er minder conversies naar open chirurgie zullen zijn, minder stoma's en meer kwaliteit van leven. De eerste publicaties zijn van Antonio Lacy uit Barcelona, maar in Nederland is de techniek snel opgepakt in Ede door Colin Sietses en in VUmc door Jurriaan Tuynman. Meta-analyse van de verschenen cohortstudies toont dat de techniek veilig is en dat er potentieel betere resultaten voor patiënten met mid- of laag rectumcarcinoom kunnen worden verkregen. Ook komt duidelijk naar voren dat de TaTME-techniek een relatief moeilijke ingreep is en dat er een lange leercurve bestaat die zich laat vertalen naar klinische uitkomsten. Daarom is er vanuit het VUmc een TaTME-training opgezet [1], waarbij chirurgen een live operatie meemaken, theoretisch en anatomisch worden onderwezen en een *hands-on*-training krijgen met humane kadavers. Sinds 2013



BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

Vergoed voor GT1,
GT3 en GT4 ongeacht
de fibrorescore.

UP TO **99%** CURE

in HCV GT1 patients^{1,a,b*}

99%

completed regimens of up to 12 weeks^{1**}

ONE

pill, once a day^{1,c***}



* Consistently high cure rates of 94–99% across phase 3 pivotal studies^{1–4}
** ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events¹
*** The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients¹

^a 99% cure rates were observed in the ION-1 study in previously untreated HCV GT1 patients treated with HARVONI for 12 weeks. Across the ION studies, SVR rates between 94–99% were observed in HCV GT1 patients treated with HARVONI for 8–24 weeks.¹

^b EASL define cure as SVR12.

^c HARVONI offers a single-tablet, RBV-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.

zijn meer dan zestig chirurgen getraind in deze techniek. Daarnaast bieden we ook een proctorprogramma aan, waarbij het centrum wordt begeleid bij de introductie van de TaTME. Volgens internationale consensus bieden wij gemiddeld vijf proctorsessies per centrum. Een veilige introductie van deze nieuwe chirurgische techniek gaat nu volgens training, proctoring en auditing, in plaats van het zeer oude adagio *see one, do one*.

COLOR-3-trial

De COLOR-3-trial zal de nieuwe techniek evalueren in een gerandomiseerde internationale multicenterstudie, waarin TaTME wordt vergeleken met de conventionele laparoscopische TME voor mid- en laagrec-

tumcarcinomen [3]. Verwacht wordt dat de TaTME zal resulteren in een betere kwaliteit resectie, minder conversies, minder stomata en minder morbiditeit. De trial bouwt voort op het netwerk dat is verkregen met de COLOR-2-studie [4]. Omdat een chirurgische trial per definitie onderhevig is aan de variatie van de toegepaste techniek, zal voor het eerst een zeer nauwkeurige kwaliteitscontrole plaatsvinden in nauwe samenwerking met het Imperial College uit Londen.

Voordat een centrum kan participeren in de COLOR-3-trial, zullen drie procedures worden beoordeeld op kwaliteit. Tijdens de trial wordt iedere procedure middels video's beoordeeld. Ook wordt de beeldvorming en de pathologie centraal in het VUmc beoor-

deeld om een zo hoog mogelijke kwaliteit te bereiken. Zo zal de COLOR-3 ook klinische uitkomsten kunnen relateren aan de kwaliteit van chirurgie. Een dergelijke opzet is uniek binnen chirurgische onderzoeken.

Namens de Nederlandse TaTME-werkgroep, *Jurriaan Tuynman, Colin Sietses, Jeroen Meijerink, Eelco de Graaf, Pascal Doornebosch, Ronald Vuylsteke, Hein Stockmann, Jaap Bonjer*

Kijk voor meer informatie op www.rectalcancersurgery.eu.

De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op www.mdl.nl/MAGMA bij MAGMA 2-2016.

Rectumsparende behandeling bij rectumcarcinoom

Sinds de introductie van het bevolkingsonderzoek is het colorectale carcinoom één van de meest voorkomende tumoren in Nederland. Ook binnen het vakgebied colorectale chirurgie vormen patiënten met een colorectaal carcinoom de grootste groep. Door de introductie van het chirurgische normeringsdocument en later de SONCOS-voorwaarden zijn er binnen alle ziekenhuizen in Nederland multidisciplinaire zorgpaden opgezet die de logistiek en zorg rondom patiënten met een colorectaal carcinoom optimaliseren.

In Nederland is over het algemeen een goede kwaliteit van zorg voor de patiënt met een colorectaal carcinoom. Er is een goede samenwerking met de MDL-artsen en aanverwante disciplines, meer dan 60% van de patiënten wordt inmiddels laparoscopisch geopereerd, de peroperatieve complicaties dalen en de uitkomstmaten zoals positieve circumferentiële marge voor het rectumcarcinoom zijn inmiddels onder de 10% [1].

Bij de patiënten met een colorectaal carcinoom (in 2015 meer dan 15.000 per jaar in Nederland) vraagt het rectumcarcinoom bijzondere aandacht. In deze groep is de besluitvorming meer complex met verschillende vormen van neoadjuvante therapie en is de behandeling afhankelijk van het klinische stadium. Daarnaast is de chirurgie complex, met name bij lage-rectumtumoren in het kleine bekken, waarbij de sfincter zo mogelijk intact wordt gelaten. Ook is de

kwaliteit van leven van patiënten die worden behandeld voor een rectumcarcinoom, substantieel lager in vergelijking met een coloncarcinoom. Stomagerelateerde problemen, zeer frequente ontlasting, incontinentie voor feces, mictieproblemen en seksuele dysfunctie komen vaak voor, ook op lange termijn [2].

Er bestaat een toenemende vraag naar het sparen van het rectum bij de behandeling van het rectumcarcinoom mede door

1. de aanzienlijke morbiditeit van rectumchirurgie,
2. een verschuiving naar meer patiënten met een vroegstadium-rectumcarcinoom door de introductie van het bevolkingsonderzoek, en
3. vanwege de effecten van neo-adjuvante therapie die een *downstaging* laten zien of zelfs complete remissie bij 15–30% van de patiënten.





Samenwerkingsverband

In 2014 is een landelijk samenwerkingsverband opgericht, genaamd Dutch Rectal Preserving Treatment Consortium. Het doel van dit consortium is om rectumsparende behandeling te introduceren en te evalueren in onderzoeksverband, conform de aanbeveling in de Nederlandse richtlijn. Door deze samenwerking wordt het mogelijk een portaal te hebben voor drie verschillende klinische onderzoeken voor rectumpreservatie bij de behandeling van het rectumcarcinoom. Het consortium heeft als doel de kwaliteit van leven te verbeteren van patiënten met een rectumcarcinoom zonder daarbij in te leveren op oncologische veiligheid. De potentiële voordelen van de rectumsparende therapie zijn: aanzienlijk minder postoperatieve complicaties, verbeterde functionaliteit en kwaliteit van leven en een substantieel kleiner risico op het krijgen van een stoma. Binnen het consortium zijn drie prospectieve studies gestart of gaan spoedig starten. Deze studies, de TESAR, STARTTREC en Wait and SEE worden alle door het KWF gesubsidieerd. De studies vullen elkaar aan, waarbij voor elk van de verschillende patiëntengroepen die potentieel voor rectumsparende behandeling in aanmerking komen, de mogelijkheid wordt geboden voor studieparticipatie. Van belang bij al deze drie studies is een nauw overleg tussen gespecialiseerde MDL-artsen, radiotherapeuten, medisch-oncologen, pathologen en rectumchirurgen. Niet alleen voor de indicatiestelling, maar ook voor het nauwlettend volgen van patiënten die een rectumsparende behandeling ondergaan, zal een goede samenwerking tussen MDL-artsen en chirurgen moeten plaatsvinden. Bij een aantal centra hebben deze twee disciplines zich gebundeld in een gezamenlijk (endoscopie)spreekuur voor patiënten met een rectumcarcinoom of *advanced* adenoom. Elk colorectaal MDO zal goed op

de hoogte moeten zijn van de verschillende opties voor deze patiëntengroep en daar waar mogelijk deze patiënten verwijzen naar het regionale centrum.



TESAR

Door het bevolkingsonderzoek worden er meer *advanced* adenomen gezien en vroegstadia-rectumcarcinomen. Deze kunnen volgens richtlijn lokaal worden behandeld indien middels preoperatieve diagnostiek niet sprake is van een meer dan 3 cm- en meer dan cT1N0-tumor. Het overgrote deel zal dan adequaat zijn behandeld middels lokale excisie. Echter, het komt voor dat na excisie de pathologie tumorkenmerken toont die verdere behandeling vragen. De TESAR-studie [3] richt zich op het klinische probleem wat te doen na een reeds verwijderde laesie in het rectum (polipectomie, EMR of TEM/TAMIS) waaruit blijkt dat het om een T1-carcinoom gaat met risicofactoren zoals slechte differentiatie, angio-invasie of een T2-carcinoom <3 cm zonder slechte kenmerken. Deze groep heeft een verhoogd risico op locoregionaal recidief tot 20% als deze niet verder wordt behandeld. Standaardbehandeling bestaat volgens de richtlijn uit een completerende radicale rectum (TME)-resectie.

De TESAR-trial zal patiënten randomiseren met een reeds lokaal verwijderd vroegcarcinoom met slechte kenmerken tussen de standaard completerende TME-chirurgie of adjuvante chemoradiatie. Deze chemoradiatie zal in een aangepast radiotherapiedosis-volume plaatsvinden. De te verwachte uitkomst van de TESAR-studie is

een substantiële vermindering van morbiditeit, verbetering van kwaliteit van leven met gelijkwaardige oncologische uitkomsten op lange termijn. De TESAR zal in 28 centra verdeeld over geheel Nederland open zijn voor inclusie. In totaal zijn er 302 patiënten nodig om het primaire eindpunt te halen. Ook worden alle centra uitgenodigd om patiënten te registreren die een lokale excisie van een vroegcarcinoom hebben ondergaan. Van alle patiënten die participeren in de trial, wordt een centrale beoordeling gedaan van het verwijderde materiaal door de afdeling pathologie van het VUmc met terugkoppeling. Daarna is de keuze aan de arts en patiënt om deel te nemen aan de studie.



STAR-TREC

De STAR-TREC-studie is een vervolg op de CARTS-studie [4]. De STAR-TREC zal patiënten met een klinisch T1- tot T3N0-stadium waarvoor een TME noodzakelijk is, gaan includeren. Patiënten zullen worden gerandomiseerd tussen standaard-TME-chirurgie en een experimentele arm met neo-adjuvante therapie in twee verschillende vormen. Eén radiotherapiegroep zal worden behandeld met 5 x 5 Gy en een tweede groep met chemoradiatie (25 x 2 Gy gecombineerd met capecitabine).

Afhankelijk van de klinische respons beoordeeld met endoscopie en MRI na 11–13 weken zal een behandeling op maat worden aangeboden. De patiënten die niet reageren, zullen radicale TME-chirurgie krijgen. De patiënten met een goede respons zullen nogmaals worden beoordeeld na 16–20

weken, waarna patiënten met een complete respons nauwkeurige follow-up zullen krijgen zonder additionele behandeling. De patiënten met een partiële respons zullen indien mogelijk een lokale excisie krijgen, gevolgd door nauwkeurige follow-up. De STAR-TREC-studie is een multinationale studie die zowel in Nederland, Denemarken als Groot-Brittannië zal starten als een *feasibility trial*. Het eerste eindpunt is om te evalueren of het mogelijk is 120 patiënten te includeren en te randomiseren. Indien succesvol binnen twee jaar zal de trial worden gecontinueerd als een fase-3-trial met als primair eindpunt het percentage niet adequaat behandelbare locoregionale recidieven. Als secundaire eindpunten zullen de functie, het percentage stoma's en kwaliteit van leven worden geëvalueerd. De studie zal in Nederland in twaalf regionale centra starten, verdeeld over het land.



Wait and See

Het derde initiatief van het consortium is de Wait and See-registratie, waarin prospectief patiënten worden geregistreerd met een klinisch complete respons na chemoradiotherapie, die vervolgens intensief worden gevolgd. Van belang is dat de diagnose complete respons gediagnosticeerd wordt door digitaal onderzoek, endoscopie en MRI. Omdat ervaring belangrijk is in de diagnostiek en de follow-up, zullen 10 tot 15 centra in Nederland worden ingericht als 'expertcentra', dezelfde centra als in de STAR-TREC-trial meelopen. Essentieel hierin is een goede samenwerking tussen chirurgen, MDL-artsen en radiologen. Bij

gebleken succes zou het aantal centra kunnen worden uitgebreid [5].

Door het opzetten van twaalf regionale coördinerende centra, verdeeld over het hele land, zullen de STAR-TREC-trial en Wait and See-registratie voor alle patiënten in Nederland beschikbaar komen. Een gezamenlijke website, waarop de drie trials worden uitgelegd voor zowel de verwijzers als patiënten, wordt op dit moment gerealiseerd.

Namens het Dutch Rectal Preserving Treatment Consortium, *Geerard Beets (MUMC+)*, *Corrie Marijnen (LUMC)*, *Pieter Tanis (AMC)*, *Jurriaan Tuynman (VUmc)*, *Hans de Wilt (Radboudumc)*

Kijk voor de literatuurverwijzingen bij dit artikel op www.mdl.nl/MAGMA bij MAGMA 2-2016.

COLORECTAAL CARCINOOM:

Chirurgische mogelijkheden bij hepatogene metastasen nemen toe

De behandelingsmogelijkheden bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom hebben een enorme vlucht genomen. Naast alle 'nieuwe' lokale technieken (stereotactische radiotherapie, radiofrequente ablatie, radio-embolisatie, chemo-embolisatie, hypertherme intraperitoneale chemotherapie) komt dit ook door steeds effectievere systemische therapieën en uitbreidende indicaties en mogelijkheden voor metastasechirurgie.

De hoeveelheid metastasechirurgie bij patiënten met een colorectaal carcinoom is in de afgelopen decennia enorm toegenomen, met name chirurgie voor lever-, long- en peritoneale metastasen [1–5]. Die toename is enerzijds het gevolg van het feit dat men tegenwoordig in staat is deze operaties technisch beter uit te voeren, met minder complicaties dan vroeger.

Anderzijds weten we nu dat het zinvol kan zijn om deze patiënten te opereren in het licht van overlevingswinst. Kán zijn, want niet iedere patiënt heeft baat bij een operatie, gemeten op basis van overlevingswinst.

Bij patiënten met een colorectaal carcinoom zonder metastasen weten we dat opereren zinvol is: grote kans op genezing, met of

zonder aanvullende therapie. Is er sprake van gemetastaseerde ziekte, dan is het lastiger vooraf te voorspellen wie baat heeft bij een operatie en wie niet. De risicoprofielen die we momenteel gebruiken, zijn nog te inaccuraat [6–8]. Daarnaast is het tot op heden onmogelijk om aan te tonen wie van deze patiënten eventueel baat kan hebben bij een aanvullende peri-operatieve



Voor de reductie van recidiverende episodes
van manifeste hepatische encefalopathie

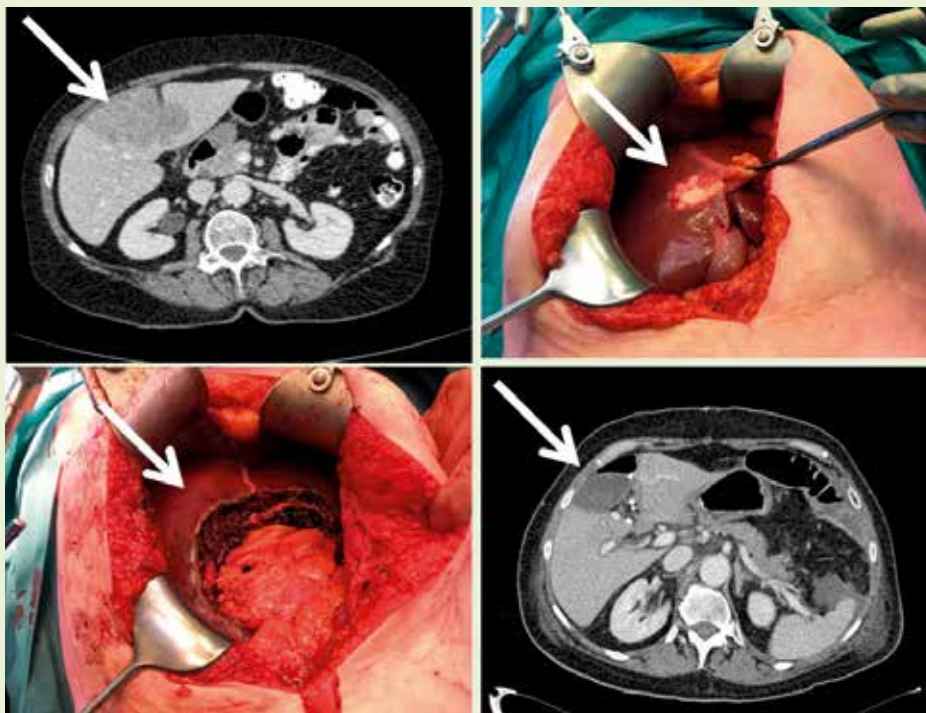


**Thuis zijn
betekent nog
niet veilig zijn**



Xifaxan[®]550
Rifaximine- α

Langdurige secundaire
profylaxe bij HE ^{1,2}



Figuur 1. Patiënt met CRLM-segment III/IVb (zie pijl).

Boven links: Pre-operatieve CT-scan.

Boven rechts: Per-operatief aanzien vóór resectie.

Onder links: Per-operatief aanzien na resectie.

Onder rechts: Post-operatieve CT-scan.

systemische therapie. Kortom, we hebben momenteel vooral behoefte aan een betere patiëntselectie. In dit artikel concentreren wij ons op de rol die de chirurgie nu speelt en mogelijk gaat spelen bij de colorectale levermetastasen.

Resectabiliteit colorectale levermetastasen

De filosofie van resectabiliteit van colorectale levermetastasen (CRLM) is in de afgelopen jaren veranderd. Waar tot voor kort de kenmerken van het te reseceren deel leidend waren, wordt nu de resectabiliteit beoordeeld aan de hand van het deel dat resteert.

Zolang metastasen beperkt blijven tot de lever en er voldoende leverweefsel van goede kwaliteit met intacte biliaire en arterioveneuze 'in- en 'out-flow' achterblijft (> 20%), is een resectie mogelijk. Deze definitie van resectabiliteit heeft geleid

tot een aanzienlijke uitbreiding van het aantal resectabele patiënten. De 'klassieke', conservatieve voorwaarden zijn verlaten: metachrone presentatie, unilobair, <4 afwijkingen, grootste afwijking <5 cm, resectiemarge van 1 cm moet mogelijk zijn. Het aantal, de grootte, een synchrone presentatie en een bilobaire verdeling zijn geen absolute contra-indicaties meer voor chirurgische resectie.

Embolisatie

Er zijn technieken die de resectabiliteit verder verruimen. Indien het geschatte volume van de restlever beneden 20% van het totale levervolume komt, kan embolisatie van de *vena portae* worden overwogen. Hierbij wordt de tak van de *vena portae* die naar het te reseceren deel van de lever gaat, radiologisch geoccludeerd. Deze therapie leidt tot compensatoire hypertrofie en functieverbetering van de toekomstige restlever, binnen enkele weken. Indien de afwijkingen

bilobair zijn gelokaliseerd en het resterende leverweefsel is <20%, kan als alternatief een operatie in twee stappen worden overwogen. Bijvoorbeeld: indien alle segmenten zijn aangedaan, kan worden begonnen met het 'tumor vrijmaken' van de segmenten 2, 3 en 4, waarbij zo veel mogelijk leverparenchym wordt gespaard. Gebruikmakend van het regeneratieve vermogen van de lever wordt vervolgens een aantal weken gewacht tot het restant van de segmenten 2, 3 en 4 weer >20% van het levervolume is. Hierbij kan een *vena-portae*-embolisatie een belangrijke rol spelen. In tweede instantie wordt dan een hemihepatectomie rechts uitgevoerd.

Chemotherapie

Inductiechemotherapie speelt een belangrijke rol bij 'borderline' resectabele CRLM. De huidige generatie chemotherapeutica genereert responspercentages van 60–70% [9]. Dit zorgt ervoor dat een aanzienlijk percentage (15–30%) van patiënten die primair ('borderline') irresectabel werden geacht, toch in aanmerking komt voor chirurgische, in opzet curatieve behandeling.

Het streven is in alle gevallen een zogenoemde R0-resectie te verrichten, dus een minimale marge van 1 mm aan gezond leverweefsel rondom de tumor te laten. Er zijn echter aanwijzingen dat na neo-adjuvante chemotherapie de resectiemarge van gezond weefsel rondom een colorectale levermetastase 0 mm kan zijn, zonder dat dit de overleving beïnvloedt [10]. Een goede samenwerking tussen medisch oncoloog en oncologisch chirurg is cruciaal om de timing van chirurgie te optimaliseren. Het leverparenchym moet zich kunnen herstellen van de chemotherapie, maar minstens zo belangrijk is het geplande aantal kuren: dit moet uiteraard voldoende zijn voor respons, maar meer kuren leidt tegelijkertijd tot een vergrote kans op operatieve morbiditeit. Bovendien kan systemische therapie zorgen voor een moeizame chirurgische strategie, wanneer de laesies niet meer op beeldvorming zijn



terug te vinden (complete radiologische respons). De kans op daadwerkelijke complete pathologische respons is klein en derhalve wordt geadviseerd om de laesies alsnog lokaal (chirurgisch) te behandelen.

Door bovengenoemde technieken en inzichten is het momenteel mogelijk om 20–30% van de patiënten die zich presenteren met CRLM een in opzet curatieve leverresectie aan te bieden [1, 11]. Leverresecties voor CRLM zijn veilig en bij een adequate resectie mag een vijfjaarsoverleving van ongeveer 50% worden verwacht [12–14]. De mediane opnameduur in gespecialiseerde levercentra ligt rond vijf dagen, de morbiditeit van leverchirurgie is beperkt en de peri-operatieve mortaliteit is <2%. Helaas ontwikkelt een hoog percentage van de patiënten een recidief metastase na een in opzet curatieve resectie in de loop van de tijd (tot wel 70%) [15]. Peri-operatieve systemische therapie bij resectabele colorectale levermetastasen heeft volgens de huidige literatuur geen toegevoegde waarde ten aanzien van de algehele overleving, en wordt derhalve in de Nederlandse richtlijn ook niet geadviseerd standaard toe te passen [16]. Indien er een recidief optreedt in de lever na eerdere leverchirurgie voor CRLM, is hernieuwde resectie te overwegen, omdat dit volgens retrospectieve series gelijke uitkomst biedt ten aanzien van overleving, morbiditeit en mortaliteit [17]. Leverresectie blijkt de gouden standaard in de behandeling van CRLM (zonder extra-hepatische ziekte).

Extra-hepatische metastasen

De controverse ten aanzien van de aanwezigheid van synchrone extra-hepatische metastasen is nog immer aanwezig. In sommige gevallen is de aanwezigheid van synchrone extra-hepatische metastasen geen absolute contra-indicatie meer voor resectie op basis van reviews die hierover zijn gepubliceerd [18, 19]. Uit deze data blijkt dat betrokkenheid (naast aanwezige levermetastasen) van meer dan één extra-hepatisch orgaan, metastasen in para-aortale

lymfklieren of bijnier, het hebben van meer dan vijf levermetastasen bilobair en het niet volledig radicaal kunnen behandelen van (extra-)hepatische metastasen slechte prognostische factoren zijn voor overleving. Deze factoren worden gezien als relatieve contra-indicaties voor chirurgische therapie van metastatische ziekte. De overleving na resectie van patiënten met deze factoren komt ongeveer overeen met historische controles die alleen met systemische therapie worden behandeld, namelijk een mediane overleving van ongeveer 17 maanden.

Toekomst

De chirurgische technieken voor leverchirurgie zijn aan verandering onderhevig. Het minimaal-invasief opereren, hetzij laparoscopisch hetzij met de robot, zal zich verder gaan ontwikkelen. Daarbij zullen er alternatieve lokale behandelingsmogelijkheden voor resectie komen: radiofrequente ablatie (RFA), microwave ablatie (MWA), stereotactische radiotherapie. Deze veranderingen kunnen de morbiditeit van de leverchirurgie verminderen, maar zullen zeer waarschijnlijk niet de prognose (algehele overleving) veranderen van een patiënt met CRLM.

Therapie op maat

Om de overleving van een patiënt met CRLM te verbeteren, is een betere selectie van patiënten nodig met als ultiem doel een ‘therapie op maat’ te bieden. Diverse technieken kunnen daaraan mogelijk bijdragen: aanvullende informatie uit beeldvormende technieken, informatie van de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken of informatie uit *liquid biopsies*, zoals analyses van *cell-free* DNA, circulerende tumorcellen en bloedplaatjes, maar ook uit urine en uitademingslucht. Er zijn vele translationele studies gaande die inzicht zullen geven in het biologisch gedrag van colorectale metastasen.

Lopende onderzoeken

Daarnaast zullen in Nederland diverse klinische gerandomiseerde studies belangrijke vragen beantwoorden op het gebied van

stadium IV-CRC, bijvoorbeeld CAIRO IV [20] (is resectie primaire tumor zinvol bij uitgebreide, niet-resectabele metastasen?), CAIRO V [21] (welke inductietherapie is het meest effectief bij niet/*borderline* resectabele levermetastasen?), CAIRO VI (heeft chemotherapie zin na HIPEC?), CHARISMA [22] (heeft chemotherapie zin bij hoogrisico-resectabele levermetastasen ten aanzien van algehele overleving?), PUMP-trial (heeft intra-arteriële chemotherapie zin bij laagrisico-resectabele levermetastasen ten aanzien van de ziektevrije overleving?), COLLISION (chirurgie of RFA bij kleine resectabele levermetastase) en ORCHES-TRA (is *debulking* chirurgie zinvol bij intra- en extra-hepatische metastasen naast effectieve systemische therapie ten aanzien van de algehele overleving?).

Kortom, voor iedere patiënt met een stadium IV-colorectaal carcinoom loopt er in Nederland een ‘chirurgische’ studie. De uitkomsten van deze RCTs zullen een belangrijke rol spelen in de richtlijnen voor behandeling van het colorectaal carcinoom in de wereld. Elke patiënt met stadium IV-colorectaal carcinoom zou dan ook moeten worden besproken met een centrum waar dergelijke studies lopen, zodat participatie in deze studies kan worden aangeboden.

Conclusie

De belangrijkste uitdaging voor de komende jaren is het verbeteren van de selectie van patiënten die (neo)adjuvante systemische therapieën in combinatie met chirurgie moeten ondergaan. Graag willen we nog beter kunnen bepalen waar de grens ligt van onze chirurgische mogelijkheden bij het gemetastaseerde colorectale carcinoom.

*Eric P. van der Stok, Dirk J. Grünhagen,
Cees Verhoef*
Oncologische Chirurgie, Erasmus MC

Kijk voor de literatuurverwijzingen bij dit artikel op www.mdl.nl/MAGMA bij MAGMA 2-2016.

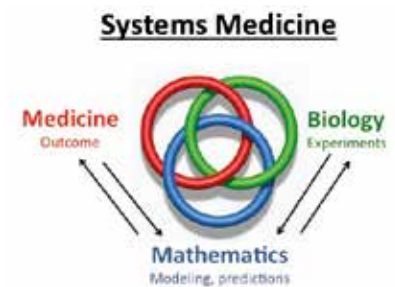
Systeemgeneeskunde als nieuwe start na emeritaat

Toen ik vorig jaar in Berlijn deel uitmaakte van een selectiecommissie die twintig miljoen euro te verdelen had, kon ik niet vermoeden dat ik een jaar later zelf directeur van een met dit geld gefinancierd onderzoeksnetwerk zou zijn: LiSyM.

LiSyM staat voor *Systems Medicine research network for Liver Disease*. Dit netwerk wordt gefinancierd door het Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Zevenentwintig Duitse onderzoeksgroepen nemen hieraan deel, waaronder diverse Max Planck-instituten, het Charité Universitätsmedizin en de Humboldt-Universität in Berlijn. Het netwerk bestaat al zo'n tien jaar, heette voor-

heen HepatoSys en later Virtual Liver Network. Met LiSyM is de derde periode van vijf jaar ingegaan. De Duitse overheid stopt hier geld in om grootschalig samenhangend thematisch onderzoek te stimuleren. Men heeft voor deze strategie gekozen om versnippering tegen te gaan én op een meer verantwoorde manier met *big data* om te gaan. Dus: minder afzonderlijke kleine projecten en meer grote programma's.

Gezien het toenemende aantal mensen met spontane of geneesmiddel-geïnduceerde en toxische *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) heeft het BMBF deze ziekte als thema van de derde financieringsronde genomen. Het gaat hierbij om basaal en klinisch onderzoek met aan het einde van de rit klinische resultaten (figuur 1). Interessant is het om te constateren dat het leveronderzoek bij onze oosterburen zoveel



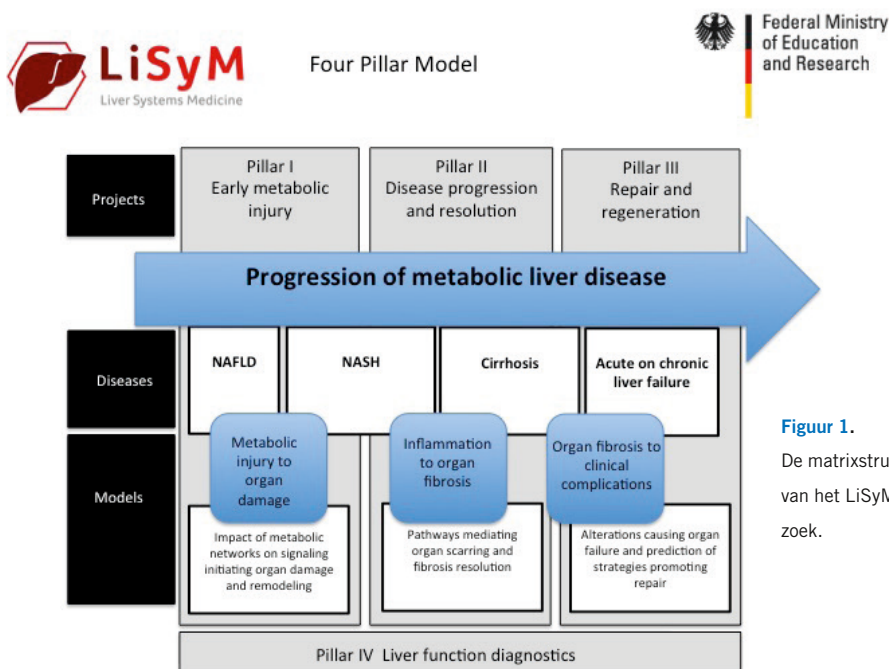
Figuur 2.

Zo werkt *systems medicine* (systeemgeneeskunde).

nadruk krijgt, terwijl de prevalentie van leverziekten in Nederland en Duitsland niet veel verschilt...

Het onderzoek bij LiSyM geschiedt volgens de lijnen van *systems medicine* (systeemgeneeskunde). Dit houdt in dat naast basale en klinische onderzoekers ook mathematici en wetenschappelijke modellenmakers een belangrijke rol spelen (figuur 2).

Typisch voor systeemgeneeskunde is de *multiscale* benadering waarbij het gaat om de interactie tussen nano en macro en de interactie tussen *genomics*, *proteomics* en *metabolomics* in organellen, organen, organismen en personen met diverse genetische achtergrond. De technieken die worden gebruikt, zijn 3D-reconstructies (*spatio-temporal modelling*) van lever, galwegen en bloedvaten op basis van realtime confocale laserscanmicroscopie, *two-photon-imaging*-technieken en *in situ*-massaspectrometrie van metabolieten en eiwitten (*nano*) in verschillende ziektemodellen. Op het niveau van het organisme (*macro*) worden de functies van de lever gemeten met behulp van op fysiologie gebaseerde farmacokinetiek (PBPK) in combinatie met metingen van metabolieten van toegediende modelgeneesmiddelen in cellen en celorganellen met



Figuur 1.

De matrixstructuur van het LiSyM-onderzoek.

**Denken in
mogelijkheden**
destination you™

**Verbeteren van
kwaliteit van leven²**

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

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

abbvie

 **HUMIRA®**
adalimumab

1. Burmester, GR et al, Ann Rheum Dis 2013;72:517-524

2. SmPC Humira

Bij matig tot ernstig actieve Ziekte van Crohn
Bij matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa
Bij ernstig actieve Ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar)

Voorspellingen bij systeembiologisch onderzoek: een voorbeeld

Ammoniak wordt in de periportale zone van de lever acinus omgezet in ureum. In de pericentrale zone wordt het overgebleven en in de periportale zone gevormde ammoniak in glutamine omgezet. Modellenbouwers hadden op basis van berekeningen voorspeld, dat na toxische uitschakeling van de pericentrale zone een bepaalde hoeveelheid ammoniak niet omgezet zou kunnen worden (en dit zou tot het ontstaan van encefalopathie bijdragen). Toen men de proef

uitvoerde, bleek er minder ammoniak te ontstaan dan de modelleerders hadden voorspeld. Omdat men dit aanvankelijk niet vertrouwde, zijn er nieuwe proeven gedaan. Met hetzelfde resultaat. Dit heeft geleid tot het postulaat dat er nog een systeem moest bestaan dat ammoniak in glutamine kon omzetten. Dit is ook werkelijk gevonden. Dit nieuwe systeem voor ammoniakontgiftiging zal binnenkort in fase 1- en fase 2-onderzoek bij de mens worden getest.

behulp van humaan leverweefsel, verkregen bij bariatrische chirurgie. Chirurgische groepen (Kiel, Charité Berlijn) spelen hierbij een belangrijke rol.

De mathematici ondersteunen niet alleen de modellenmakers, maar kunnen ook met *big data* en met bestaande *databases* omgaan. In het Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS) bijvoorbeeld vindt men, naast astrofysici, onderzoekers die zich met bio-informatica bezighouden. Voor mij is het alsof men een andere wereld binnentreedt. Ik zie dit als een duidelijke verdieping van het biomedisch onderzoek. Hergebruik van data leidt tot *in silico*-onderzoek, waardoor een steviger onderbouwing van wetenschappelijke hypothesevorming mogelijk is. Investeerders en overheden zijn hier blij mee, want de data gaan niet verloren, projectaanvragen zijn beter onderbouwd en er komt meer samenhang in wat vooralsnog een *patchwork* van biomedisch onderzoek en afzonderlijke projecten is. Dit gaat uiteraard niet vanzelf, hier is leiderschap voor nodig. De verwachting is dat deze benadering ook heel goed bij het ontwikkelen van geneesmiddelen kan worden toegepast, met snellere resultaten en goedkoper en wellicht proefdierloos onderzoek. Niet voor niets zitten er in LiSyM ook industriële partners.

Ook in Nederland winnen de systeembiologie en de systeemgeneeskunde snel terrein. De meeste universiteiten beschikken nu over leerstoelen op dit gebied. Er zijn

binnen ons vakgebied een aantal ziekten die zich voor een systeembenadering lenen, zoals het pancreasonderzoek en aan onderzoek naar de rol van het microbiom bij diabetes, metaboolsyndroom, NAFLD en IBD. Het moge duidelijk zijn dat bij de systeembenadering de traditionele disciplinengrenzen vervagen, vandaar dat diabetes en IBD in één adem worden genoemd.

Omdat het bij systeemgeneeskunde vaak over hergebruik van *big data* gaat, houdt

dit wetenschapsgebied zich niet aan landsgrenzen en is een Europese aanpak gewenst. De EU heeft dit opgepikt, gezien de vele Europese subsidiemogelijkheden die er momenteel zijn: Horizon 2020, IMI2, ERA-CoSysMed om er maar een paar te noemen. Kortom, er zit geld in de systeembiologie.

Peter Jansen

Haren/Amsterdam/Maastricht/hotels in Duitsland

Peter Jansen in het kort

Als jong staflid in het Radboudziekenhuis moest ik een enquête invullen over mijn tijdsbesteding. Ik kwam tot een onwaarschijnlijk aantal uren 'werkgerelateerd'. De enquêteur vond dat niet aannemelijk en heeft daarvan 60 uur gemaakt. Maar ja, wat vul je in als je in je vrije tijd publicaties leest?

Ik ben in hetzelfde jaar geboren als Joep Bartelsman, Paul Witteman, Adriaan van Dis en Geert Mak. In 2013 heb ik afscheid genomen van het AMC. Een jaar later was ik terug in het vak door toedoen van Steven Olde Damink die me uitnodigde research consultant van de afdeling heelkunde in Maastricht te worden. Dat heb ik met veel plezier gedaan, maar het loopt dit jaar op zijn eind. Frank Schaap zal voor de continuïteit van het galzuuronderzoek zorgen. Inmiddels help ik de hepatologie in Maastricht bij Ad Masclee en Ger Koek en heb zo een bijdrage geleverd aan de vorming van de jonge hepatoloog Jef Verbeek, die na een stage aan het Royal Free in Londen het stokje in Maastricht van mij gaat overnemen.

De baan in Duitsland waarvan in dit artikel sprake is, betreft een 0,5 aanstelling en loopt tot... Overigens hoop ik dit jaar ook eindelijk eens mijn handicap te verbeteren.



Denken in mogelijkheden

Vertrouw op Humira®

84% minder pijn
bij injectie¹

Vertrouwd
veiligheids- en
effectiviteitsprofiel¹

Zelfde
master cellijn en
actieve ingredient¹

Humira 40 mg/0,4 ml, bevat hetzelfde actieve ingrediënt, hetzelfde antilichaam, afkomstig van dezelfde master cellijn. Het volume voor injectie is gehalveerd, de citraatbuffer en andere hulpstoffen zijn uit de toedieningsvloeistof verwijderd. Dit resulteert in een mediane reductie van de pijn bij toediening van 84%¹.

abbvie

¹ HUMIRA SmPC.

Voor de volledige indicatie en verkorte SmPC, zie elders in dit blad

 **HUMIRA**
adalimumab
destination you™

BLOOPERS

Heel lang geleden had je mobiele microfoons met een hele lange draad, zodat je tijdens een presentatie heen en weer kon lopen en erover kon struikelen. Daarna kreeg je draadloze microfoons en dat gaf weer nieuwe problemen. Ik hield een lezing met lichtbeelden in Hotel Wientjes in Zwolle. Opeens stormde er een man naar binnen met de vraag of ik onmiddellijk wilde ophouden. In een andere zaal, waar een bijeenkomst voor psychologen werd gehouden, kwam mijn presentatie luid door via de luidsprekers, doordat we op dezelfde golflengte zaten, wat belangstelling betreft echter niet helemaal.

Ook ben ik eens in het AMC na een voordracht de zaal uitgelopen en kwam een collega tegen, die ik vertelde dat de volgende presentatie wel heel erg saai was. Helaas: ik had me niet gerealiseerd, dat ik het microfoontje nog om en aan had...

*Als meest beschamende vertoning herinner ik me een live endos-
copiedemonstratie in het AMC. In de collegezaal zat een groep
Italiaanse artsen. Ze waren te laat aangekomen, omdat de bus
vertraging had. Ik stond al lang te wachten met een loodschort aan
voor een al gesedeerde patiënt op de ERCP-kamer. In de collegezaal
werden de collega's welkom geheten in hun eigen taal door Kees
Huibregtse, die dat op een zodanig gedragen toon deed, dat ik aan
de paus moest denken. Ik maakte gebaren, alsof ik de mis opdroeg,
ging door de knieën en sloeg kruistekens. Ik had me echter niet
gerealiseerd, dat de camera al aanstond en ik op grootbeeld in de
collegezaal zichtbaar was, totdat Kees zijn Italiaanse welkomstwoord
onderbrak en riep: “Joep, hou ermee op!”*

En dat deed ik.

[illegible]

Olysio verkorte productinformatie - Productinformatie bij advertentie elders in dit blad

- ▼ 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 via www.lareb.nl.

[illegible]

Website: www.janssen.com/nederland **E-mail:** janssen@jacnl.ini.com **Telefoon:** 0800-242 42 42

Verkorte SPC-tekst **Ursofalk® 250 mg capsules, Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten, Ursofalk® 50 mg/ml suspensie. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Ursofalk® 250 mg capsules bevat 250 mg ursodeoxycholzuur (UDCA) per capsule. Ursofalk® 500 mg filmomhulde tabletten bevatten 500 mg UDCA per tablet. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg UDCA per ml. Vijf ml suspensie voor oraal gebruik bevat 250 mg UDCA. Met een maatbeker kan 1,25, 2,50, 3,75 of 5,00 ml gedoseerd worden. **Therapeutische indicaties:** Het oplossen van cholesterolgalstenen bij patiënten: die één of meer röntgendorschijnende (röntgen negatieve) galstenen, bij voorkeur met een doorsnede van niet meer dan 2 cm, in een goed functionerende galblaas hebben; die een chirurgische ingreep weigeren of waarbij chirurgisch ingrijpen niet is geïndiceerd; bij wie een oververzadiging van cholesterol is aangetoond door een chemisch onderzoek van de gal verkregen door duodenumsondage. Als adjuvante medicatie vóór en na galsteenvetzuiging (lithotripsie). Primaire biliaire cirrose (PBC). Pediatriche populatie: Hepatobiliaire aandoeningen ten gevolge van cystische fibrose bij kinderen van 1 maand tot 18 jaar. **Dosering:** Oplossen van galstenen (al dan niet in combinatie met lithotripsie): 8 - 10 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag. Behandeling van PBC: stadia I - III: 12 - 16 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag, in te nemen in 3 porties per dag gedurende de eerste 3 maanden. Indien de leverfunctie verbetert kan de dagelijkse dosering in een keer in de avond worden ingenomen. Stadium IV: in combinatie met een verhoogd serumbilirubinegehalte (> 40 µg/l; geconjugeerd) dient in eerste instantie slechts de helft van de normale dosering (zie dosering voor stadia I - III) te worden gegeven (6-8 mg UDCA per kg lichaamsgewicht per dag). Aan patiënten met PBC (stadium IV) zonder verhoogd serum bilirubinegehalte is het toegestaan direct de normale aanvangsdosering (zie dosering stadia I - III) te geven. Pediatriche populatie: Kinderen met cystische fibrose van 1 maand tot 18 jaar: 20 mg/kg/dag in 2 tot 3 porties, met een verhoging tot 30 mg/kg/dag wanneer noodzakelijk. Voor meer informatie omtrent dosering van Ursofalk® capsules, tabletten of suspensie raadpleeg de volledige SPC. **Wijze van toediening:** oraal. Indien de patiënt vanwege de grootte van de Ursofalk® capsule moeite heeft met het doorslikken, dan mag de capsule zonder opzien gemaakt worden en in de inhoud worden toegevoegd aan bijvoorbeeld yoghurt. De Ursofalk® tabletten moeten in zijn geheel met wat vloeistof geslikt worden. Ursofalk® 50 mg/ml suspensie wordt toegediend aan de hand van een bijgeleverde maatbeker bij kinderen met meer dan 10 kg lichaamsgewicht of aan de hand van een commercieel verkrijgbaar spuitje voor eenmalig gebruik bij kinderen tot 10 kg lichaamsgewicht. **Bijwerkingen:** Maagdarmsletelaandoeningen: (vaak, > 1/100, < 1/10) klaverige ontlasting of diarree; (zeer zelden < 1/10.000) ernstige pijn in de rechter bovenbuik tijdens de behandeling van PBC. Lever- en galaandoeningen: (zeer zelden < 1/10.000) veralking van galstenen; decompensatie van levercirrose tijdens de behandeling van gevorderde stadia van PBC; de gedeeltelijk afname van het staken van de behandeling. Overgevoeligheidsreacties: (zeer zelden < 1/10.000) urticaria. **Contra-indicaties:** acute ontstekingen aan de galblaas of de galwegen; occlusie van de galwegen (occlusie van de ductus choledochus of een ductus cysticus); veelvuldige galcolieken; röntgendorschijnende verkalkte galstenen; verminderde contractiliteit van de galblaas; overgevoeligheid voor galzuren of voor één van de hulpstoffen. Pediatriche populatie: bij een onsuccesvolle porto enterostomie of wanneer er geen herstel optreedt van een goede galafvoer bij kinderen met biliare atresie. **Waarschuwingen:** Ursofalk® dient onder medisch toezicht te worden gebruikt. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen elke 4 weken de leverfunctiewaarden AST, ALT en γ-GT te worden gecontroleerd, daarna elke 3 maanden. Naast het onderscheid kunnen maken tussen wel of niet reagerende patiënten die behandeld worden voor PBC, maakt deze controle ook een vroege detectie mogelijk van potentiële verslechtering van de leverfunctie met name bij patiënten met gevorderde PBC. Bij gebruik voor het oplossen van galstenen: om de therapeutische progressie van het oplossen van galstenen te kunnen beoordelen, en om tijdig eventuele veralking van de stenen te kunnen vaststellen moet de galblaas, afhankelijk van de afmeting van de stenen, 6 tot 10 maanden na aanvang van de behandeling worden gevisualiseerd (orale cholecystografie met totaalbeeld en occlusies in staande en liggende houding (ultrasone controle). Indien de galblaas op röntgenfoto's niet kan worden gevisualiseerd, of in geval van verkalkte stenen, verminderde contractiliteit van de galblaas of frequente episodes van galcolieken, moet de behandeling met Ursofalk® worden gestaakt. Bij gebruik voor de behandeling van gevorderde PBC: in zeer zeldzame gevallen is decompensatie van levercirrose waargenomen, die gedeeltelijk afname van het staken van de behandeling. Indien diarree optreedt moet de dosering worden verlaagd, en in geval van aanhoudende diarree moet de behandeling worden gestaakt. Vijf ml Ursofalk® suspensie bevat 0,50 mmol (11,39 mg) natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdeficit. **Verpakking:** Ursofalk® capsules: omdoos met 100 capsules in 4 blisterverpakkingen (Al/PVC) met elk 25 capsules. Ursofalk® tabletten: doordrukstrip van transparante, kleurloze PVC/PVDC en aluminiumfolie; 100 filmomhulde tabletten in een doos. Ursofalk® suspensie: fles met 250 ml. **Afleverstatus en vergoeding:** UR en volledig vergoed. Ursofalk® capsules: RVG 08384. Ursofalk® tabletten: RVG 112405. Ursofalk® suspensie: RVG 101647. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Claudius Prinsenslaan 136A, NL-4818PC Breda, Nederland. **Voor informatie:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Breda, 076-5244200, of raadpleeg de volledige SPC. **Versie verkorte SPC-tekst:** 20150112.

04-2016-NL-FEBRUARI 2016

Focus op perfectie



Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel: Xifaxan® 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:**

Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep:** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacaceutische vorm:** Filmomhulde tablet. **Indicaties:** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatocytische 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 gebruik 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) leverfunctiestoornissen en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en P-glycoproteïne remmers zoals ciclosporine nodig is. **Bijwerkingen:** *Infecties en parasitaire aandoeningen:* Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. Zelden: Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweg-infecties, rhinitis. *Bloed- en lymfatische aandoeningen:* Soms: Anemie. Niet bekend: Trombocytopenie. *Immunisysteemaandoeningen:* Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Soms: Anorexie, hyperkalciëmie. Zelden: Dehydratie. *Psychische stoornissen:* Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. *Zenuwstelselaandoeningen:* Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypoe-sthesie, geheugen vermindering. *Bloedvataandoeningen:* Soms: Opvliegers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. *Maagdarmsletsel-aandoeningen:* Vaak: Bovenbuikpijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofagusspasmoderen-bloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. *Lever- en galaandoeningen:* Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. *Huid- en onderhuidsaandoeningen:* Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. *Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:* Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Ruggijn. *Nier- en urinewegaandoeningen:* Soms: Dysurie, poliakiurie. Zelden: Proteinurie. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:* Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. *Onderzoeken:* Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). *Letsele, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:* Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus:** UR. **Datum van herziening van de tekst:** 20 oktober 2015. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine BV.

Referenties:

1. Vilstrup H, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullen KD, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397.

Product onder licentie van Alfa Wassermann S.p.A.

XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfa Wassermann groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

NORGINE en het zell logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.



NL-XIFAXAN-0714-000-3(1) • februari 2016 • XIF-1005-5

Verkorte productinformatie Humira® (jan 2016)

Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,4 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. **Indicaties:** Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstige actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleden en voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Juveniele idiopathische artritis: (I) Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. Het gebruik van Humira® is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar. (II) Enthesitis-gerelateerde artritis Humira® is bestemd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdragen. Axiale spondylitis/arthritis: (I) Spondylitis ankylopoetica (AS) Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie; (II) Axiale spondylitis/arthritis zonder röntgenologisch bewijs van AS Humira® is bestemd voor de behandeling van volwassenen met ernstige axiale spondylitis/arthritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, maar met objectieve tekenen van ontsteking door verhoogde CRP en/of MRI, die een inadequate respons hebben gehad op, of die intolerant zijn voor, non-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). Arthritis psoriatica Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleden. Het is aangetoond dat Humira® de mate van progressie van perifere gewrichtschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamenlijk functioneren verbetert. Psoriasis Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Juveniele plaque psoriasis Humira® is bestemd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topische therapie en lichttherapieën. Hidradenitis suppurativa Humira® is bestemd voor de behandeling van actieve matig tot ernstige hidradenitis suppurativa (acne inversa) bij volwassen patiënten met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS behandeling. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, bij volwassen patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Juveniele ziekte van Crohn Humira is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstig actieve ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie, waaronder primaire voedingstherapie, een corticosteroïde en een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Colitis ulcerosa Humira is ook geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie, waaronder corticosteroïden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen (zie rubriek 6.1 van de volledige productinformatie). Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). **Waarschuwingen:** Patiënten die ernstig zorgvuldig worden gevolgd voor infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 4 maanden na de behandeling met Humira® omdat patiënten die TNF-antagonisten gebruiken vatbaarder zijn voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnterieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gediend in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische infecties dienen het risico van tuberculose te worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® wordt gestart. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie of sepsis tijdens de behandeling, dient toediening van Humira® te worden stopgezet en een geschikte therapie te worden geïnterieerd tot de infectie onder controle is. Bij patiënten die werden behandeld met Humira® zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, pneumonie, pyelonefritis en septische artritis. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten worden en de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een adequate antischimmelinfectie therapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten die worden getest te worden op de aanwezigheid van antituberculeuze behandeling te worden gestart vóór de start van de Humira®behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze profylaxe behandeling ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met Humira® werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, opnieuw op tijdens behandeling met Humira®. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewicht



Nascholing IBD-verpleegkundigen verdient meer aandacht

‘Iedere IBD-patiënt zou een IBD-verpleegkundige moeten hebben’ is een vaak gehoorde opmerking tijdens MDL-bijeenkomsten. Zeker wanneer het een congres betreft waar de betreffende IBD-verpleegkundige zelf te gast is. Maar wat heb je als patiënt, arts of ziekenhuis aan IBD-verpleegkundigen? Hoe en waar zijn zij inzetbaar? En, niet onbelangrijk; hoe houden zij hun kennis op peil?

Laten we beginnen met de vaststelling dat ‘de’ IBD-verpleegkundige niet bestaat. Sommige IBD-verpleegkundigen zijn volledig gericht op de zorgverlening aan IBD-patiënten, anderen voeren deels ‘algemene’ MDL-taken uit en/of combineren hun IBD-taken met onderzoeksactiviteiten. Verder zijn er verschillen in ervaring, expertise en opleidingsniveau. Naast de mbo- en hbo-IBD-verpleegkundige kennen we sinds enkele jaren ook de IBD-verpleegkundig specialist (VS), die na het afronden van een tweejarige masteropleiding binnen afgebakende kaders een zelfstandige behandelingsrelatie aangaat met IBD-patiënten en medicatie voorschrijft.

Zorgverlening

Het gaat uiteindelijk maar om één ding: de zorgverlening aan IBD-patiënten, een groep die specifieke en vaak specialistische aandacht vraagt. De IBD-verpleegkundige/VS is de schakel tussen IBD-patiënt en ziekenhuis, verzorgt telefonische en (poli)klinische consulten, richt zich op zorgaspecten buiten (en VS deels binnen) het medische domein en filtert een substantieel deel van de zorgvragen. Daarmee vermindert hij/zij niet alleen de werkdruk bij IBD-artsen, maar

bevordert ook laagdrempelige, efficiënte en effectieve communicatie tussen IBD-patiënt en ‘het ziekenhuis’.

Bij- en nascholing

De IBD-verpleegkundige/VS dient binnen een raamwerk van eigen verantwoordelijkheid, ervaring en wettelijke mogelijkheden en beperkingen voortdurend op de hoogte zijn van nieuwe inzichten en ontwikkelingen op het gebied van IBD-zorg en behandeling. De verschillen in opleiding, kennis en taken binnen de IBD-zorg zijn echter groter dan bij IBD-artsen, met als logisch gevolg dat afstemming van het scholingsaanbod op de individuele behoefte moeilijker is. Bovendien mogen IBD-verpleegkundigen op basis van toenemend strenge regelgeving, niet altijd aanwezig zijn bij door de farmaceutische industrie gesponsorde symposia of congressen, terwijl VS – omdat zij voorschrijvingsbevoegd zijn – dat wel mogen. Toch ben ik ervan overtuigd dat iedere individuele IBD-verpleegkundige/VS voldoende gebruik kan maken van bij- en nascholing, zowel nationaal als internationaal.

Zo ontwikkelt en biedt het uit IBD-VS bestaande N-ICC (Nursing Initiative on Crohn and Colitis), dat op haar beurt is gelieerd aan het (door medisch specialisten geïnitieerde) ICC, naast de ontwikkeling en aanbod van verpleegkundige richtlijnen en protocollen ook landelijke en regionale bij- en nascholingen. Jaarlijks vindt er een landelijke bijscholingdag plaats, waarvoor alle IBD-verpleegkundigen/VS worden uitgenodigd. Daarnaast worden twee maal per jaar regionale bijscholingsavonden aangeboden en vindt één maal per jaar een post-N-ECCO (Nurses European Crohn and Colitis Organisation)-nascholing plaats voor degenen die, meestal om budgettaire

redenen, niet het internationale (N-)ECCO-congres kunnen bezoeken.

Vrijwel altijd wordt de lesstof binnen symposia en congressen aangeboden door een mix van sprekers uit medische en verpleegkundige hoek.

Los van congressen en symposia is er in samenwerking met de Hogeschool Arnhem en Nijmegen (HAN) een kopmodule ontwikkeld, bovenop de eveneens door de HAN aangeboden MDL-opleiding voor verpleegkundigen die dient als specialisatie tot IBD-verpleegkundige.

Voor IBD-VS geldt overigens als voorwaarde voor herregistratie in het verpleegkundig specialistenregister een minimum aantal intercollegiale toetsingsuren.

Meer aandacht

Toch verdient nascholing voor verpleegkundigen meer aandacht. Het niveau van de na- en bijscholing van/voor IBD-verpleegkundigen/VS is de laatste jaren weliswaar toegenomen, maar kan beslist nog worden verbeterd. Bij voorkeur door zeer ervaren IBD-specialisten, met aandacht voor nieuwe ontwikkelingen en inzichten. In historisch opzicht heeft de verpleegkundige beroepsgroep nu eenmaal een achterstand op het gebied van scholing en intercollegiale toetsing ten opzichte van de medisch specialist. Het blijft daarnaast belangrijk dat zorginstellingen zich realiseren dat zij de randvoorwaarden moeten leveren rond bij- en nascholing, bijvoorbeeld in de vorm van urencompensatie en budget, zodat (financiële) drempels om kopmodules, symposia en congressen te bezoeken worden verminderd.

Henny Tomlow

verpleegkundig specialist MDL, MUMC+



Patiënten met **colitis ulcerosa** of
de **ziekte van Crohn** verdienen
een **behandeling met precisie***.

Entyvio: werkt darmselectief²

- ⬡ Bereikt klinische remissie op week 6 en 52 bij UC en CD patiënten^{2,3,4}
- ⬡ Geen systemische immunosuppressie vastgesteld²
- ⬡ Voor zowel anti-TNFα naïeve als anti-TNFα gefaalde patiënten²

Voor de verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave:

1. Handleiding Behandeling IBD 2014-2015, Moderniseren van de richtlijn IBD 2009, www.ioc-ibd.com/richtlijn.
2. Entyvio Samenvatting van de Productkenmerken, Takeda Pharma, Augustus 2015 3. 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 4. 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):711-721.

* Volwassen patiënten met actieve, matig tot ernstige UC of CD.

** Raadpleeg de Handleiding Behandeling IBD voor meer informatie over de plek van Entyvio in de behandeling.

 **Entyvio**[®]
vedolizumab

KENNISAGENDA MAAG-DARM-LEVERZIEKTEN:

Prioriteren Kwaliteit van Zorg

In het project ‘Kennisagenda Maag-Darm-Leverziekten’ is geïnventariseerd op welke gebieden meer gezondheidswinst en doelmatigheid kan worden behaald door een betere wetenschappelijke onderbouwing van diagnostiek en behandelingen. Hieruit is een Top 10 van kennishiaten samengesteld. Wetenschappelijk onderzoek naar deze Top 10 zal zorgen voor een effectievere en efficiëntere zorg. Daarmee vormt deze eerste NVMDL-Kennisagenda de basis voor de continue kwaliteitscyclus van het MDL-vakgebied.

Zowel artsen als patiënten willen tijdens het diagnose- en behandeltraject uit de vele mogelijkheden steeds de best passende optie kiezen, maar een goede wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt vaak. In mei 2015 startte een werkgroep van MDL-artsen¹ daarom met het project ‘NVMDL-Kennisagenda’.

Kennishiaten in kaart

De eerste stap betrof een inventarisatie van kennishiaten en de wetenschappelijke onderbouwing van het dagelijks geneeskundig handelen in het MDL-vakgebied. Dit gebeurde via een analyse van NVMDL-richtlijnen en richtlijnen van andere specialismen die relevant zijn voor het MDL-vakgebied. Daarnaast ontvingen alle NVMDL-, NVH- en NVGE-leden en overige belanghebbenden (zoals patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars) een uitnodiging om via een enquête kennisvragen (hiaten) uit de dagelijkse praktijk aan te leveren. Dit leidde tot 160 kennishiaten. Samen met de kennishiaten uit de richtlijnanalyse zijn daarmee 467 kennishiaten geïnventariseerd. De werkgroep reduceerde deze lijst tot 203 stuks door te ontdebellen, kennishiaten waarover al kennis aanwezig is maar nog niet in een richtlijn is opgenomen

(doorgegeven aan de commissie Kwaliteit) plus kennishiaten waarnaar al onderzoek wordt gedaan, te verwijderen.

Gezamenlijk prioriteren

Tijdens een ‘invitational conference’ op 12 januari 2016 (met ongeveer 60 deelnemers) zijn deze 203 kennishiaten geprioriteerd per deelgebied op basis van de criteria relevantie (ernst, prevalentie, kosten), urgentie, haalbaarheid van onderzoek en de impact op vakgebied/maatschappij. Per deelgebied waren landelijke experts uitgenodigd.

Top 10 onderzoeksvragen

De werkgroep heeft deze prioriteringslijst vervolgens teruggebracht tot een definitieve Top 10 van onderzoeksvragen (*hier in willekeurige volgorde*):

- Effectiviteit niet weghalen c.q. opsturen naar PA van kleine poliepen na poliep-screening bij normaal-risicopatiënten versus weghalen/opsturen alle kleine poliepen.
- Effectiviteit gastroscopie bij bovenbuikklachten voor vaststellen significante (premaligene en maligne) afwijkingen.
- (Kosten)effectiviteit eenvoudige psychologische interventies voor pijnvermindering bij functionele buikklachten vergeleken met antidepressiva (amitriptyline)- en standaard *re-assurance*behandeling.
- Optimale medicamenteuze behandeling bij obstipatie.
- Parameters (non-invasieve biomarkers voor diagnose/prognose versus leverbiopsie of een NAFLD-fibrosisscore) voor identificatie van patiënten met verhoogd risico op complicaties (HCC, vasculair) van NAFLD/NASH.
- Beste behandeling extrahepatische manifestaties immuungemedieerde leverziekten.

- Optimale duur onderhoudsbehandeling en behandeling met biologicals bij volwassen IBD-patiënten plus concrete stopcriteria.
- Optimale surveillancestrategie bij patiënten met bewezen Barrett (intestinale metaplasie).
- Effectiviteit dieetaanpassingen en/of voedingssupplementen bij behandeling IBD.
- Effectiviteit implementatie gestructureerd, *evidence based* zorgprotocol ten opzichte van standaard medicamenteuze pijnbehandeling via anesthesiologische pijnservice op pijnscore en pijnvrije dagen per maand bij chronische pancreatitis.

Eerste NVMDL-Kennisagenda

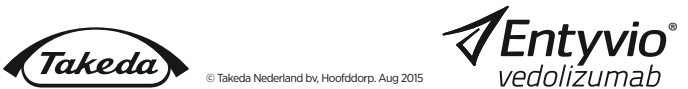
De aldus ontstane eerste NVMDL-Kennisagenda zal als basis dienen van een continu zorgevaluatieproces binnen de kwaliteitscyclus van het MDL-vakgebied. De NVMDL en NVGE zullen zorgdragen voor bewaking, ondersteuning en stimulatie van de voortgang van de uitvoering. Voor de financiering van de geprioriteerde onderzoeken is beoogd gebruik te maken van reguliere subsidieaanvragen via het ZonMw-programma ‘Doelmatigheidsonderzoek’ en andere mogelijke subsidiebronnen, zoals die van zorgverzekeraars via een nog in te richten ‘Shared Savings Fonds’. Rondom een onderzoeksaanvraag wordt een netwerk opgezet waarin meerdere maatschappen/vakgroepen en UMCs kunnen participeren, zodat op korte termijn met grote patiëntenaantallen onderzoeksvragen kunnen worden beantwoord (analoog aan het NVOG consortium 2.0). Het officiële rapport van de NVMDL-Kennisagenda wordt tijdens de NVGE-najaarsvergadering in oktober gepubliceerd.

Thijs Schwartz

Voorzitter werkgroep Kennisagenda

¹ Thijs Schwartz (voorzitter), Arjan Bredenoord, Minneke Coenraad, Paul Fockens, Josbert Keller, Michiel Ledebor, Susanne Onderwater, Peter Siersema, Annetiekke Thijssen, Maarten Tushuizen. Met ondersteuning van: Dieuwke Leereveld, MSc, adviseur Kennisinstituut van Medisch Specialisten en Sacha Simons, adviseur Commissie Kwaliteit NVMDL.

Verkorte geneesmiddeleninformatie: ▼ 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. **Entyvio 300 mg** poeder voor concentraat voor infusie. **Kwalitatieve en Kwantitatieve samenstelling:** Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab. Na reconstitutie bevat elke ml 60 mg vedolizumab. **Therapeutische indicaties:** *Colitis ulcerosa:* Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactoralfaantagonist (TNF-aantagonist). *Ziekte van Crohn:* Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactoralfaantagonist (TNF-aantagonist). **Dosering en wijze van toediening:** zie SmPC. Het aanbevelen dosisschema van Entyvio is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, op week nl, twee en zes, en daarna om de acht weken. **Contraindicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van hulpstoffen. Actieve infecties, zoals tuberculose, sepsis, cytomegalovirus, listeris en opportunistische infecties, zoals progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Vedolizumab moet toegediend worden in een zetting die is uitgerust voor behandeling van acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, voor het geval die zich voordoen. Geschikte monitoring en medische ondersteuningsmaatregelen moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik wanneer vedolizumab wordt toegediend. Alle patiënten moeten tijdens elke infusie voortdurend onder toezicht blijven. **Infusiegerelateerde reacties:** In klinisch onderzoek zijn infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoeligheidsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matig van aard was. Als een ernstige IRR, anafylactische reactie of andere ernstige reactie voorkomt, moet toediening van Entyvio onmiddellijk worden stopgezet en een aangewezen behandeling worden ingesteld (bijvoorbeeld epinefine en antihistaminica). Als een lichte tot matige IRR voorkomt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of onderbroken en een aangewezen behandeling worden ingesteld. Infecties: Vedolizumab is een darmselectieve integrineantagonist waarvan geen systemische immunosuppressieve werking is vastgesteld. Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties van infecties waarvoor de darm een defensieve barrière is. Behandeling met Entyvio mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en artsen moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met Entyvio. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten voor, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties. Entyvio is gecontraïndiceerd bij patiënten met actieve tuberculose. Sommige integrineantagonisten en sommige systemische immunosuppressiva zijn geassocieerd met progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), dat is een zeldzame en vaak fatale opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het John Cunninghamvirus (JC-virus). Door te binden aan het α4β7-integrale dat tot expressie komt op gut-homing lymfocyten oefent vedolizumab een immunosuppressief effect uit op de darm. Hoewel geen systemisch immunosuppressief effect werd waargenomen bij gezonde personen, zijn de effecten op de functie van het systemische immuunsysteem bij patiënten met een inflammatoire darmziekte niet bekend. In klinisch onderzoek met vedolizumab zijn geen gevallen van PML gemeld, maar beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of verergerende neurologische klachten en symptomen, zoals vermeld in het educatief materiaal voor artsen, en moeten, als deze voorkomen, neurologische verwijzing overwegen. De patiënt moet een patiëntenwaarschuwingkaart krijgen. Als PML wordt vermoed, mag behandeling met vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet. **Maligniteiten:** Het risico op maligniteit is groter bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteit vergroten. **Vooraanstaand en gelijktijdig gebruik van biologica:** Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek met vedolizumab voor patiënten die eerder zijn behandeld met natalizumab of rituximab. Voorzichtigheid is geboden. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan natalizumab moeten normaal minstens 12 weken wachten voordat behandeling met Entyvio wordt ingesteld. Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van vedolizumab met biologische immunosuppressiva. Daardoor wordt het bij deze patiënten niet aanbevolen. **Levens en orale vaccins:** Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatieplanning voordat behandeling met Entyvio wordt ingesteld. **Bijwerkingen:** De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek; zeer vaak: nasofaryngitis, hoofdpijn, artalgie. Vaak: Bronchitis, gastroenteritis, bovenste luchtweg-infectie, griep, sinusitis, faryngitis, parosethie, hypertensie, orofaryngeale pijn, neuversusting, hoesten, anaal abces, anuissufvis, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroiden, rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtwet, acie, spiesspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in de ledematen, pyrexie. Soms: Luchtweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis, folliculitis, reactie op infuusplaat (waaronder pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats), infusie gerelateerde reactie, koude rillingen, het koud hebben. Voor meer informatie over specifieke bijwerkingen zie SmPC. **Allevastatus:** UR, EU/14/923/001 **Registratiehouder:** Takeda Pharma A/S, Denemarken. **Farmacotherapeutische categorie:** Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA33. **Volledige productinformatie** is verkrijgbaar via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland bv, Jupiterstraat 250, 2152 HK Hoofddorp. Educatief materiaal voor artsen en de patiëntenwaarschuwingkaart worden ter beschikking gesteld. (Augustus 2015)



Verkorte SPC MOVIPREP® / MOVIPREP® Orange
Naam van het geneesmiddel Moviprep, poeder voor drank; Moviprep Orange, poeder voor drank **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101CA 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, Watervrij natriumsulfaat 7,500 g, Natriumchloride 2,691 g, Kaliumchloride 1,015 g. **Sachet B** bevat de volgende actieve bestanddelen: Ascorbinezuur 4,700g, Natriumascorbaat 5,900g. **Farmacologische groep** Osmotisch laxans voor colonlavage **Farmacologische vorm** Poeder voor drank. **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: overgevoeligheid één van de bestanddelen, gastro-intestinale obstructie of perforatie, problemen bij maaglediging (bijvoorbeeld gastroparese), ileus, fenyketonurie (door de aanwezigheid van aspartaam), glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie (omwille van de aanwezigheid van ascorbaat), , toxisch megacolon, een complicatie van ernstige inflammatoire darmziekten, waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Niet gebruiken bij bewusteloze patiënten. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Diarree is een te verwachten effect van 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: verstoorte braakreflex, of met neiging tot aspiratie of regurgitatie, verstoord bewustzijn, ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min), hartinsufficiëntie (NYHA Klasse III of IV), bij patiënten met een risico op artmie, zoals patiënten die behandeld worden voor cardiovasculaire ziekte of patiënten met schildklierziekte, dehydratie, ernstige acute ontstekingsziekte. Als patiënten symptomen ontwikkelen die wijzen op artmie of veranderingen in de vocht/elektrolyten balans (bijvoorbeeld oedeem, kortademigheid, toegenomen vermoeidheid, hartinsufficiëntie), moeten de plasma-elektrolyten gemeten worden. ECG wordt gemonitord en moet elke afwijking op gepaste wijze behandeld worden. Er zijn zeldzame meldingen van ernstige aritmieën, waaronder atriumfibrillatie, geassocieerd met het gebruik van ionische osmotische laxantia voor darmvoorbereidingen. Deze trends voornamelijk op bij patiënten met onderliggende cardiale risicofactoren en elektrolytstoornissen. Als patiënten symptomen ervaren zoals ernstige opzwellende, 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. **Bijwerkingen** Diarree is een te verwachten effect van darmvoorbereiding. Als gevolg van de aard van de interventie komen 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. Dehydratie kan optreden als gevolg van diarree en/of braken. Zoals bij andere macrogol bevattende producten kunnen allergische reacties, inclusief urticaria, jeuk, huiduitslag, dyspneu, angio-oedeem en anafylactische reacties voorkomen. **Immuunsysteemaandoeningen** Niet bekend **Algemene reacties**, waaronder anafylactische reactie, dyspneu en huidreacties (zie hieronder) **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Niet bekend **Elektrolytenverstoringen** waaronder verlaagde bloed bicarbonaat, hyper- en hypocalcémie, hypofosfatémie, hypokaliëmie en hyponatriëmie en veranderingen in chloride bloedspiegels. Dehydratie **Psychische stoornissen** Vaak slaapstoornis **Zenuwstelselaandoeningen** Vaak duizeligheid, hoofdpijn Niet bekend convulsies geassocieerd met ernstige hyponatriëmie **Hartaandoeningen** Niet bekend **transiënte toename van de bloeddruk**, artmie, palpaties **Maag-darmstelselaandoeningen** Zeer vaak abdominale pijn, misselijkheid, abdominale uitzetting, anaal ongemak **Vaak** braken, dyspepsie **Soms** dysfagie **Niet bekend** flatulentie, kokhalzen **Lever- en gelaandoeningen** Soms abnormale leverfunctietesten **Huid- en onderhuidaandoeningen** Niet bekend Allergische huidreacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, jeuk, huiduitslag, erytheem **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Zeer vaak malaise, koorts **Vaak** rillingen, dorst, honger **Soms** ongemak **Allevastatus:** U.R. **Datum van herziening van de tekst** 28 mei 2015. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine BV.

MOVIPREP, NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE HARVONI▼

SAMENSTELLING: 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet **INDICATIES EN DOSERING:** Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen. Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie SmPC. De therapie met Harvoni moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC. De aanbevelen dosering van Harvoni is één 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 met krachtige P-gp-inductoren **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Specifieke activiteit tegen verschillende genotypes:** zie SmPC. De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 2, 3 en 6 ondersteunen zijn beperkt. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Harvoni met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Harvoni gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en beginnen met Harvoni dienen aan geschikte monitoring te worden onderworpen. Zie voor meer informatie de SmPC **Behandeling van patiënten met eerdere blootstelling aan direct werkende antivirale middelen tegen HCV:** Bij patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalt, wordt in de meeste gevallen selectie van NS5A-resistentie-mutaties gezien die de gevoeligheid voor ledipasvir aanzienlijk verminderen. Er zijn op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalde met een daaropvolgend regime dat een NS5A-remmer bevat. Patiënten kunnen daarom afhankelijk zijn van andere geneesmiddelen-classes voor klaring van HCV-infectie **Nierfunctiestoornis:** De veiligheid van Harvoni is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) of ESRD die hemodialyse vereist. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min **Gedecompenseerde cirrose/ levertransplantatie:** zie SmPC **Gebruik met matige P-gp-inductoren:** matige inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Harvoni de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofoviridisoproxilfumaaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Harvoni met de tablet met de vaste-dosiscombinatie die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat bevat of tenofoviridisoproxilfumaaraat in combinatie met een geboeste HIV-protaseeremmer (bijv. atazanavir of darunavir), vooral bij patiënten met verhoogd risico op een nierfunctie-stoornis. Patiënten die Harvoni gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat of met tenofoviridisoproxilfumaaraat en een geboeste HIV-protaseeremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de SmPC van tenofoviridisoproxilfumaaraat, emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat voor aanbevelingen over niercontrole **Gebruik met HM-CoA-reductaseremmers:** Gelijktijdige toediening van Harvoni met HM-CoA-reductaseremmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt **Hulpstoffen:** Harvoni bevat de azokleurstof zonnegel FCF aluminiumpigment (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Harvoni met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORST-VOEDING:** Het heeft de voorkeur het gebruik van Harvoni te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld. Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de SmPC van ribavirine **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Harvoni (alleen toegediend of in combinatie met ribavirine) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat vermoeidheid vaker voorkwam bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo **BIJWERKINGEN:** Zeer vaak: vermoeidheid, hoofdpijn **Harvoni en ribavirine:** zie SmPC van Harvoni en ribavirine **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX65 **ALLEVASTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index **VERGOEDING:** Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/14/958/001-002 **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **Datum:** deze tekst is het laatst herzien in april 2016. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

▼ 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl of Gilead Sciences Netherlands B.V. Tel: 020-718-3698 e-mail: Bsafety@gilead.com

REFERENTIES: 1. HARVONI Summary of Product Characteristics, November 2014. 2. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1889-1898. 3. Afdhal N et al. N Engl J Med 2014;370:1483-1493. 4. Kowdley KV et al. N Engl J Med 2014;370:1879-1888.



COSTS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN THE NETHERLANDS: THE COIN STUDY

Mirthe van der Valk, Universiteit Utrecht, 15 oktober 2015



In de COIN-studie hebben we ons gericht op de economische consequenties van het gebruik van anti-TNF-therapie in inflammatoire darmziekten (IBD). Tot 2000, dus vóór de invoering van anti-TNF-therapie, werden de kosten van IBD vooral veroorzaakt door opnames en chirurgie.

Samen zorgden deze twee voor meer dan 50% van de totale IBD-kosten in Nederland.

We laten zien dat sinds de invoering van anti-TNF-therapie met name medicatie een groot deel van de kosten voor z'n rekening neemt. Gedurende een studieperiode van twee jaar bleven de totale kosten van IBD echter stabiel. Tegenover de stijging van kosten door medicatie (met name anti-TNF) stond een afname van kosten door opnames bij zowel de ziekte van Crohn (ZvC) als colitis ulcerosa (CU). Het lijkt erop dat in ieder geval een deel van de kostenstijging door anti-TNF wordt gecompenseerd door een daling van opnamekosten. Dit proefschrift bevat daarmee waardevolle informatie om de hoge kosten van anti-TNF in perspectief te zetten. Aangezien anti-TNF de belangrijkste kostenpost is, zou

de doelstelling moeten zijn om met name juist deze kostenpost te verlagen. De recente invoering van zogenaamde 'biosimilars' zal daarin naar verwachting een grote rol kunnen spelen. Biosimilars zijn kopieversies van de huidige geregistreerde anti-TNF-therapieën en zijn inmiddels goedgekeurd voor de behandeling van zowel ZvC als CU. Een van de vervolgstudies van de COIN-studie zal kijken naar het effect van de invoering van biosimilars op de huidige kosten binnen de gezondheidszorg.

Curriculum vitae

Mirthe van der Valk (Dinxperlo, 1984) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Maastricht. Aansluitend verrichtte ze promotieonderzoek in het UMC Utrecht onder begeleiding van prof. dr. P.D. Siersema, dr. B. Oldenburg en dr. M.J.J. Mangen.

Per 1 januari 2013 is Mirthe in opleiding tot MDL-arts (opleider prof. dr. J.P.H. Drenth en waarnemend opleider dr. M. van Kouwen). Momenteel woont ze samen met haar partner in Zuid-Afrika en werkt ze gedeeltelijk in het kader van de opleiding) in het Groote Schuur Ziekenhuis te Kaapstad.

Het proefschrift is te verkrijgen via

mirthevandervalk@gmail.com.

CLINICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF MUCINOUS COLORECTAL CANCER

Niek Hugen, Radboud Universiteit, 7 januari 2016



Colorectale tumoren verschillen onderling en er is een toenemende interesse in op maat gesneden therapie voor de individuele patiënt. Momenteel worden patiënten met een colorectaalcarcinoom op een gelijke manier behandeld, ongeacht het celtype van de tumor. Juist dit celtype is

bekend voor iedere patiënt en blijkt van belang voor het voorspellen van de prognose en het effect dat te verwachten is op therapie. Het reguliere adenocarcinoom is het meest voorkomende subtype (85%), maar in 10–15% van de colorectaalcarcinoompatiënten wordt het mucineuze subtype gezien en in 1% van de gevallen wordt het zegelringcelcarcinoom gediagnosticeerd. Het onderzoek dat in het proefschrift wordt beschreven, toont aan dat mucineuze tumoren een andere moleculaire achtergrond hebben, gekenmerkt door een lagere mate van chromosomale instabiliteit en het vaker voorkomen van microsatellietinstabiliteit. Bovendien blijken de mucineuze tumoren een goede prognose te hebben na adjuvante chemotherapie, terwijl eerder werd aangetoond dat de overleving bij palliatieve behandeling met chemotherapie juist slechter is. Met behulp van een obductiestudie werd het metastaseringspatroon van mucineuze en zegelringceltumoren onderzocht, waarbij verschillen werden gezien in vergelijking met

het reguliere adenocarcinoom. Bij patiënten met een mucineus of zegelringcelcarcinoom was het aantal metastasen hoger en met name peritoneale metastasen blijken bij deze patiënten in de helft van de gevallen voor te komen. Verder toonde het onderzoek aan dat de overleving van patiënten met een mucineus rectumcarcinoom sterk is verbeterd in de afgelopen twintig jaar. Dit is waarschijnlijk het resultaat van verbeterde beeldvorming, de toegenomen kwaliteit van chirurgie en het gebruik van neo-adjuvante (chemo)radiatietherapie. Resultaten uit dit proefschrift benadrukken het belang van het tumorceltype voor het bepalen van de prognose van de patiënt en de evaluatie van therapie.

Curriculum vitae

Niek Hugen (Doetinchem, 1989) studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Na zijn afstuderen in 2012 startte hij met zijn promotieonderzoek onder begeleiding van prof. dr. J.H.W. de Wilt en prof. dr. I.D. Nagtegaal. Niek verdedigde op 7 januari 2016 zijn proefschrift *cum laude* aan de Radboud Universiteit. Samen met prof. dr. I.D. Nagtegaal kreeg hij in 2015 een MLDS Focusproject toegewezen om het mucineuze subtype nader te onderzoeken.

Het proefschrift is te verkrijgen via niek.hugen@radboudumc.nl of te downloaden via <http://hdl.handle.net/2066/150224>.

Ons eerste consult duurt wel een uur

“Waarom niet?” repliceert Charlotte Deen-Molenaar onze vraag waarom zij in juni 2010 de Proctos Kliniek in Bilthoven begon. De stilte die volgt, duurt maar even. “Ik ben ermee begonnen omdat ik de proctologie een warm hart toedraag en destijds vond en overigens nog steeds vind, dat ziekenhuizen daar te weinig aandacht aan kunnen besteden. Waarom? Omdat de proctologie voor een ziekenhuis een te beperkt vakgebied is. Het wil specialisten die breder inzetbaar zijn.”

“**M**aar ook omdat het een taboe-onderwerp is en het te maken heeft met privacy”, gaat Grietje Vander Mijsbrugge, naast Deen een van de vier chirurgen van de kliniek, verder. “Dat vraagt om een bijzondere vertrouwensrelatie met de patiënt. Daarvoor heeft een ziekenhuis veelal geen tijd. Dezelfde dag nog dat met onze kliniek een afspraak is gemaakt, wordt de patiënt door een van ons vieren gebeld om het komende eerste consult voor te bereiden. Vanaf dat moment spreekt of ziet die patiënt nooit meer een van mijn collega’s, maar heeft hij altijd met mij te maken.”

“Zo’n eerste consult duurt wel een uur”, vult Charlotte Deen haar aan. “Dat lijkt misschien lang, maar dat is echt niet zo. Dankzij dat eerste zeer uitvoerige consult weten wij van de hoed en de rand, komen we later nauwelijks meer verrassingen tegen en is het vervolgtraject kort. Juist ook omdat elke patiënt bij ons maar één dokter ziet en spreekt; hij of zij hoeft nooit twee keer hetzelfde verhaal te vertellen.”

Opereren is voor de vier chirurgen van dit ZBC — “wij doen enkel verzekerde zorg” — geen *must*. Vander Mijsbrugge:

“Wij kijken verder dan alleen naar de chirurgie. Voor ons is het probleem aambeien of fistel niet opgelost nadat wij deze hebben weggehaald. Wij vragen ons, vóór we iets weghalen, af: waarom zit die bult er? Dat kan legio oorzaken hebben, bijvoorbeeld omdat de patiënt te veel of te weinig perst. Dat moet dan wel worden opgelost, want als dat niet gebeurt, kun je snijden wat je wilt, maar die bult komt in bijna alle gevallen weer terug.”

Om achter dit ‘waarom’ te komen, maakt de kliniek ook gebruik van een bekkenfysiotherapeut. Deze mag, anders dan de gewone fysiotherapeut, patiënten ook inwendig behandelen. Deen legt uit dat bijvoorbeeld vrouwen die seksueel zijn misbruikt, “onder de gordel helemaal niets meer voelen, dat heeft hun brein uitgeschakeld.” Met behulp van biofeedback meet de bekkenfysiothe-

rapeut de spanning van bijvoorbeeld de bekkenbodemspier. Op basis van normaalwaarden wordt vastgesteld of de spier te gespannen of te ontspannen is, waarna de patiënt wordt behandeld en geleerd de spier te spannen of te ontspannen. “Zo krijgt het brein weer controle over de werking van deze spieren.”

Vander Mijsbrugge: “Dat soort functionele problemen moeten eerst worden herkend en onderkend. Niet meer kunnen persen, spieren die niet of nauwelijks werken; dat moet eerst zijn opgelost, voor we ergens het mes inzetten.”

“Denk overigens niet dat een bekkenfysiotherapeut overal een antwoord op heeft. Deze kan alleen gericht zoeken na een duidelijke opdracht van de arts. Die moet dan wel op de hoogte zijn van wat de bekkenfysiotherapeut kan.”



Het chirurgenteam van de Proctos Kliniek Bilthoven (v.l.n.r.): Ingrid Han-Geurts, Charlotte Deen-Molenaar, Grietje Vander Mijsbrugge en Vera Rempe.