

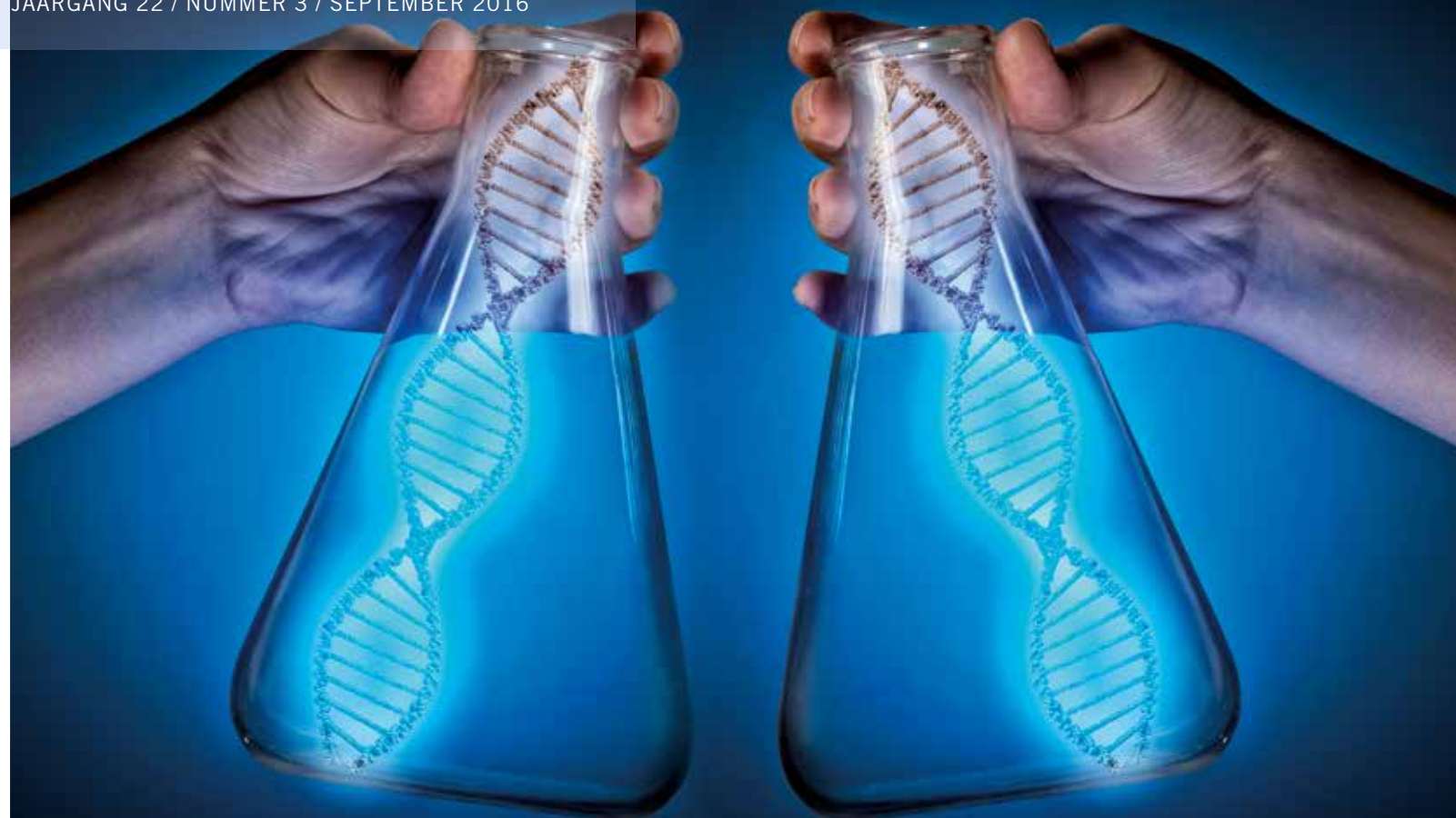
STAND VAN ZAKEN 82 / INTERVIEWS: LEVER 84-88 / CAPACITEIT 89  
DARM 90 / BEVOLKINGSONDERZOEK 91 / KWALITEIT: HKZ 94  
GALWEGCARCINOOM 95 / THEMA: FARMACOTHERAPIE 96-111  
ORATIE 113 / AFSCHIED 115 / WETENSCHAP 117  
MDL TRANSFERS 119 / COLUMN 119 / DE AFDELING 120



# MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING  
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 22 / NUMMER 3 / SEPTEMBER 2016



**FEDERATIE VOLGT GEBRUIK  
BIOSIMILARS NAUWGEZET**

## DBC corrumpeert: hoe persen we een citroen uit

Tot de DBC/DOT-dramatiek werkte ik in alle rust. De *second opinions* en tertiaire zorg hadden me nog niet in de greep. Ik behandelde osteoporose bij IBD, leverlijden, coeliakie nog steeds zelf. APD vier keer per jaar 60 mg intraveneus is niet zo moeilijk, Aclasta® 5 mg intraveneus per jaar, of liever: zoledroninezuur 4 mg, kan ik voorschrijven.

Met EPIC, het elektronische systeem dat ons heeft overvallen, verandert er veel. Osteoporose is een andere DBC, valt dat onder IBD of coeliakie? Doorverwijzen naar endocrinologie maakt onze DBC goedkoper en creëert extra inkomsten voor het ziekenhuis. Hashimoto, auto-immuun schildklierlijden, zie ik veel bij AIE, AIP en bij coeliakie, een stijgend TSH kondigt een en ander al jaren vooraf aan. Op tijd starten met Thyrox is niet zo moeilijk. Wat je veel doet, kan je meestal goed.

Een patiënte, eerder terugverwezen naar een Medisch Specialistisch Bedrijf in het zuiden, belde mij op: ze wilde weer terugkomen. Ze bleek bij drie specialisten te moeten lopen: naast MDL (voor haar coeliakie) naar de infectioloog voor haar hyposplenisme en voor vaccinaties naar een ter zake deskundige dokter.

Voorheen kreeg ze van mij *pneumococcon-*, *haemophilus influenzae*- en *meningococcon*-vaccinaties eens per vijf jaar. Maar nu kon dat niet meer. Voor haar osteoporose bleek APD intraveneus verouderd en mocht ze aan de Aclasta® bij de endocrinoloog. De Thyrox die ik haar gaf, moest via de huisarts. Ik schaamde me kapot: via mij kreeg ze zo zelfs vier dokters (inclusief een MDL-arts) in plaats van één! Ze was een werkgelegenheidsproject geworden.

De adjuvante chemo voor CRC geeft controles bij oncoloog, chirurg en MDL-arts. Een MDL-arts die CRC chemo geeft, kreeg van het Medisch Specialistisch Bedrijf te horen: 'ga maar scopiëren'. Chemo levert meer op bij de oncoloog. Een patiënte met een Addison-crisis hoorde van haar nieuwe endocrinoloog in St. Elsewhere dat dit frequent voorkam bij coeliakie "en dat ik dat toch mooi had gemist, het is algemeen bekend dat dit zoveel voorkomt." Inderdaad, mijn tweede Addison bij de meer dan 1.000 coeliakiepatiënten die ik inmiddels heb gezien.

Waar gaat dit over? Over geld en macht en de patiënt tot melkkoe maken.

Gelukkig denken de zorgverzekeraars mee. Eind juli meldde verzekeraar CZ, dat de behandelingen per ziekenhuis enorm verschillen en maakte een aantal daarvan openbaar. Dat er enorme verschillen zijn per ziekenhuis, begrijp ik nu wel: mijn DBC zit propvol. Recent hoorde ik dat de infectiologen ons hier en daar in Nederland willen helpen, een nieuwe niche. "Laat ons de vaccinaties bij hyposplenisme, monoclonals, immuunsuppressie maar doen." Als wij MDL-artsen willen vaccineren, moet serologie en vaccinatie door ons, worden bekostigd. Dus nu komt het: "De MDL-DBC wordt zo te duur."

De Engelse Lord Acton schreef ooit: *Power corrupts, absolute power corrupts absolutely*. Waarmee ik maar wil zeggen, dat macht en geld leidt tot wangedrag. De citroen zo gënant uitpersen hoort daarbij. Hoofdpijn en schaamte overvallen mij. De patiënt moet extra naar het ziekenhuis, de DBC wordt per diagnose goedkoper en de citroen... Extra bezoekjes, extra parkeerkosten.

Binnen MDL-Nederland zien we nu dat er preconceptiepoli's voor chronische inflammatoire ziekten worden opgericht. Er wordt een extra DBC geopend: tertiaire zorg. Vroeger belden we elkaar, nu mag de patiënt extra opdraven. De data van dit alles worden bewerkt en gepubliceerd. De conclusie wordt dat extra bezoeken aan extra dokters, extra kwaliteit geven. Als u goed participeert, krijgt u van de centra waar u uw patiënten laat opdraven, een extra PubMedje.

De marktwerking in de zorg corrumpeert ons.

Chris Mulder

U kunt MAGMA 3-2016 met REFERENTIES te allen tijde raadplegen via [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA).

## Wie het kleine niet eert...

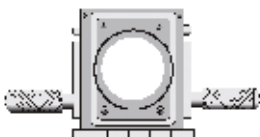
Opleiden anno 2016: elke AIOS dient aantoonbaar in de zeven CanMEDs-competenties te worden opgeleid. Voldoen we daar in de praktijk aan? Met ‘medisch handelen’ zit het wel goed, daaraan draagt onze hele opleidingsgroep bij. Maar de andere CanMEDs? Als opleider besteed ik bij AIOS-scholing steeds meer aandacht aan *niet* medisch-inhoudelijke zaken. Dan gaat het over ontwikkelingen in de zorg, beleidszaken, kwaliteit en natuurlijk ook financiën: budgetten, inkomsten en uitgaven van ziekenhuizen, over kosten van diagnostiek en van dure geneesmiddelen.

Praten over geldzaken werd door onze AIOS aanvankelijk gezien als een zaak van ‘de bazen’ en het management, bijna strijdig met het uitgangspunt: goed voor je patiënt zorgen. Nu de groei van zorg is gemaximeerd, zijn het vooral de (beperking van) uitgaven die bepalen hoe ‘gezond’ een zorginstelling is. Daarvoor zijn we als dokters mede verantwoordelijk.

Het eerste, wat strouwe overleg met onze AIOS over kosten is inmiddels uitgegroeid tot geanimeerde besprekingen, met meedenken en beslissen door de AIOS. De prijslijst van laboratoriumbepalingen, beeldvorming en histologie kan elke Maastrichtse MDL-AIOS hardop dromen. Per kwartaal wordt samen de top tien van grootste uitgaven nageplozen.

Maar Maastricht wil meer dan ‘op de penning letten’ en de AIOS trainen in doelmatige zorg. Dat is een breder begrip dan zuinig en zinnig. Dat gaat om de best mogelijke, maar passende zorg. In de besprekingen met AIOS zijn ‘kosten’ de aanleiding, maar gaat het gesprek al snel over kwaliteit en doelmatige zorg, duurzaamheid, communicatie en over beleidsbeperkingen. Kosten inzichtelijk maken en bespreken heeft ons meer gebracht dan ‘op de penning zijn’. Financieel management hoort in elke opleiding thuis. Het begint met: op de kleintjes letten!

Was getekend,  
Ad Masclee  
- voorzitter -



## Farmacotherapie

Wat is de overeenkomst tussen de Olympische Spelen en de wereld van de Farmacotherapie? Bij beiden worden we geconfronteerd met successen en tegenvallers. Wie had gedacht dat Epke van de rekstok zou vallen en de heren hockeyers van Australië zouden winnen en van België verliezen? De lijst van medailles is aanzienlijk, maar die van de (soms grote) teleurstellingen is helaas veel langer.

Zo is het ook in de wereld van de farmacotherapie. Naast endoscopische interventies zijn geneesmiddelen het belangrijkste instrument om onze patiënten te kunnen behandelen. De Olympische Spelen zijn er om de vier jaar, maar wij worden vrijwel dagelijks geconfronteerd met de successen van en teleurstellingen over het behaalde therapeutisch resultaat. Het bekende *Number Needed to Treat* (NNT) vormt de ontzuisterende waarheid over onze farmacologische mogelijkheden. We kunnen enthousiast zijn over nieuwe medicijnen, maar realiseren ons vaak (te) laat dat er ook veel bijwerkingen en non-responders zijn.

Daarom besteden we in *MAGMA* regelmatig aandacht aan farmacotherapie. Dit keer staat centraal het gebruik van biosimilars bij IBD. We laten een voor- en tegenstander aan het woord. Het dilemma is duidelijk: economisch zeer aantrekkelijk en eigenlijk noodzakelijk, maar hoe leg je uit aan de goed ingestelde patiënt met Crohn dat je van product gaat wisselen? Opnieuw komt keihard het economische argument de spreekkamer binnen. En daar hoort het natuurlijk niet!

Maar er is meer, zoals de belofte van een HCV-vrij Nederland, een zorgvuldig opgezette Feces Donor Bank, advies over gebruik van dure geneesmiddelen, het rekruteren van trialpatiënten en de noodzaak van *therapeutic drug monitoring* (TDM) bij IBD. Dat moet vaker en de bepalingen moeten sneller.

Verdiert farmacotherapie een gouden medaille? Het lijkt mij wel. Maar net als Epke en Dafne moet wij kritisch blijven om successen uit het verleden een garantie voor de toekomst te laten zijn.

Marten Otten

# ‘Grote uitdaging: mensen na levertransplantatie niet vroegtijdig laten sterven aan een andere ziekte’

“Het trucje kennen we nu wel”, zegt Robert Porte, chirurg in het UMCG. “De lever buiten het lichaam tot tien uur bewaren, de operatie, immuunsuppressie: dat lukt allemaal. Nu wordt belangrijk dat we ook aandacht hebben voor hun toekomst.” Herold Metselaar (maag-darm en leverarts Erasmus MC) vult aan: “Patiënten moeten weer leren wat normaal leven is.” We praten met hen naar aanleiding van de ‘jubilea’ dit jaar: 1.500 levertransplantaties in Groningen, 1.000 in Rotterdam en 500 in Leiden.

**H**erold Metselaar: “Iemand die een nieuwe lever ontvangt, krijgt na verloop van tijd te maken met bijwerkingen van de immuunsuppressie: kanker, obesitas, hypertensie en suikerziekte.” Maar dat is niet de enige oorzaak van hun latere aandoeningen: patiënten moeten ook gezonder gaan leven. Metselaar: “In de wachttijd vóór transplantatie leiden patiënten door de leverziekte een passief bestaan. Na de transplantatie voelen ze zich weliswaar een hele Piet, maar zijn ‘vergeten’ wat gezond leven inhoudt: sporten, bewegen, weinig drinken en niet roken. En transplantatieartsen moeten kritisch kijken naar de hoeveelheid immuunsuppressie. Zo krijg je veel meer rendement van de transplantatie.” Volgens Metselaar is niet alleen bewustwording van de patiënt nodig, maar ook van

de dokter. “Ik als hepatoloog zie de patiënt en zeg dat het top gaat met de lever: ‘bili is uitstekend’! En de man of vrouw gaat tevreden naar huis. Maar hoe is het met zijn algehele gezondheid? Je zou de patiënt elk jaar in een rondje ‘langs de velden’ moeten sturen, andere artsen moeten ook op hem of haar letten. Dat komt neer op een heel andere organisatie van de zorg. Die lever, die doet het wel, maar gezondheid is meer. Het leuke van de lever is, dat er mensen aan vastzitten!”

In 1966 werd de eerste levertransplantatie in Nederland uitgevoerd in het academisch ziekenhuis in Leiden. Helaas overleed deze patiënt snel. In 1979 vond in het UMCG de eerste geslaagde transplantatie plaats. “De patiënte leeft nog, ze is nu dik in de tachtig”, aldus Porte.

Waardoor die doorbraak vanaf de jaren tachtig van de vorige eeuw? Robert Porte: “Dat komt omdat we erachter waren hoe we de operatie moesten uitvoeren, we meer begrepen van het afstotingproces en medicijnen hadden om dit te voorkomen, én omdat we de lever een fatsoenlijke periode buiten het lichaam konden bewaren. Die drie pijlers hebben voor die (vrij snelle) doorbraak gezorgd.” “Maar ook de intensive care en met name de anesthesie hebben een enorme bijdrage geleverd”, vult Metselaar aan. “Dertig jaar geleden waren we wel veel strenger bij de selectie van kandidaten dan nu. Leeftijdsgrenzen zijn opgerekt. Patiënten die nu ter operatie gaan, hebben een veel slechtere conditie dan tien, twintig jaar geleden. Ondanks het feit dat we slech-

tere patiënten hebben en slechtere organen, gaat het toch beter.” Metselaar wijst erop dat Nederland in deze ontwikkeling een prominente rol heeft gespeeld.

Krijgen voldoende mensen een levertransplantatie? Porte: “Nee, er zijn nog zoveel meer mensen die je daarmee zou kunnen helpen! Nu leeft 85 à 90% één jaar na de transplantatie, een belangrijke norm waaraan we niet willen tornen: een donorlever blijft schaars. Maar een kankerpatiënt die dankzij een nieuwe lever misschien wel vijf jaar langer kan leven, dát zou een enorme doorbraak zijn. Bovendien goedkoper dan alle behandelingen die deze patiënten nu ondergaan en hun slechts een paar maanden respijt geven.”

Metselaar: “Er staat een enorme rem op patiënten die in aanmerking komen voor een nieuwe lever. Boven de 70 jaar doen we bijna geen levertransplantaties, terwijl je wel grote kankeroperaties doet op die leeftijd. We zijn zo streng, omdat er te weinig geschikte levers beschikbaar zijn.” Wachlijsten zijn een majeur probleem, patiënten en behandelaars lijden daaronder. Van de 147.000 mensen die jaarlijks doodgaan, is slechts 250 een potentiële leverdonor. Daarvan worden nu 166 levers gebruikt voor transplantatie (gegevens 2015; CBS en Nederlandse Transplantatie Stichting). Volgens beide artsen is het zeker oplosbaar.

***Te weinig mensen in opleiding voor leverarts***



Chirurg Robert Porte (*links*) en leverarts Herold Metselaar: “Dertig jaar geleden waren we veel strenger bij de selectie van kandidaten voor levertransplantatie dan nu.”

“Met 250 goede levers zijn we er. Rotterdam, Leiden, Groningen: elk 80 transplantaties en we zijn op de goede weg.”

We hebben dus meer donoren nodig? Metselaar wuift die vraag meteen weg. “De oplossingen liggen voor het grijpen. Per jaar komen er ongeveer 80 beschikbaar die we nu niet gebruiken. Minstens de helft zou mogelijk geschikt zijn, maar we durven dit nog niet omdat het voor de ontvanger wel eens mis zou kunnen gaan. Als we die levers echter ‘oppimpen’, kunnen we van het gemiddelde van 160 transplantaties per jaar naar, bij wijze van spreken, 200. En dan hoef je geen enkele extra donor meer te werven! Dat is de grote uitdaging voor de komende jaren. De apparatuur en techniek zijn er, we kunnen morgen beginnen met testen en oppimpen van levers. Dat vraagt alleen extra geld voor de inzet van mensen (‘orgaanperfusionisten’) en middelen (apparatuur en disposables).” Overigens geldt dit niet voor donornieren. Bijna alle nieren van de 250 donoren per jaar in Nederland

worden al gebruikt voor transplantatie en toch blijft er een enorme wachtlijst voor niertransplantatie bestaan. Daarvoor zijn dus wel meer donoren nodig.

Metselaar: “We hebben ons met deze oplossing gemeld bij VWS. De minister wil dat alle drie de levercentra zich de nieuwe techniek tegelijkertijd eigen maken en ermee starten.” Porte: “Sommigen van ons zijn hiermee echter verder dan anderen. We willen het onze collega’s graag leren, dus ik zou zeggen: laten we nu in Groningen beginnen en laten we onze kennis delen met de collega’s in Rotterdam en Leiden, zodat die centra snel kunnen volgen. Als de minister zegt: ‘Ik wil dat Groningen het voortouw neemt en de andere twee centra opleidt en daarvoor heb ik het benodigde geld beschikbaar’, dan is het probleem opgelost. Onze patiënten verdienen dat gewoon.”

Metselaar: “De verre toekomst is overigens het ombouwen van varkenslevers, of met eigen cellen een lever bouwen. Als je een humane lever helemaal uitwast, houd je een soort geraamte over en kan je weer een lever kweken. Met muizen en ratten is het al gelukt voor de nieren. Dan ben je ook van het probleem van immuunsuppressie af.” Robert Porte wijst ook op alle kinderen die

een nieuwe lever hard nodig hebben. De eerste kinderlevertransplantatie vond plaats in 1984. Tot een paar jaar geleden werden kindertransplantaties alleen uitgevoerd met een lever van een overleden donor. Het UMCG is het enige centrum in Nederland dat levertransplantaties bij kinderen uitvoert, gemiddeld 25 per jaar. Porte: “Voor kinderen is het nog lastiger om een geschikte donor te vinden, want er overlijden – gelukkig – maar weinig kinderen. Bovendien is de kwaliteit van de donorlever bij hen nóg belangrijker: zij moeten er immers een heel leven mee doen. Jaarlijks gaat nog steeds 15% van de kinderen met een ernstige leverziekte dood omdat er geen geschikte donor was. Dat zijn 3 á 4 kinderen per jaar! Dat is afgrijselijk, zeker als je weet dat je hen had kunnen redden met een geschikte donorlever.” Daarom worden sinds 2004 in Groningen levertransplantaties met een levende donor uitgevoerd.

De helft van de donorlevers voor kinderen komt nu van de eigen vader of moeder. De operaties bij de levende donor en de ontvanger worden gelijktijdig uitgevoerd, waardoor er nauwelijks een bewaartijd buiten het lichaam is. “Dat is fantastisch om te doen. Ik zeg weleens dat de lever niet eens

# “ DAAROM HEB IK CORTIMENT® GEKREGEN ”

## GEMAK

Slechts 1 tablet  
éénmaal daags  
helpt mij trouw  
te zijn aan mijn  
therapie

## LOKAAL EFFECTIEF<sup>1</sup>

Speciaal ontworpen  
voor afgifte in het  
gehele colon

## GOED VERDRAAGBAAR<sup>1</sup>

Gunstig bijwerkingen-  
profiel door lage  
systemische belasting

**M. v. D., 40 jaar**  
Verkoopster

Heeft actieve milde/matige CU  
Therapie: Cortiment 1 dd, 1 tablet



**Cortiment®MMX®**

Kracht met gewenst veiligheidsprofiel

Referentie 1. Sandborn WJ et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Mar;41(5):409-18. doi: 10.1111/apt.13076. Epub 2015 Jan 15.

#### Verkorte samenvatting van de productkenmerken

**Naam van het geneesmiddel:** Cortiment 9 mg. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Een tablet bevat 9 mg budesonide. **Farmaceutische vorm:** tabletten met verlengde afgifte. **Therapeutische indicaties:** Inductie van remissie bij volwassenen met lichte tot matig ernstige actieve colitis ulcerosa als behandeling met 5-ASA onvoldoende resultaat heeft. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, sojallergie of pindaallergie of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met een infectie, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus pepticum, glaucoom of cataract, of wanneer diabetes of glaucoom in de familie voorkomt, of met een andere aandoening waarbij het gebruik van glucocorticoiden ongewenste effecten kan hebben. Het overstappen vanaf een andere steroïdenbehandeling kan resulteren in symptomen die samenhangen met veranderingen in de systemische steroïdenwaarden of er kunnen allergische symptomen optreden die eerder door het systemisch geneesmiddel onder controle werden gehouden. Bij overstappen van een systemische corticosteroid behandeling met een hoger systemisch effect, is tevens onderdrukking van de bijnierschors waargenomen. Door suppressie van de ontstekingsreactie en het immuunsysteem neemt de vatbaarheid voor en de ernst van infecties toe. Corticosteroiden kunnen suppressie van de HPA-as veroorzaken en de stressrespons verminderen. Wanneer patiënten een operatie of andere stressvolle situaties ondergaan, wordt aanvullende behandeling met systemische corticosteroiden aanbevolen. Wanneer de behandeling wordt gestaakt kan het nuttig zijn om deze voorkomen bij familieleden in de eerste graad. Er kunnen systemische effecten van steroïden optreden, met name wanneer deze worden voorgeschreven in hoge doses of gedurende langere tijd. De Cortiment tabletten bevatten lactosemonohydrate en mogen daarom niet worden ingenomen door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie. Wees voorzichtig met gelijktijdig gebruik van Cortiment met potente CYP3A4-remmers zoals ketoconazol of met grote hoeveelheden grapefruitsap. Omdat bekend is dat corticosteroiden een immunologisch effect hebben, is het waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van Cortiment tabletten de immunoreactie op vaccins vermindert. **Bijwerkingen:** vaak komt voor: misselijkheid, pijn in de bovenbuik, hoofdpijn, slapeloosheid, stemmingswijziging, daling cortisolwaarde in bloed, influenza, virusinfectie van de bovenste luchtwegen. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Polarisavenue 130, 2132 JX, Hoofddorp. **Afleverstatus:** U.R. **Datum tekst:** januari 2015

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

heeft gemerkt dat hij buiten een lichaam is geweest. Het stukje lever dat een ouder aan zijn kind doneert, groeit mee met het kind als het ouder wordt en de resultaten zijn heel erg goed: 95% overleeft het eerste jaar.”

Tot slot heeft Metselaar nog een hartenkreet. “Binnen de MDL moet de lever veel dikker worden gekleurd, om het maar eens plastisch te zeggen. Het aantal artsenin-opleiding dat kiest voor leverarts, is erg beperkt. Ik zou willen dat de opleiding beter stuurt naar meer leverspecialisten.” Hij ziet het liefst twee aparte specialismen ontstaan: maag-darm en lever. “Ik werk veel meer met chirurgen dan met gastro-enterologen. Je ziet steeds meer multidisciplinaire teams die zo werken.” Het zou volgens Metselaar daarom logischer zijn als de twee vakken zich apart ontwikkelen. “Wat is de meerwaarde dat een hepatoloog coloscopieën moet hebben gedaan? Dat geld kan je beter gebruiken om leverartsen apart op te leiden. Ik hoop dat dit ook gaat gebeuren. Zo ga je beter om met opleidingsbudgetten.”

### **Helpt donorlevers voor kinderen komt nu van eigen vader of moeder**

Porte vult aan: “Iets dergelijks gebeurt al bij chirurgie. Chirurgen moeten in het tweede deel van hun opleiding kiezen voor één van de deelspecialismen, zoals trauma, vaten, oncologie of gastro-intestinaal.”

Metselaar: “In het buitenland is het werken als twee afzonderlijke beroepsgroepen, hepatologen en gastro-enterologen, al normaal. Degenen bij de NVMDL (het Concilium) en NIV die hiervoor verantwoordelijk zijn, moeten daarover maar een uitspraak doen. Je kunt ook nefroloog worden vanuit interne geneeskunde, waarom dan niet hepatoloog vanuit de opleiding interne geneeskunde?”

# Leverpatiëntenvereniging slaat brug

De Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV) bestaat dertig jaar. Hoe staat zij ervoor? Directeur José Willemse steekt meteen van wal: “Bij mijn aantreden in 2014 kreeg ik het gevoel dat we de bal waren in plaats van een speler in het veld.” Inmiddels heeft de NLV het voor elkaar. Ze hoeven niet meer zelf aan te kloppen om te worden gehoord, ze worden overal uitgenodigd als spreker of klankbord. In Nederland en daarbuiten.

**W**illemse behartigt het patiëntenbelang met verve. Ze kent veel leden persoonlijk en beschikt daardoor niet alleen over feitelijke kennis, ze weet ook hoe patiënten het ervaren om ziek te zijn. Bij hepatitis C zijn artsen zich bijvoorbeeld niet altijd bewust wat de genezing met iemand doet: de patiënt was ervan overtuigd dat hij binnen afzienbare tijd zou sterven en realiseert zich nu dat hij straks misschien grootouder wordt of weer aan het werk kan of moet gaan. Hun belevingswereld staat volledig op zijn kop. Bij dit voorbeeld onderstreept Willemse dat het vooral een kwestie is dat artsen en patiënten een andere taal spreken. Het is absoluut geen onwil, zegt ze. Ze weet dat artsen hart hebben voor hun patiënten en zich de advocaat van hun patiënten voelen.

Wat drijft haar? “Ik wil een brug slaan. Het patiëntperspectief reikt verder dan de manier waarop patiënten de zorg ervaren. Minstens zo belangrijk is dat zij begrijpen welke verwachtingen over hun ziekte reëel zijn en welke ontwikkelingen gaande zijn.” Willemse richt zich vooral op belangenbehartiging. Haar netwerk komt goed van pas. De NLV is onder meer gesprekspartner van de beroepsgroepen, het ministerie van VWS, het RIVM, ZonMw en Zorginstituut Nederland. Ook de internationale contacten worden hechter. Ze vertelt over de Europese referentienetwerken (ERN) die

de Europese Unie voor zeldzame ziekten heeft ingesteld. Bij de beoordeling van de aanvraag voor een ERN weegt het patiëntperspectief mee. Voor leverziekten is onder meer Willemse aangewezen voor deze eervolle taak.

### **Jubileumcongres OverLever**

Op 24 september viert de NLV haar dertigste verjaardag met een groot congres in Nieuwegein. Onder leiding van dagvoorzitter Sipke Jan Bousema, bekend van kindertelevisieprogramma's, spreken in de ochtend: prof. dr. Chris Gips, lid van verdienste van de NVL; dr. Janny den Ouden, MDL-arts en voormalig voorzitter van de Medische Adviesraad en Wilma Hielema, voorzitter NLV. De gastsprekers worden afgewisseld met korte presentaties – *Ted Talks* – van wetenschappers die over hun lopende onderzoek vertellen. Na de lunch zijn er diverse lezingen.

De NLV werkt samen met de MLDS aan het bespreekbaar maken van het stigma op leverziekten. Willemse: “Mensen denken bij een leverziekte meteen aan alcoholmisbruik, terwijl dat slechts een klein percentage betreft. Door het stigma durven patiënten op hun werk, of zelfs aan hun familie, niet te vertellen dat zij een leverziekte hebben, zo bang zijn zij voor alcoholist te worden aangezien. Dat vooroordeel moet de wereld uit.”



José Willemse, directeur NLV: “Geïnformeerde patiënten zijn voor de arts een betere gesprekspartner.”

een betere gesprekspartner. Het lidmaatschap levert niet alleen adequate informatie op en mogelijkheden om ervaringen te delen. Het gaat ook om de betrokkenheid, het gevoel van solidariteit.”

### **BIBHEP**

De NLV sluit allerlei allianties. Een mooi voorbeeld is het BIBHEP<sup>1</sup>-programma. De letters staan voor: Bewustzijn, Identificatie, Behandeling HEPatitis B & C. Dit nationale programma helpt zorgverleners om patiënten met een sterk verhoogd risico op hepatitis-gerelateerde sterfte te identificeren en een antivirale behandeling te geven.

### **Goud in handen**

Over kosteneffectiviteit kan Willemse kort zijn. “Dat is belangrijk, maar betrekkelijk. Vanuit het patiëntenperspectief mag een veelbelovende behandeling of diagnose-techniek niet afketsen op de kosten. Wat is kosteneffectief? De fibroscan is bijvoorbeeld een duur apparaat, maar het meten van de elasticiteit van de lever is goedkoper dan het afnemen en beoordelen van een leverbiopt. Bovendien is het minder belastend voor de patiënt.” Dat geldt ook voor de discussie rond de ‘dure’ geneesmiddelen voor hepatitis C. “Wat is duur als je geneest?”

Tot slot brengt zij de kwaliteitscriteria voor leverzorg onder de aandacht. De criteria zijn ontwikkeld in het project ‘Goud In Handen Plus: ervaringskennis en zelfmanagement effectief inzetten’, dat in 2012 van start ging<sup>2</sup>. Het spreekwoordelijke goud zijn de ervaringen van leverpatiënten. Die zijn vertaald in concrete maatstaven voor goede kwaliteit van zorg. Willemse pleit ervoor deze kwaliteitscriteria te gebruiken bij de ontwikkeling van zorgpaden en protocollen: “Dan is er echt sprake van integratie van patiëntenperspectief. Het betekent ook erkenning van de bijdrage die patiëntenorganisaties kunnen leveren!”

### **Inspiratie en wensen**

Onlangs nam Willemse deel aan het internationale congres EASL in Barcelona met ruim tienduizend deelnemers. Het doet haar zichtbaar goed dat zoveel mensen zich inzetten voor leverpatiënten. “Veel leverziekten zijn zeldzaam. Het inspireert dat er wereldwijd veel gebeurt! Je hebt er als individuele patiënt misschien niet direct iets aan, maar het is fijn te weten hoeveel onderzoek naar het functioneren van de lever en de galwegen wordt gedaan.” Ze vindt het belangrijk dat haar achterban dit ook weet.

Het congres richtte de schijnwerpers ook op leververvetting. Het aantal patiënten met Niet-Alcoholische Steato-Hepatitis (NASH) groeit, ook in Nederland. De NLV krijgt steeds meer vragen over NASH en wat dat betekent voor het dagelijks leven. Willemse maakt deel uit van het

NASH-platform dat zich hiermee bezighoudt.

Het is slechts één van de acties op het lijstje. Een andere wens is een betere coördinatie van alle hepatitisprojecten. “Er zijn zoveel projecten, maar er is geen coördinatie. Dit zou een mooie rol zijn voor het RIVM. De gewenste koers staat in het Nationale Hepatitis Plan dat op de landelijke Hepatitisdag (1 november) wordt gepresenteerd aan minister Schippers. Het is echt noodzakelijk dat er een nationaal plan komt. Ook voor de NLV, omdat zij hierop dan nog beter haar activiteiten kan afstemmen.”

De NLV streeft naar verdubbeling van het aantal leden om zich nog meer te kunnen inzetten voor mensen met een leverziekte. José Willemse ziet graag dat zorgverleners hun patiënten attenderen op de NLV. “Geïnformeerde patiënten zijn voor de arts

<sup>1</sup>Zie [www.liverdoc.nl/BIBHEP](http://www.liverdoc.nl/BIBHEP) en/of *MAGMA* 4-2014 (p. 132-133) en *MAGMA* 4-2014 (p. 117-119). <sup>2</sup><http://www.leverpatientenvereniging.nl/overons/diensten-nlv/goud-handen/>



# Wie op een MDL-arts wacht, wacht het langst...

Ruim 2,5 jaar loopt het bevolkingsonderzoek (BVO) naar darmkanker in Nederland. We kunnen op veel zaken trots zijn. Een getrainde organisatie en geoliede machine. Groot draagvlak onder de bevolking. Van alle landen kent Nederland verreweg de hoogste deelnamegraad, ruim 71%. Onze endoscopisten hebben ontegenzeggelijk laten zien dat we in Nederland hoge kwaliteit coloscopieën leveren. Vrijwel elk ziekenhuis of behandelcentrum heeft stevig geïnvesteerd om te kunnen participeren.

**M**aar er zijn ook zaken waar we minder trots op zijn. Ten eerste is het BVO darmkanker uitgerold in de wetenschap dat er een tekort is aan MDL-artsen in Nederland. Daarom is gekozen voor een gefaseerde uitrol, onder aanname dat de coloscopiecapaciteit door toename van het aantal MDL-artsen geleidelijk zal groeien. Om dat extra werk te kunnen verzetten, zijn meer MDL-artsen nodig en dienen er meer MDL-artsen te worden opgeleid.

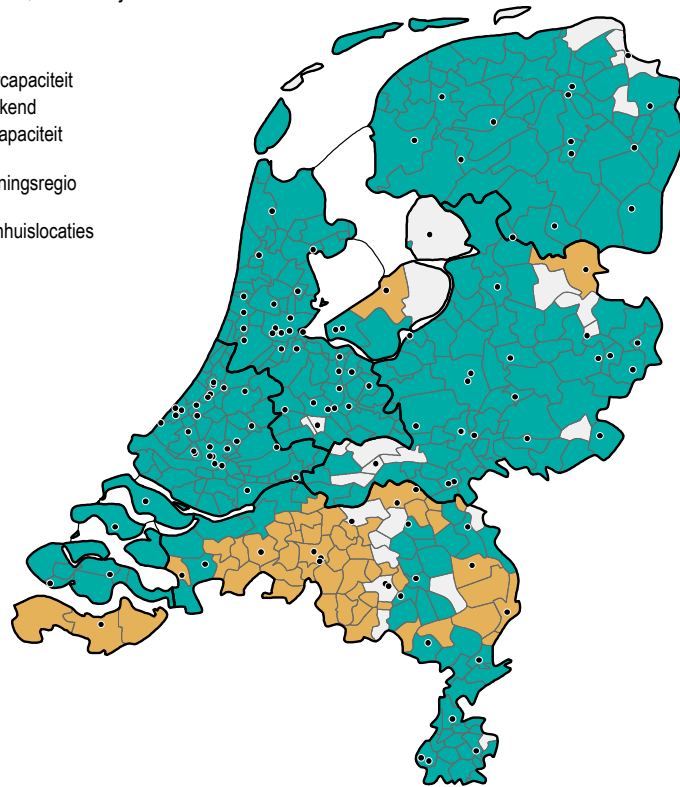
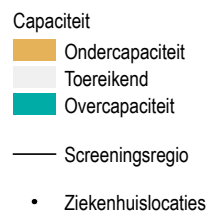
Opleiden kost tijd, die benodigde extra capaciteit is niet direct beschikbaar. Opleiden kost veel geld, overcapaciteit moet worden vermeden, liefst zelfs voorkomen. Wie beslist er over capaciteit? Een veelheid aan partijen. Als eerste het Capaciteitsorgaan, die rekent en adviseert. Ten tweede de stichting BOLS waarin FMS, NVZ en NFU zijn vertegenwoordigd. BOLS verdeelt capaciteit en VWS stelt opleidingsplaatsen beschikbaar. MDL-ziekten was, is en blijft een snelle groeier, tegen de landelijke trend van krimp in de instroom in. Screeningsorganisaties, RIVM en VWS zijn zeer te spreken over de MDL-inzet voor het BVO darmkanker en onze bereidheid tot 'een tandje erbij' buiten reguliere werktijden of door inzet van gepensioneerde MDL-artsen. De MDL-capaciteit in Nederland is niet gelijk verdeeld. De bijgevoegde kaart laat zien dat er regio's zijn met voldoende coloscopiecapaciteit, maar ook regio's met een groot tekort, met name in Zuid-Nederland.

Capaciteit dient optimaal te worden benut, maar de planning is maatwerk.

De screeningsorganisaties hebben diverse acties uitgezet om de capaciteit te kunnen beïnvloeden. Zoals: aanpassen van de tijdstippen tot uitnodiging voor deelname,

langer wachttijden bij het BVO accepteren, onderling afstemmen van onder- en overcapaciteit tussen coloscopiecentra, deelnemers uit gebieden met ondercapaciteit overhalen naar gebieden met overcapaciteit te reizen, en zo voort. De verwachte behoefte aan coloscopie-intakes in 2017 zal >

## Afstemming vraag en aanbod BVO-coloscopieën per gemeente, indicatie juli 2016



**Figuur 1.** Deze kaart is gemaakt door het RIVM op basis van gegevens van de screeningsorganisaties, en vermeldt de situatie van juli 2016. Het gaat om een momentopname.

rond de 60.000 bedragen, voor 2018 ligt de schatting op 80.000.

De opbrengst van het BVO darmkanker is hoog (gemeten aan percentage vastgestelde darmkanker en advanced adenomen), ruim hoger dan van coloscopieën uit de reguliere zorg. Is dat een argument om wachttijden voor coloscopieën in de reguliere zorg dan maar te laten oplopen? Nee, dat raakt de kern van ons zorgstelsel, van het recht op behandeling. Maar intussen lopen de wachttijden voor coloscopieën in de reguliere zorg wél op, zij het met grote regionale verschillen.

De titel van ons beleidsplan uit 2013, *Excelleren in de breedte*, is anno 2016 nog geen realiteit geworden. Goede MDL-zorg voor alle Nederlanders, dicht bij huis, zal ook in de komende jaren geen werkelijkheid zijn. Het wordt tijd dat VWS zich bewust wordt van ons dilemma. Moeten we keuzes maken welke patiënt wel/niet en/of wanneer geholpen kan worden of krijgen we ruimte voor 'excelleren in de breedte'?

*Ad Masclee*

Voorzitter NVMDL

## Haal IBD-exacerbaties uit de lucht

De diagnose IBD wordt gesteld aan de hand van klachten, in combinatie met resultaten van invasieve onderzoeken zoals laboratoriumtesten, radiologie, endoscopie en histologie. Diverse biomarkers in IBD zijn al geïdentificeerd, zoals C-reactief proteïne (CRP), fecaal calprotectine (FCP) en lactoferrine. Echter, de specificiteit in monitoring en follow-up van IBD is beperkt.

Eerdere studies naar VOC's (*volatile organic compounds*), ofwel geurprofielen, laten een goede potentie zien voor deze non-invasieve biomarker bij ziektebeelden in diverse medisch specialistische velden, waaronder gastro-enterologie.

VOC's zijn afkomstig van drie verschillende bronnen. Als eerste het externe milieu dat wij binnenkrijgen via ademhaling, voeding en door de huid. Daarnaast de ziekteactiviteit met lokale inflammatie en celdood. Ten slotte komen VOC's vrij door het systemische effect van ziekten, zoals oxidatieve stress, immuunsysteemactivatie en metabolisme. VOC's zijn te detecteren in (bijna) alle lichaamsexcreten, waaronder uitgeademde lucht en feces.

Analyses van VOC's met een elektronische neus (eNose) lieten onder meer zien dat op basis van het gevonden geurprofiel onderscheid kan worden gemaakt tussen de twee ziekte-entiteiten van IBD, zowel tijdens een exacerbatie als in remissie. Deze analyses hebben tot op heden een te kleine *sample size* om implementatie van dit diagnosticum in de medische praktijk door te voeren, al zijn de bovenstaande resultaten veelbelovend.

In het VUmc loopt momenteel een grote studie waarin wordt gekeken of aan de hand van VOC-analyse middels de Lonestar® eNose eerdere resultaten in IBD op grotere schaal kunnen worden bevestigd en of de voorspelling van een exacerbatie van de IBD-ziekteactiviteit op basis van het fecaal geurprofiel mogelijk is. Dit maakt vroegtijdige interventies mogelijk.

*Nanne de Boer, MDL-arts, Nora van Gaal, arts-onderzoeker MDL*

PER 1 APRIL VOLLEDIG VERGOED



**Thiosix**<sup>®</sup>  
TIOGUANINE

## THIOSIX<sup>®</sup>

10 en 20 mg tablet

Een additionele behandelingsmogelijkheid voor uw IBD patiënt

- Ontwikkeld **met, voor en door** de Maag Darm Lever arts
- Dosering op maat: breukgleuf in 10 mg tablet
- Lactose- en glutenvrij

### TEVA NEDERLAND

Teva heeft een sterke basis in de generieke geneesmiddelenmarkt en een sterk groeiende focus op innovatieve geneesmiddelen, met als aandachtsgebieden Neurologie, Oncologie en Respiratoir.

Drug Rediscovery of New Therapeutic Entities (NTE) is wereldwijd een nieuw speerpunt.

Met het beschikbaar stellen van Thiosix ondersteunt Teva haar maatschappelijke verantwoordelijkheid en levert ze een positieve bijdrage aan de gezondheidszorg in Nederland.  
[www.teva.nl](http://www.teva.nl)

Voor vragen kunt u contact opnemen met de afdeling Customer Service via het gratis telefoonnummer 0800 - 022 8400 of via [customerservice@tevanederland.com](mailto:customerservice@tevanederland.com)

DARMKANKERSCREENING IN NEDERLAND:

# Van eerste resultaten tot nieuwe aanbesteding FIT

Sinds 2014 wordt de Nederlandse bevolking met een fecaal-immunologische test (FIT) gescreend op colorectaalcarcinoom (CRC). Op basis van diverse proefbevolkingsonderzoeken was de verwachting dat het bevolkingsonderzoek (BVO) de sterfte aan CRC met 2.400 gevallen per jaar zou doen dalen wanneer alle mensen tussen de 55 en 75 jaar oud elke twee jaar worden gescreend [1]. De proefbevolkingsonderzoeken waarop dit advies is gebaseerd, maakten gebruik van één bepaalde soort FIT (OC Sensor) [2,3]. Bij de invoering van het BVO in Nederland werd gekozen voor een andere FIT (FOB Gold). Beide kwantitatieve testen zijn vooraf niet of nauwelijks met elkaar vergeleken. Bij *in vitro*-onderzoek leken de test-eigenschappen vergelijkbaar. De keuze voor FOB Gold werd ondersteund door de opvatting dat beide testen op hetzelfde principe zijn gebaseerd, en naar verwachting ook dezelfde resultaten zouden opleveren wanneer voor een vergelijkbare afkapwaarde werd gekozen. Het is echter bekend dat beschikbare FITs aanzienlijk kunnen verschillen in testkarakteristieken [4, 5, 6]. Er werd berekend dat de eigenschappen van OC Sensor bij een afkapwaarde van 75 ng/ml bufferoplossing gelijk zouden moeten zijn aan 88 ng/ml van FOB Gold. Daarom werden bij aanvang in 2014 alle deelnemers met een FOB Gold-uitslag van meer dan 88 ng/ml verwezen voor coloscopie.

## Resultaten BVO 2014

In 2014 zijn 703.626 Nederlanders uitgenodigd voor het BVO. Daar het BVO gefaseerd wordt ingevoerd, betreft dit alleen

mensen van 63, 65, 67, 75 en 76 jaar oud. Van de uitgenodigde groep hebben 524.094 mensen ook daadwerkelijk deelgenomen. Dit percentage is met 71% aanzienlijk hoger dan het verwachte deelnemerspercentage van 60% (zie tabel 1). Dit heeft ertoe geleid dat er in 2014 bij 2.483 personen CRC en bij 12.030 personen één of meer *advanced* adenomen zijn gevonden [7]. Bij een incidentie van meer dan 13.136 in 2013 [8] betreft dit een groot aantal preklinische carcinomen, met waarschijnlijk een goede uitkomst van behandeling, omdat het naar verwachting een groot deel vroegcarcinomen zal betreffen. Toch bleek dat de vooraf gemaakte aannames anders uitpaktten.

In het eerste halfjaar van 2014 lag de afkapwaarde van FOB Gold zoals gezegd op 88 ng/ml, wat resulteerde in 15.383 positieve FITs. Dit percentage positieve FITs ten opzichte van het aantal ingeleverde FITs (*positivity rate*) was met 12,2% het dubbele van wat verwacht werd op basis van de proefbevolkingsonderzoeken (6,4%; zie tabel 1). Het percentage mensen met CRC (7,2%; N = 911) en *advanced* adenomen (34,3%; N=4.319) was lager dan vooraf verwacht (in proefbevolkingsonderzoeken respectievelijk 8% en 43%).

Samengevat leverde het eerste halfjaar meer fout-positieve testen op dan vooraf was verwacht. Naast de belasting van een onnodige coloscopie voor de deelnemers met een fout-positieve FIT, resulteerde dit ook in een extra belasting op de beschikbare coloscopiecapaciteit, die al meer werd belast dan geanticipeerd door het succes van het hoge deelnemerspercentage. Het RIVM liet daarop verschillende mogelijke aanpassingen aan het BVO door-

rekenen en koos ervoor de afkapwaarde te verhogen naar 275 ng/ml. Met deze afkapwaarde moesten de resultaten meer in één lijn liggen met de resultaten uit de proefbevolkingsonderzoeken. De verwachte *positivity rate* kwam in de tweede helft van 2014 ook inderdaad op bijna 8% uit. In het tweede halfjaar werden bij nog eens 1.572 mensen CRC en bij 7.711 mensen één of meer *advanced* adenomen gedetecteerd. De positief voorspellende waarde (PPV) voor CRC en *advanced neoplasia* (CRC en *advanced* adenomen samen) blijft met de nieuwe afkapwaarde nog wel 0,5% en 3,5% achter op de proefbevolkingsonderzoeken (zie tabel 1).

## Beschouwing resultaten

Met het BVO naar CRC is in Nederland een grote stap gezet naar sterftereductie bij één van de drie meest voorkomende vormen van kanker. Het hoge deelnemerspercentage en absolute aantal gedetecteerde carcinomen is een groot succes. De vooraf gedane aannames ten aanzien van de (afkapwaarde van de) gebruikte FIT echter niet. De 3,5% lagere PPV is misschien maar een klein percentage, maar betreft in absolute zin een grote populatie wanneer we de hele Nederlandse doelgroep van miljoenen mensen in ogenschouw nemen.

De oorzaak van dit verschil zou kunnen liggen in de deelnemersgroep: bij het BVO zijn mensen vanaf 63 jaar uitgenodigd, in de proefbevolkingsonderzoeken mensen vanaf 50 jaar. Oudere deelnemers zouden door co-morbiditeit een fout-positieve test kunnen hebben (en daarmee lagere PPV), maar aan de andere kant zal door de hogere leeftijd van de ongescreende groep de

# BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

Vergoed voor GT1,  
GT3 en GT4 ongeacht  
de fibroscore.

UP TO **99%** CURE

in HCV GT1 patients<sup>1,a,b\*</sup>

**99%**

completed regimens of up to 12 weeks<sup>1\*\*</sup>

**ONE**

pill, once a day<sup>1,c\*\*\*</sup>



\* Consistently high cure rates of 94-99% across phase 3 pivotal studies<sup>1-4</sup>  
\*\* ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events<sup>1</sup>  
\*\*\* The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients<sup>1</sup>

<sup>a</sup> 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.<sup>1</sup>

<sup>b</sup> EASL define cure as SVR12.

<sup>c</sup> 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.<sup>1</sup>

Referenties en productinformatie elders in deze uitgave.

prevalentie van CRC (en daarmee de PPV) hoger zijn. Het verschil kan ook worden veroorzaakt door een verschil in de eigenschappen van de gebruikte testen [4, 5, 6]. De in vitro-studie hield geen stand; pas na een flinke aanpassing van de afkapwaarde lijkt FOB Gold op OC Sensor.

### Vergelijkende studie FIT

VWS heeft in samenwerking met ZonMw en het RIVM opdracht gegeven voor een direct vergelijkende studie in de regio Zuid-West. Door een intra-individuele vergelijking waarbij deelnemers beide testen uitvoeren en voor coloscopie worden verwezen indien minimaal één van beide testen positief is, kan een goede vergelijking tussen twee of meer testen worden gemaakt. Hierbij is er geen invloed van de prevalentie

van *advanced neoplasia* door verschillende leeftijden van deelnemers. Ook kan de invloed van temperatuur op teststabiliteit en het aantal niet beoordeelbare testen en niet goed uitgevoerde testen worden vergeleken, want het is gebleken dat dit ook behoorlijk kan verschillen tussen de betreffende FITs [9, 10]. Daarnaast hoeft er niet te worden gespeculeerd over de invloed van de aangepaste buffers van beide testen wanneer ze direct met elkaar worden vergeleken. De resultaten van het BVO over 2015 worden naar verwachting na de zomer bekendgemaakt. Omdat screening met name effectief is bij detectie van vroegcarcinomen, en bekend is dat de testeigenschappen van FIT verschillend zijn per tumorstadium, is ook de stadiumverdeling van de gevonden carcinomen een belangrijk gegeven.

### Nieuwe aanbesteding FIT

De aanbesteding voor de gebruikte FIT in het BVO voor 2018 staat op het punt van beginnen. Kleine verschillen tussen twee testen kunnen een grote invloed hebben op de grote doelgroep. Wanneer in 2018 de contracten met de FIT-leverancier en laboratoria aflopen, zou de keuze voor FIT gebaseerd moeten zijn op direct vergelijkend onderzoek.

*Sietze van Turenhout, Chris Mulder*  
VUmc Amsterdam

**De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 3-2016.**

**Tabel 1.** Resultaten bevolkingsonderzoek darmkanker in Nederland in 2014.

	<b>Advies Gezondheidsraad 2009; OC sensor 75 ng/ml buffer*</b>	<b>Resultaat 1<sup>e</sup> halfjaar 2014; FOB Gold 88 ng/ml buffer*</b>	<b>Resultaat 2<sup>e</sup> halfjaar 2014; FOB Gold 275 ng/ml buffer</b>	<b>Resultaat 2014 TOTAAL</b>
Uitgenodigde leeftijdsgroepen	50–75 jr	63, 65, 67, 75, 76 jr, relatief meer 75 en 76 jr	63, 65, 67, 75, 76 jr, relatief meer 63, 65, 67 jr	
Aantal uitgenodigde mensen		189.610	514.016	703.626
Participanten (= goede FIT) Participation rate	60%	129.379 68,2%	394.716 76,8%	524.094 71,3%
Aantal FIT+		15.383	24.867	40.842
Positivity rate	6,4%	12,2%	6,3%	7,8%
Aantal coloscopieën		11.430	20.329	31.759
Aantal CRC		911	1.572	2.483
Detection rate CRC (CRC/colo)	8%	7,2%	8,2%	7,8%
Aantal AA		4.319	7.711	12.030
Detection rate AA (AA/colo)	43%	34,3%	40,3%	37,5%
PPV AA+CRC	51,6%	41%	48%	45,7%

\* 75 ng/ml voor OC Sensor en 88 ng/ml voor FOB Gold komt overeen met 15 ug Hb/g feces.

De gerapporteerde getallen zijn afkomstig uit het advies van de Gezondheidsraad [1] en de Rapportage darmkankerscreening 2014 [7]. Wanneer de percentages worden nagerekend met de genoemde aantallen, dan komen deze percentages niet altijd geheel overeen, vermoedelijk doordat bij de rapportage over 2014 nog niet alle informatie van alle deelnemers beschikbaar was [7].

VERGELIJKING KEURMERKEN

# HKZ is norm bij uitstek voor endoscopieafdelingen

De NVMDL spreekt in haar beleidsplan een stevige ambitie voor kwaliteit uit. Het ge-eigende normenkader leidt echter nog altijd tot discussie. Het bestuur vroeg daarom onafhankelijk deskundige Trudy Dispa om de drie belangrijkste kwaliteitsprogramma's te vergelijken. Na een grondige analyse<sup>1</sup> concludeert zij dat endoscopieafdelingen er goed aan doen de HKZ te omarmen, ook als het ziekenhuis waartoe zij behoren JCI of NIAZ Qmentum is geaccrediteerd.

**D**ispa werkt ruim vijftien jaar in de zorg en heeft zich de laatste tien jaar toegelegd op kwaliteit en patiëntveiligheid. Ze begeleidt diverse ziekenhuizen bij de JCI- en NIAZ-accreditatie. Voor de vergelijking van deze normenkaders met de HKZ-norm heeft zij zowel deskresearch gedaan als gesprekken gevoerd met artsen en verpleegkundigen. De endoscopieafdelingen

die HKZ zijn gecertificeerd, zien duidelijke voordelen van deze norm. Anderen zien dit enthousiasme als uiting van een zichzelf vullende voorspelling. Artsen vinden kwaliteit vaak een minder grijpbaar onderwerp. En laten we wel wezen: een HKZ Certificatieschema van 111 pagina's ziet er niet direct uitnodigend uit. "Papier enthousiasmeert niet", beaamt Dispa. "Bovendien zijn er al zoveel lijstjes. Maar HKZ gaat niet over vinkjes zetten. Je moet het gesprek aangaan! Kwaliteit komt tot leven als je de zaken waar je zelf tegenaan loopt, systematisch met elkaar oppakt."

## Gericht en gedegen toetsen

JCI, NIAZ Qmentum en HKZ zijn gedegen methodes om een kwaliteitsmanagementsysteem in te richten. Dispa licht de verschillen toe. JCI en NIAZ Qmentum zijn generiek van aard. Deze normen zijn voor het gehele ziekenhuis bedoeld en daardoor voor de endoscopieafdeling vaak te algemeen. JCI is nog iets abstracter dan NIAZ Qmentum. De HKZ-normen daarentegen zijn specifiek en doelgericht in overleg met MDL-artsen en verpleegkundigen opgesteld. De focus ligt expliciet op patiëntveiligheid van de endoscopieafdeling. Dispa: "Op deze complexe afdeling hebben zich de afgelopen jaren veel ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling voltrokken. Dat brengt per definitie risico's met zich mee. Dit recht-

vaardigt de keuze om gericht en gedegen te toetsen op zaken die ertoe doen voor de endoscopieafdeling."

Ze noemt als voorbeeld de duidelijke afspraken die je met elkaar maakt over de aanvraag voor een endoscopie. Hoe beoordeel je of het onderzoek of de behandeling noodzakelijk is? Wat spreek je af over de communicatie met de patiënt, de aanvrager en andere betrokkenen? In welke vorm verstrek je de informatie en wie doet dat? HKZ leidt ook tot trendanalyses. Incidenten met medicatie bekijkt het team zowel op individueel als geaggregeerd niveau, zo kunnen zij trends detecteren die tot verbetermaatregelen leiden. Dan ontdek je bijvoorbeeld dat (nieuwe) arts-assistenten onvoldoende bekend zijn met een aantal aanpassingen in het systeem van voorschrijven. Op grond daarvan kun je naast een eenmalige bijscholing ook besluiten om het inwerkprogramma aan te passen.

## Handig gereedschap

Het certificatieschema *Patiëntveiligheid voor endoscopieafdelingen* doet misschien wat ambtelijk aan, maar als het team ermee aan de slag gaat, blijkt dat het schema overzicht en houvast geeft voor een goed functionerend veiligheidsmanagement. Zo kan het team planmatig de veiligheidscultuur versterken, risicoanalyses op proces- en



Trudy Dispa, onafhankelijk deskundige voor kwaliteit en veiligheid in de zorg: "Ga alsjeblieft niet met normenlijstjes zwaaien, dat is zo demotiverend! Gebruik de HKZ-certificering om samen te bepalen wat urgent is."

patiëntniveau maken, beleid en strategie voor veilig werken en incidentmeldingen ontwikkelen. “Je krijgt concrete handvatten om systematisch de *plan-do-check-act-cyclus* te doorlopen”, stelt Dispa vast. HKZ is geen dwingend voorschrift, maar gereedschap waarmee je consequent onderwerpen agendeert en bespreekt, verbetermaatregelen prioriteert en monitort, consistentie en eenduidigheid waarborgt. Bij JCI en NIAZ Qmentum ligt het accent meer op uniformiteit van beleid binnen de instelling en aansluiting in de (interne) zorgketen. De centrale verbeteragenda die uit

deze accreditatie voortvloeit, hoeft echter niet overeen te stemmen met de prioriteiten van de endoscopieafdeling.

### Solide basis

HKZ vraagt inspanning, maar geeft inzicht. En dat is niet vrijblijvend. Dispa drukt iedereen op het hart om eerst met elkaar te delen wat je beweegredenen zijn, dat is namelijk het vertrekpunt voor de keuzes die je gaandeweg moet maken. “Ga alsjeblieft niet met normenlijstjes zwaaien, dat is zo demotiverend! Gebruik de HKZ-certificering om samen in het team van artsen en

verpleegkundigen te bepalen wat urgent is. Betrek ook de arts-assistenten bij het gesprek over de mogelijke risico's op de afdeling, zij hebben nog een frisse blik.”

HKZ legt een solide basis onder de endoscopieafdeling. Dispa vindt dat de NVMDL met deze eigen norm eenduidigheid en professionaliteit uitstraalt. De beroepsgroep kan alleen een minimaal kwaliteitsniveau garanderen door een uniform kader voor alle endoscopieafdelingen te hanteren. “De HKZ biedt dat kader bij uitstek. Ga er gewoon mee aan de slag.”

## KWALITEIT

### Betere afstemming met ziekenhuisoverstijgend zorgpad galwegcarcinoom

Hoewel in de richtlijn Galweg- en gabraascarcinoom (2013) concentratie van zorg en behandeling van perihilaire cholangiocarcinoom (PHC) wordt aanbevolen, verloopt de afstemming tussen de ziekenhuizen rond diagnostiek en behandeling nog niet altijd optimaal. In april 2015 werden in MAGMA reeds de knelpunten aangekaart omtrent de verwijzing van deze patiënten naar een centrumziekenhuis. Om hierin verbetering aan te brengen, hebben AMC, Erasmus MC, VUmc en OLVG met ondersteuning van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) een ziekenhuisoverstijgend zorgpad ontwikkeld. Bij de totstandkoming waren onder meer huisartsen, MDL-artsen, chirurgen, interventieradiologen, oncologen, verpleegkundig specialisten en een ex-patiënt betrokken.

In het zorgpad ‘Verdenking op perihilaire cholangiocarcinoom’ (gratis te downloaden via de IKNL-shop: <https://shop.iknl.nl/>) worden de verwijzing, overdracht, diagnostiek, behandeling, begeleiding, nazorg en palliatieve zorg beschreven conform de landelijke richtlijnen en normen. Het zorgpad beoogt een basis te vormen voor regionale afspraken en voor samenwerking tussen verschillende disciplines en ziekenhuizen, die alle essentieel zijn voor een optimale uitkomst voor deze complexe ziekte.

Eén van de belangrijkste punten uit het zorgpad is, dat medisch specialisten uit de regionale ziekenhuizen bij verdenking van PHC in de diagnostische fase zo snel mogelijk (in ieder geval vóór de galwegdrainage) contact opnemen met het centrumziekenhuis voor afstemming over de zorg en het juiste moment van verwijzing van de patiënt naar dit centrumziekenhuis. Essentieel is dat voorafgaand aan drai-

nage van de galwegen adequate beeldvorming (meer-fasen CT, MRI/MRCP) is verkregen om zo de lokale uitbreiding en resectabiliteit van de tumor te kunnen bepalen. Endoprothesen kunnen een reactieve ontsteking veroorzaken, waardoor de tumoruitbreiding onder- of overschat kan worden. Ook beoordeelt de hepatobiliaire chirurg op basis van de beeldvorming welke segmenten gedraineerd dienen te worden; bij voorkeur de toekomstige restlever. Gezien selectieve drainage bij hilaire obstructies technisch lastig is, wordt aangeraden deze galwegdrainage door MDL-artsen te laten verrichten die veel ervaring hebben met deze tumoren.

Op 30 juni vond een succesvolle landelijke bijeenkomst plaats over dit ziekenhuisoverstijgende zorgpad. Om het zorgpad en de wenselijke afspraken nu verder te implementeren, willen de centrumziekenhuizen (waar PHC wordt behandeld) het zorgpad graag voorleggen aan de verwijscentra in de regio. Het doel van deze gesprekken is om, waar nodig, te komen tot verbeterde afspraken omtrent behandeling en verwijzing.

Namens de werkgroep Zorgpad PHC,  
*Robert-Jan Coelen, Annuska Schoorlemmer, Jeanin van Hooft, Erik Rauws, Heinz-Josef Klümpen, Krijn van Lienden, Thomas van Gulik* (AMC)  
*Bas Groot Koerkamp, Chulja Pek, Jan Werner Poley, Lieke Hol, Adriaan Moelker, Jan IJzermans* (Erasmus MC)  
*Geert Kazemier* (VUmc)  
*Saskia Lunter, Henk Hummel* (IKNL)

# Nederlandse Donor Feces Bank live

**F**ecestransplantatie (Feces Microbiota Transfer – FMT) is een zeer effectieve behandeling gebleken voor recidiverende *Clostridium difficile*-infectie (CDI). Vooral de werving, selectie en screening van donoren is een kostbare en tijdrovende bezigheid, waardoor niet alle patiënten die daarbij baat kunnen hebben, worden behandeld met FMT. Met een startsubsidie van ZonMw is in 2015 de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB) opgericht, gevestigd in het LUMC. Hier worden met een gestandaardiseerd protocol kant-en-klare, veilige donorfecessuspensies beschikbaar gesteld voor de behandeling van patiënten met recidiverende CDI in Nederland.

In de werkgroep van de NDFB zijn verschillende specialismen aanwezig met ervaring in FMT, zoals MDL-artsen, microbiologen, moleculair biologen, infectiologen en biobank-experts. De werkgroep komt tweewekelijks bij elkaar en bespreekt de verzoeken voor FMT die zijn binnengekomen.

## Screening en opwerking van donorfeces

Donoren worden geselecteerd met behulp van gestandaardiseerde vragenlijsten, waarbij het risico op bloed- en feces-overdraagbare ziekten en het risico op aandoeningen geassocieerd met verstoorde darm-microbiota in kaart worden gebracht (zie: screeningsprotocol op [www.ndfb.nl](http://www.ndfb.nl)). Ongeveer 20% van de mensen die zich aanmelden als potentiële donor, passeert deze eerste selectie; de meerderheid valt af door een te hoge leeftijd, ongezond gewicht, substantiële comorbiditeit of medicijngebruik.

Na deze eerste selectie worden serum en feces van de donor gescreend op aanwezigheid van een heel scala aan bacteriële, virale en parasitaire pathogenen. De CMV- en EBV-serostatus worden bepaald om gematchte fecessuspensies te kunnen

uitgeven voor behandelingen van immuun-gecompromitteerde patiënten. Ongeveer 25% doorstaat deze keuring; de meeste donoren vallen hier af door dragerschap van vrij onschuldige ‘pathogenen’ zoals *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* of Bijzonder Resistente Micro Organismen (BRMO)-dragerschap.

Als de donor geschikt is bevonden, wordt feces verzameld en ingeleverd bij het laboratorium in het LUMC. Om de anaerobe bacteriën zo veel mogelijk te behouden, wordt de feces zo snel mogelijk na defecatie verwerkt tot een vloeibaar product en opgeslagen bij  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . De donorfecessuspensie wordt pas bij herscreening na twee maanden uitgegeven en blijft gedurende deze periode in quarantaine opgeslagen. Een portie van de originele feces en een sample van de opgewerkte fecessuspensie blijven opgeslagen. Dit geeft de mogelijkheid het materiaal te analyseren in het geval van bijwerkingen.

## Bestellen donorfeces

Wanneer er een indicatie is voor FMT, kan contact worden opgenomen met één van de werkgroepleden van de NDFB. De aanvraag wordt binnen de werkgroep besproken en na goedkeuring wordt de fecessuspensie op droogijs verstuurd naar het betreffende centrum. Instructies voor het ontdoeien van donorfeces en het protocol voor toediening van FMT worden met de aanvrager besproken en meegestuurd met de fecessuspensie. Indien gewenst kan de aanvragende arts een training volgen om FMT toe te dienen.

## Onderzoek

De NDFB vindt het van essentieel belang met een goede follow-up de effecten en het werkingsmechanisme van FMT te onderzoeken en bijwerkingen te herkennen. Daarom wordt van de patiënten een fecesmonster van vlak vóór en ongeveer drie weken na de FMT gevraagd. Daarnaast wordt patiënten gevraagd drie weken na



FOTO: MICHEL GROEN



de FMT een vragenlijst over de FMT en eventuele bijwerkingen in te vullen. Naast dit onderzoek faciliteert de NDFB ook onderzoeken naar nieuwe toepassingen voor FMT. Zo levert de NDFB donorfeces aan de MDL-VUmc voor een pilot waarbij patiënten met antibiotica-geïnduceerd of postinfectieus prikkelbaardarmsyndroom worden behandeld met FMT. Daarnaast is er een studie opgezet om patiënten met een eerste episode CDI met verhoogd risico op het ontwikkelen van een recidief te behandelen met donorfeces via de NDFB. De NDFB verricht daarnaast wetenschappelijk onderzoek naar optimalisatie van het FMT-protocol, de optimale samenstelling van de darmflora in een FMT-product en wil ook andere nieuwe toepassingen voor FMT faciliteren.

### Stand van zaken

In januari 2016 is er gestart met werven en screenen van donoren en in mei 2016 zijn de eerste producten uitgegeven voor behandeling van patiënten. Sinds de start van uitgifte zijn er zeven patiënten met recidiverende CDI behandeld met donorfeces van de NDFB. Wij verwachten dat dit aantal snel zal toenemen wanneer ziekenhuizen vertrouwd raken met FMT als behandeloptie voor recidiverende CDI. Het is nu voor ieder ziekenhuis in Nederland mogelijk om patiënten in eigen ziekenhuis te behandelen met NDFB-donorfeces. Ook kunnen studies omtrent FMT, na overleg, door de NDFB worden gefaciliteerd.

### Contactpersonen

Nederlandse Donor Feces Bank  
([www.ndfb.nl](http://www.ndfb.nl)): Liz Terveer,  
[e.m.terveer@lumc.nl](mailto:e.m.terveer@lumc.nl)  
Pilot IBS, studie eerste episode CDI  
(VUmc): Yvette van Beurden,  
[y.vanbeurden@vumc.nl](mailto:y.vanbeurden@vumc.nl)

Dagelijks bestuur  
Nederlandse Donor Feces Bank,  
Josbert Keller, MDL-arts, MCH Bronovo  
Ed Kuijper, medisch microbioloog, LUMC

# Therapeutic drug monitoring bij thiopurines

**T**herapeutic Drug Monitoring is een methode om de twee voornaamste metabolieten van thiopurine-therapie (6-methylmercaptopurine, 6-MMP en de 6-thioguaninenucleotides, 6-TGN) in rode bloedcellen (RBC) te bepalen. Deze bepalingsmethode is overgebleven als ‘erfenis’ van de initiële indicatie voor thiopurines: leukemie. Idealiter wordt de concentratie metabolieten in de leukocyten bepaald, echter bij een succesvol effect van thiopurines bij leukemie zijn deze patiënten leukopeen, en wordt de concentratie in rode bloedcellen als surrogaat gebruikt. Voor de bepaling van de metabolieten kan door het laboratorium gebruik worden gemaakt van twee methoden: de methode van *Dervieux* en de methode volgens *Lennard*. De uitkomst van 6-MMP-concentraties tussen deze methoden verschilt

niet wezenlijk, echter tussen de uitkomsten van 6-TGN-concentraties zit een factor 2.6 verschil. In het VUmc, waar de afgelopen vijf jaar circa 20.000 spiegelbepalingen zijn uitgevoerd, wordt gebruikgemaakt van de methode volgens *Dervieux*.

In de literatuur wordt voornamelijk de methode volgens *Lennard* gebruikt (referentiewaarden 230–450 pmol/8 x 10<sup>8</sup> RBC). Wanneer in uw centrum gebruikgemaakt wordt van de methode volgens *Dervieux*, wordt dit referentiekader met een factor 2.6 vermenigvuldigd (referentiewaarden 600–1200 pmol/8 x 10<sup>8</sup> RBC).

Deze referentiewaarden gelden voornamelijk voor de twee conventionele thiopurines, azathioprine en mercaptopurine. Over therapeutische spiegels bij het gebruik van thioguanine is nog weinig bekend in de literatuur, maar de therapeutische range

**Tabel 1.** Interpretatie thiopurinemetabolieten bij conventionele thiopurinetherapie (AZA/MP).

6-TGN	6-MMP	Non-respons	Bijwerkingen	Advies
<230	<5700	Therapie-ontrouw Onderdosering	Niet verwacht	Verzekeren compliance Dosis verhogen
230–450	<5700	Therapieresistentie	Niet verwacht	Verhogen dosis Overweeg switch naar niet-thiopurine
<230	>5700	Shunting	Hepatotoxiciteit Myelotoxiciteit	Voeg allopurinol toe aan 25–33% van originele thiopurinedosering of overweeg switch naar thioguanine
230–450	>5700	Therapieresistentie	Hepatotoxiciteit Myelotoxiciteit	Voeg allopurinol toe aan 25–33% van originele thiopurinedosering
>450	>5700	Therapieresistentie	Hepatotoxiciteit Myelotoxiciteit	Verlagen dosis Overweeg switch naar niet-thiopurine

# 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)



lijkt bij thioguanine breder te zijn dan het referentiekader bij de conventionele thiopurines. Bepaald volgens de methode van *Dervieux* is dit een range van 600–2600 pmol/8 x 10<sup>8</sup> RBC, volgens de Lennard-methode zou dit uitkomen op een range van 230–1000 pmol/8 x 10<sup>8</sup> RBC.

Bij te hoge (toxische) spiegels van 6-TGN kan myelotoxiciteit optreden. Benadrukt dient dan ook te worden, dat naast het bepalen van metabolietspiegels ook het complete bloedbeeld in de gaten moet worden gehouden, met name in de eerste drie maanden van thiopurinetherapie.

*Berrie Meijer*, arts-onderzoeker,  
**b.meijer1@vumc.nl**  
*Nanne de Boer*, MDL-arts  
**khn.deboer@vumc.nl**  
 VUmc, Amsterdam

DAAS HEPATITIS C:

# Generiek net zo goed als specialité

**D**e nieuwe geneesmiddelen – Directly Acting Antivirals (DAAs) – voor hepatitis C zijn buitengewoon effectief, maar ook buitengewoon duur. In veel landen komen alleen de meeste zieke patiënten (met bijvoorbeeld F3-F4: bijna cirrose of cirrose) voor behandeling in aanmerking. In de armste landen is zelfs dat niet mogelijk en zijn DAAs veelal niet beschikbaar. Om toch de beschikbaarheid over de wereld zo groot mogelijk te maken, worden de prijzen door de farmaceutische industrie aangepast aan het welvaartsniveau van een bepaald land. Vervolgens worden de ‘goedkope’ varianten in aparte fabrieken in onder andere Marokko en India gemaakt. Twee belangrijke vragen blijven over: zijn deze ‘goedkope’ varianten net zo goed als de dure specialités en zijn de DAAs nu voor alle patiënten wereldwijd beschikbaar?

## Vergelijkend onderzoek

Meer dan 400 patiënten met hepatitis C zijn recent in Australië behandeld met ‘legaal’ geïmporteerde, goedkoop onder licentie geproduceerde DAAs [1]: afhankelijk van het genotype met sofosbuvir+ledipasvir of sofosbuvir+daclatasvir, enkele patiënten kregen ook ribavirine. De uitkomsten waren volledig vergelijkbaar met die van de registratiestudies en reeds gepresenteerde, zogenaamde *real-life* studies: de bereikte SVR-percentages waren respectievelijk 97,2% en 92,3% bij patiënten die behandeld waren met sofosbuvir+ledipasvir respectievelijk sofosbuvir+daclatasvir. Ofwel:

behandeling met generieke DAAs is een zeer gunstig alternatief.

## Praktische obstakels

Helaas is behandeling met generieke DAAs in de dagelijkse praktijk zeer lastig: de prijsarrangementen in de diverse landen staan geen importen toe. Ook als patiënten zelf naar India of Marokko afreizen, is de import van in Nederland geregistreerde geneesmiddelen via landen buiten de EU waarschijnlijk niet toegestaan. Bovendien mogen de medicamenten in landen als India en Marokko niet aan ‘iederen’ (buitenlanders) worden verkocht.

## Rijk versus arm

Rijke landen blijven dus ‘veel’ betalen, en minder rijke en arme landen ‘minder’ of ‘weinig’. Is daarmee de beschikbaarheid toegenomen? De WHO heeft dat recent onderzocht [2]. In landen verspreid over de wereld werden de prijzen van de diverse DAAs opgevraagd en vergeleken met het welvaartsniveau, jaarlijkse geneesmiddelenbudget en gemiddelde individuele jaarinkomen. Landen met een hoog welvaartsniveau en een relatief lage prevalentie komen er het best van af.

Nederland heeft zelfs het meest gunstige scenario: de combinatie van ‘gunstige’ prijzen en een lage incidentie maken dat wij in de komende paar jaar maximaal 15% van ons jaarlijkse geneesmiddelenbudget aan DAAs zullen uitgeven. Noorwegen en Denemarken hebben ook een lage inciden-

tie, maar door ongunstiger prijsarrangementen zullen de Noren circa 30% en de Denen zelfs bijna 60% van het geneesmiddelenbudget aan DAAs kwijt zijn.

De ‘echt arme’ landen zoals Egypte en India betalen ‘slechts’ ongeveer \$ 1200 respectievelijk \$ 650 per behandeling van 12 weken. De meerderheid van de inwoners is echter niet verzekerd. De gemiddelde Egyptenaar moet voor een behandeling twee à drie maanden werken. Gegevens voor India ontbreken grotendeels, maar veel mensen in India moeten leven van minder dan 2 dollar per dag. Voor landen als Polen en Slowakije is het probleem het grootst. De inmiddels redelijke welvaart biedt een relatief zwakke onderhandelingspositie. Met een zeer hoge prevalentie moeten deze landen hun geneesmiddelenbudget verdrievoudigen, omdat bij behandeling van alle HCV-patiënten de DAAs bijna 200% van de huidige budgetten zullen uitmaken.

## Conclusie

DAAs: het kost wat, maar dan heb je ook wat. Over een paar jaar zijn wij in Nederland misschien wel bijna hepatitis C-vrij. Echter, als er niets verandert, is voor de meeste mensen in de wereld hepatitis C ook dan nog steeds een dodelijke ziekte.

*Rob de Knegt*, MDL-arts, Erasmus MC

**De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 3-2016.**

# Federatie volgt gebruik biosimilars nauwgezet

Sinds begin 2015 hebben behandelaren van patiënten met immuun-gemedieerde ontstekingsziekten (IMID's), zoals de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU; tezamen aangeduid als IBD), reumatoïde artritis (RA), spondylo-artritis en psoriasis, de beschikking gekregen over zogenoemde biosimilars. Inmiddels zijn we ruim een jaar verder en lijkt het een goed moment om de balans op te maken. Hoe is de introductie verlopen?

## Standpunt FMS 2015

De Federatie van Medisch Specialisten (FMS) heeft vóór introductie van de biosimilars een multidisciplinair standpunt opgesteld, waarin wordt gesteld dat er voor nieuwe patiënten geen voorkeur is voor *originator* dan wel *biosimilar* en er gezien de kosten zou moeten worden gekozen voor het goedkoopste alternatief. Voor patiënten die reeds behandeld worden met een biologisch geneesmiddel, is gesteld dat omzetten/switchen naar een ander biologisch geneesmiddel of biosimilar bij goed responderende patiënten in eerste instantie vermeden zou moeten worden, tenzij dit gebeurt in het kader van wetenschappelijk of praktijkonderzoek. Hierbij dient de effectiviteit van de behandeling uiteraard goed gemonitord te worden volgens een richtlijn of andere aanwijzingen van de beroepsgroep.

## Onderzoek naar switchen

Inmiddels zijn er in Nederland meerdere switch-initiatieven gaande, zowel binnen MDL als reumatologie. Remicade (infliximab) was het eerste monoklonale antilichaam waarvan een biosimilar (CT-P13; Remsima of Inflectra) op de markt kwam. Aangezien Remicade vooral op grote schaal werd voorgeschreven aan IBD-patiënten, was op voorhand te verwachten dat de introductie van deze biosimilar vooral in dit

veld tot verschuivingen zou kunnen leiden. Sinds kort zijn er ook switchstudies gaande met betrekking tot biosimilars van Enbrel (etanercept).

## Biosimilar CT-P13

Een niet-gerandomiseerde studie<sup>1</sup> van de St. Maartenskliniek met een korte follow-up liet geen verlies aan effectiviteit zien bij patiënten met CU en CD op week 16 na de switch van *originator* infliximab naar de biosimilar CT-P13.

Een Italiaanse studie (PROSIT-BIO Cohort) waarin geswitcht werd bij CU en CD, liet geen verschil in veiligheid zien, maar wel een verlies in respons van 12,2% na 6 maanden in de switch-groepen opzichte van een 2,3% *overall* verlies van respons indien alle groepen werden samengenomen ( $p=0.001$ ). Echter, in deze studies ontbraken zowel randomisatie als een controlegroep die doorging met de *originator*. De FMS wacht de resultaten van andere, gerandomiseerde studies met belangstelling af, omdat dit ons zal leren of het mogelijk is om te switchen zonder verlies van effectiviteit.

De NOR-SWITCH-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie in Noorwegen, waarbij patiënten vanuit dermatologie, MDL en reumatologie al dan niet geswitcht worden van *originator* naar *biosimilar* en

effectiviteit, veiligheid en immunogeniciteit worden gevolgd. Deze studie loopt al enige tijd en de eerste resultaten worden rond november 2016 verwacht.

## Risicovolle ontwikkelingen

Zorgverzekeraars hebben de biosimilars, gezien de gunstige prijsontwikkeling, met groot enthousiasme omarmd, maar lopen bij het maken van inkoopafspraken met ziekenhuizen regelmatig voor de troepen uit. Met als resultaat een grote druk om ook bij patiënten die al jaren naar volle tevredenheid met een biological worden behandeld, een goedkopere biosimilar voor te schrijven, terwijl de resultaten van de op dit moment lopende gerandomiseerde switchstudies nog niet bekend zijn. Hiermee wordt een medisch risico genomen: als er toch verlies van effectiviteit optreedt, is dat uitermate zuur voor de patiënt, vooral bij het ontbreken van alternatieven.

Ook moet worden voorkomen dat er, ingegeven door de prijs, bij dezelfde patiënt veelvuldig wordt geswitcht van het ene naar het andere middel, omdat dit immunogeniciteit en verlies van effectiviteit in de hand zou kunnen werken. De traceerbaarheid van biosimilars, evenals die van andere biologische producten, dient dan ook goed gewaarborgd te zijn. De (ziekenhuis-) apotheker heeft daarbij een duidelijke verantwoordelijkheid, onder andere door goede registratie van uitgegeven batches en het bijhouden van een volledig overzicht van de biologische geneesmiddelen (inclusief biosimilars) die een patiënt gebruikt of gebruikt heeft.

Dit is zeker van belang als patiënten wisselen van ziekenhuis en dus van apotheek die de biological uitgeeft. Een goed overzicht

kan voorkomen dat er te veel wordt gewitcht tussen verschillende middelen, niet in de laatste plaats omdat er de komende jaren veel verschillende biosimilars op de markt worden verwacht.

## EMA

In dat licht is het interessant om te noemen dat de EMA onlangs de beslissing heeft genomen om de Remicade-biosimilar Flixabi toe te laten tot de Europese markt, terwijl veertien leden van de EMA-commissie CHMP, waaronder Nederland, het niet eens waren met deze positieve beslissing. De redenen hiervoor:

1. in de fase-3-studie bij patiënten met RA was de effectiviteit consistent lager dan die van de *originator*;
2. er werd een hogere incidentie van anti-drug-antibodies (ADA) gevonden dan bij de *originator*;
3. patiënten met RA gebruikten in de fase-3-studie tegelijkertijd DMARD's en vertonen daarom normaal gesproken waarschijnlijk zelfs minder tekenen van immunogeniciteit dan patiënten met

andere aandoeningen waarvoor infliximab wordt voorgeschreven.

Op dit moment lijkt enige terughoudendheid bij switchen dus op z'n plaats en dient er in ieder geval goede documentatie plaats te vinden.

## Pilot LIMS

Bijwerkingencentrum Lareb heeft hierop ingespeeld en gaat een door ZonMw gefinancierd pilotproject draaien om bijwerkingen en/of veiligheidsproblemen van alle biologische geneesmiddelen (dus niet alleen biosimilars of alleen bij switchen) in kaart te brengen met behulp van het Landelijk Intensive Monitoring Systeem (LIMS). Deze pilot zal in een beperkt aantal centra plaatsvinden, waarbij de insteek is dat het aflevermoment van medicatie wordt gebruikt voor rapportage van de patiënt. Om de belasting voor de dokter minimaal te houden, zal dit lopen via de apotheek en het LIMS.

Indien de pilot positief verloopt, kan dit het begin zijn van een landelijk systeem om het gebruik van biologicals te monitoren.

## Conclusie FMS

Biosimilars zijn een zeer welkome ontwikkeling in de behandeling van IMID-patiënten met biologicals, omdat dit leidt tot een sterke daling van de kosten. Vooral nog lijkt het FMS-standpunt om niet automatisch bij alle patiënten te switchen nog steeds valide, maar de Werkgroep Geneesmiddelen zal alle ontwikkelingen nauwgezet volgen en het standpunt aanpassen als nieuwe onderzoeksresultaten daartoe aanleiding geven.

*Sander W. Tas*, internist-reumatoloog AMC  
Lid Werkgroep Geneesmiddelen FMS



# CBG: Biosimilars niet ongecontroleerd switchen

Biosimilars zijn goedkopere versies van innovatieve biologische geneesmiddelen, die zijn gemaakt nadat de marktexclusiviteit van het innovatieve product is verlopen. Inzet van biosimilars kan leiden tot een aanzienlijke kostenbesparing. Omdat het biologische producten zijn, zijn zij niet identiek aan maar sterk gelijkend (*similar*) op het originele medicijn (*originator*).

## Europese beoordeling

Biosimilars worden door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) centraal geregistreerd. Uitgebreid vergelijkend onderzoek, het zogenaamde *comparability exercise*, moet aantonen dat de verschillen in samenstelling tussen het referentiegeneesmiddel en de biosimilar zo

minimaal zijn dat beide geneesmiddelen gelijkwaardig zijn met betrekking tot kwaliteitskenmerken, biologische activiteit, veiligheid en werkzaamheid. De nadruk bij deze *comparability exercise* ligt op het vergelijken van fysisch-chemische en biologische kenmerken van de biosimilar, aangevuld met bevestigend, meestal beperkt, patiën-

tenonderzoek. Een van de kenmerken van registratie van biosimilars is dat het patiëntenonderzoek niet voor alle indicaties hoeft te gebeuren. Vergelijkend onderzoek vindt plaats bij de meest gevoelige groep patiënten en kan vervolgens (onderbouwd) worden geëxtrapoleerd naar andere indicaties. Biosimilars van infliximab zijn geregistreerd ▷

op basis van vergelijkend onderzoek bij reumatoïde artritis (RA) en spondylo-artritis (SA) en vervolgens geëxtrapolleerd naar de IBD-indicaties.

Na EMA-goedkeuring wordt de biosimilar in 28 Europese landen toegelaten. De EMA doet geen uitspraken over uitwisselbaarheid: dat wordt overgelaten aan de nationale autoriteiten.

### Uitwisselbaarheid volgens CBG

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft over uitwisselbaarheid in 2015 een duidelijk standpunt ingenomen op grond van de destijds bekende literatuur en gebruiksgegevens van vooral de eerste generatie biosimilars (epo, groeihormoon, filgrastin). Uitwisseling (switchen) tussen referentiegeneesmiddel en de biosimilars die hierop zijn gebaseerd, is mogelijk als wordt voldaan aan drie belangrijke voorwaarden: goede informatie voor patiënten, adequate klinische monitoring en traceerbaarheid van het middel. Een overgang van het ene naar het andere middel moet zorgvuldig worden overwogen

in samenspraak tussen de arts, apotheker en patiënt. Het CBG onderschrijft het belang dat de toepassing van sommige biosimilars – zoals de nieuwe generatie therapeutische antilichamen – wordt ingebed in registratiestudies, intensieve monitoring (Lareb) en praktijkonderzoek. De FMS en de wetenschappelijke verenigingen spelen hierbij een initiërende en coördinerende rol.

Bij het gebruik van anti-TNF-geneesmiddelen moet extra worden gelet op immunogeniciteit. Aangezien registratiestudies niet zijn ontworpen om kleine verschillen in immunogeniciteit vast te stellen of uit te sluiten, blijft het van belang dat na registratie het biosimilargebruik goed wordt gemonitord. Binnen het indicatiegebied IBD lopen meerdere monitoringinitiatieven, zowel met observationele *real-life* data als gerandomiseerde onderzoeken, zo ook naar het switchen van infliximab naar diens biosimilar CT-P13<sup>1</sup>. De eerste kortetermijndata tonen geen verschillen in effectiviteit en veiligheid. Begin 2017 worden de resultaten

<sup>1</sup>Smits et al., J Crohns Colitis 2016; April 19.

verwacht van de NOR-SWITCH-studie, een groot prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgroeponderzoek naar de effecten van switchen van infliximab naar diens biosimilar.

Concluderend: niet alleen nieuwe patiënten kunnen voor biosimilars kiezen, ook patiënten die al een biologisch geneesmiddel gebruiken, kunnen onder strikte voorwaarden overstappen.

Anton A.M. Franken, internist Isala Zwolle  
Collegelid CBG



## 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.

# Beleid dure geneesmiddelen: hoe kan het beter

De Federatie Medisch Specialististen (FMS) heeft een *Visiedocument Dure geneesmiddelen* gepubliceerd waarin zij adviezen geeft hoe te participeren op het thema dure geneesmiddelen. De aanleiding is de toename van uitgaven aan dure geneesmiddelen boven de toegestane maximale groei tegen de achtergrond van dalende kosten van generieke geneesmiddelen. Ad van Bodegraven en Herold Metselaar (NVMDL) maakten deel uit van de FMS-taakgroep.

**D**e FMS is van mening dat patiënten optimaal, ofwel: volgens de laatste stand van wetenschap en praktijk, moeten kunnen worden behandeld en dat behandelingskosten op zichzelf geen doorslaggevende rol mogen spelen bij de behandeling van de individuele patiënt. Wetenschappelijke verenigingen dienen daarom via de FMS aan te geven:

- 1) wat de plaats is van nieuwe dure geneesmiddelen binnen hun vakgebied;
- 2) wie deze onder welke voorwaarden mag toepassen (expertisecentra);
- 3) welke Patient-Reported Experience Measures (PREMs) en Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in registraties worden vastgelegd.

Landelijke regie maar ook structurele financiering van registraties zijn essentieel om informatie te genereren die een doelmatige inzet van dure geneesmiddelen bevordert. Binnen elke vakgroep dient een specialist het aanspreekpunt te zijn voor collegae,

ziekenhuisorganisatie en zorgverzekeraars op het dossier dure geneesmiddelen. Naast de geneesmiddelencommissie dient elk ziekenhuis een budgetcommissie dure geneesmiddelen in te stellen, die de inzet van dure geneesmiddelen bewaakt aan de hand van gemaakte prijsafspraken, de positionering van dure geneesmiddelen beoordeelt en ramingen maakt voor de zorginkoop. Er dienen afspraken te worden gemaakt voor patiënten die niet in het eigen ziekenhuis kunnen worden behandeld (omdat het budgetplafond overschreden wordt of omdat het ziekenhuis geen expertisecentrum is).

De overheid dient zorg te dragen voor een structurele bekostiging van registraties en benoeming van gemandateerde medisch specialisten in adviesorganen.

## Hoe gaat het nu?

De wetenschappelijke verenigingen moeten binnen zes weken reageren op conceptadviezen van adviesorganen. Deze termijn is voor een serieuze beoordeling erg krap voor fulltime werkende beroepsbeoefenaren. Er is een wildgroei aan niet aan het EPD gekoppelde registraties, waardoor los van registratiefouten veel extra werk dient te geschieden. Farmaceutische bedrijven hebben meestal productgerichte registraties en zorgverzekeraars kunnen alleen maar gegevens van hun eigen verzekerden analyseren. Bij de verkoop van dure geneesmiddelen spelen naast verkoopprijs ook servicevergoedingen, marketingkosten en onderzoeksbijdragen een rol. Ziekenhuizen zijn slechts beperkt in staat reële kost- en verkoopprijzen te berekenen. Medisch specialisten zijn beperkt betrokken bij zorgverkoop en inkoop van dure geneesmiddelen. Zorgverzekeraars zijn vooral gericht op

kortetermijnbelangen (zo scherp mogelijk inkopen).

## Hoe kan het beter?

Betrek medisch specialisten eerder in het adviestraject rondom dure geneesmiddelen en niet pas bij het uitbrengen van het conceptadvies. Stel per ziektebeeld vast welke PREMs en PROMs moeten worden vastgelegd en hoe (zo nodig onder regie van NICTIZ, het door VWS gefinancierde expertisecentrum voor standaardisatie van informatie-uitwisseling in de zorg) en zorg dat dit kan door extractie van data uit het EPD. Zorgverzekeraars en farmaceutische bedrijven maken meerjarenafspraken met ziekenhuizen en stoppen met het opzetten van eigen registraties. Deze registratiesystemen kunnen dan gefinancierd worden door de besparingen op de verkoopkosten van dure geneesmiddelen (farma), lagere inkoopkosten van biosimilars (ziekenhuizen) en lagere zorginkoopkosten (zorgverzekeraars).

*Frank Kubben*

lid Farmacotherapiecommissie NVMDL



# Klinische studies in Nederland: een nachtmerrie?

De medische praktijk wordt gedreven door kennis uit allerlei bronnen. Medische zorg in de 21<sup>ste</sup> eeuw is gebaseerd op *evidence based medicine*. De resultaten van prospectieve en gerandomiseerde klinische studies worden als meest doorslaggevend bewijs beschouwd. *Randomized controlled trials* (RCT's) zijn noodzakelijk om medicijnen te registreren, om behandelingen met elkaar te vergelijken en ook om diagnostische methoden of technieken te valideren. Hoewel er nagedacht wordt over het verkleinen of zelfs weglaten van een placebogroep en over het bestuderen van therapeutische effecten bij kleine(re) groepen patiënten, blijven de meeste medische inzichten gebaseerd op grote RCT's.

## Vereisten

De lijst van vereisten voor een goed opgezette klinische studie is erg lang. Er zijn vaak grote aantallen patiënten nodig, het protocol moet strikt worden nagevolgd en de regelgeving in al zijn aspecten moet worden gerespecteerd. In pakweg de voorbije vijf jaar zag ik een duidelijk toename van regeldruk in de *clinical trial*-wereld: (web) training van alle leden van het studieteam voor alle aspecten van de trial, striktere procedures van review en documentatie door de *institutional review boards* (IRB's),

objectieve documentatie van eindpunten met bijvoorbeeld videoregistratie en centrale beoordeling van endoscopieën, radiografie, ECG, bijhouden van *patient reported outcomes* (PRO) met allerlei vragenlijsten op papier, websites of iPads voor online monitoring van de data die binnen 24–48 uur moeten worden ingevoerd in het eCRF (*electronic Case Record Form*) en waarmee de voortgang van de trial *on site* strikt kan worden gevolgd en bevestigd.

Trials die worden gesponsord door de farmaceutische industrie, worden doorgaans georganiseerd door CRO's (contract-researchorganisaties) die contracten afsluiten met de sponsor en de onderzoekers om het onderzoek zo snel en correct mogelijk te laten uitvoeren. Zij waken erover dat onderzoekers getraind zijn in *good clinical practice* (GCP), dat ze kennis hebben van het protocol en van gekende en nieuwe bijwerkingen en, vooral, dat ze betrouwbare data aanleveren.

Al deze procedures hebben ervoor gezorgd dat het trialgebeuren zeer arbeidsintensief en duur (vaak tot wel 100 miljoen euro voor een fase-3-trial) is geworden. Zonder professionele omkadering kan een onderzoeker dus niet meer aan de industriële standaarden voldoen.

## Investor initiated trials

En dan zijn er nog de zogenaamde *investigator initiated trials* (IIS): een onderzoeker heeft een idee, een onderzoeksvraag die nog niet is onderzocht, en hij/zij is er vast van overtuigd dat de resultaten de geneeskundige praktijk gaan veranderen. Het liefst na een publicatie in *The New England Journal of Medicine*. Dat kan. Nederland heeft een mooie traditie op dit vlak en is waarschijnlijk mondiaal nummer één op het vlak van chirurgische interventietrials. Maar het

opzetten van een IIS is zeer arbeidsintensief en kost veel geld.

IIS gaan meestal over optimaler gebruik van geneesmiddelen, vergelijking van verschillende behandelstrategieën, of het gebruik van een middel of test voor een niet-geregistreerde indicatie. Er wordt goed nagedacht over de controlegroep, er wordt een powerberekening gedaan en vervolgens wil men direct aan de slag.

Maar dan begint de administratieve nachtmerrie.

## Tijdsinvestering...

Meestal zijn er onvoldoende fondsen om een CRO te betalen, dus begint men zelf aan de klus. Soms is er hulp van een jonge arts-onderzoeker die aan de slag gaat om de trial op te zetten. Al gauw blijkt dat er echt veel tijd nodig is om allerlei dingen geregeld te krijgen: gedetailleerd opschrijven van het protocol en het *informed consent*, kostenberekening, eventueel blinding van de behandeling en van de placebo, aanmaken van een *case record form* (CRF), opstellen van een monitoringplan. In feite moet alles worden gedaan wat een CRO voor de industrie doet, maar dan met een klein groepje mensen en met een veel kleiner budget. Dit hele proces kost vele maanden. Doorgaans wordt er in deze voorbereidende fase hulp ingeroepen van de statisticus, de budgetbeheerder, de apotheker, et cetera. Na ongeveer een jaar (als alles goed gaat) kan je zo'n trial startklaar krijgen, door het METC goedgekeurd en eventueel ondersteund door collega-onderzoekers (in multicenter trials) die ook patiënten willen aanleveren. Alle onderzoekers moeten echter getraind zijn in GCP, het gedetailleerde protocol kennen, de *adverse events* rapporteren en betrouwbare data aanleveren. Een overweldigende klus.



### ...en kosten

Al het ondersteunend personeel in de deelnemende centra moet ook worden betaald. En daar wringt vaak de schoen. IIS die tegelijk multicenter trials zijn, kunnen alleen maar slagen als er voldoende financiering voorhanden is. Fondsen voor IIS zoals bijvoorbeeld ZonMw verleent, zijn per definitie ontoereikend, omdat een groot deel van de kosten niet wordt gebudgetteerd of vergoed. Een multicenter IIS van 100–200 patiënten kost (zonder medicijnen/placebo's) al gauw één miljoen euro wanneer er professionele monitoring wordt ingezet. En dat terwijl ZonMw-subsidies doorgaans maar drie tot vier ton bedragen, die dan nog gedeeltelijk worden ingetrokken wanneer de rekrutering niet op schema ligt. Een mooi voorbeeld is de LIRIC-trial (ileocecaal resectie versus infliximab voor

beperkte Crohnse ileocolitis). Na acht jaar zijn de resultaten bekend en worden ze voorgesteld in de plenaire sessie van de UEGW 2016 in Wenen. Ondanks het grote belang van deze trial heeft ZonMw een groot deel van de subsidie teruggevorderd omdat de rekrutering te traag verliep. Deze organisatie moet echt kritisch naar haar beleid gaan kijken. Als er nog IIS-onderzoek in Nederland moet plaatsvinden, dienen de kosten realistisch te worden berekend en vergoed, anders is het systeem gedoemd om te falen.

### Conclusie

Het leven van de klinisch onderzoeker is er niet eenvoudiger op geworden. Toenemende eisen en vereisten vergen steeds meer personeel en expertise met als gevolg een explosie van de kosten. IIS blijven de

spreekwoordelijke kers op de taart, maar kunnen enkel en alleen slagen wanneer de subsidiegevers beseffen dat de budgetten drastisch omhoog moeten.

Geert D'Haens, hoogleraar IBD  
AMC Amsterdam



## IBDREAM: meer dan alleen patiëntenregistratie



IBDREAM is een persoonlijk online dossier ontwikkeld voor patiënten met IBD volgens de filosofie van het DREAM-register<sup>1</sup>.

Sinds begin 2016 wordt het IBDREAM-project geïmplementeerd in de IBD-praktijk van vijf Nederlandse ziekenhuizen en worden daarmee real-life data van IBD-patiënten geregistreerd. Het systeem bevat onder andere vragenlijsten, labuitslagen, medicatiegegevens en klinische parameters zoals de Harvey Bradshaw Index (HBI) voor de ziekte van Crohn. Hierdoor kunnen de individuele ziekteactiviteit, bijwerkingen en complicaties van behandelingen optimaal worden gemonitord én is de patiënt in staat om de regie over zijn ziekte te houden. “Dat laatste is één van de kernwaarden van IBDREAM”, aldus Frank Hoentjen, MDL-arts in het Radboudumc.

IBDREAM zal een cohort van 7000 IBD-patiënten uit de vijf deelnemende ziekenhuizen gaan bevatten. Daarnaast wordt gestreefd naar uitbreiding van deze populatie door het toevoegen van nog meer ziekenhuizen. Hoentjen: “Doel van ons initiatief is om door nationale samenwerking van professionals en IBD-patiënten de transparan-

tie van de IBD-zorg over effectiviteit, veiligheid en kosten van farmacologische interventies in Nederland te vergroten en de kwaliteit van de zorg te verbeteren.” Volgens Maurice Russel, MDL-arts in het Medisch Spectrum Twente, biedt dit project ook een uitstekend perspectief voor het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk

onderzoek, zoals gecontroleerde studies of *post-marketing surveillance* van nieuwe biologicals.

### Samenwerking

IBDREAM is als nationaal samenwerkingsproject geïnitieerd vanuit het Radboudumc in Nijmegen, het Onze Lieve Vrouwe

<sup>1</sup>Zie: [www.dream.nl](http://www.dream.nl)

# Vertrouw op Humira®

De enige subcutane anti-TNF bewezen effectief voor zowel de Ziekte van Crohn als colitis ulcerosa als juveniele Crohn<sup>2</sup>

13 geregistreeerde indicaties<sup>2</sup>

De grootste gepubliceerde veiligheidsdatabase van klinische studies wereldwijd voor een anti-TNF<sup>1</sup>

abbvie

Denken in mogelijkheden

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

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

Het IBDREAM-team: Anna Grelack<sup>2</sup>, Frank Hoentjen<sup>1</sup>, Rachel West<sup>1</sup>, Tessa Römken<sup>1</sup>, Jeroen Jansen<sup>1</sup>.

Op de foto ontbreekt Maurice Russel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>MDL-arts; <sup>2</sup>arts-onderzoeker

Gasthuis (OLVG) in Amsterdam, het Medisch Spectrum Twente in Enschede, het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch en het Franciscus Gasthuis & Vlietland in Rotterdam. Met doelmatigheid, transparantie van de IBD-zorg en benchmarking als belangrijke kernbegrippen sluit IBDREAM goed aan bij de aankomende implementatie van IBD-kwaliteitsparameters en -expertisecentra.

“IBDREAM staat voor samenwerken, vergelijken en verbeteren. Dit geldt voor iedereen die betrokken is bij de IBD-zorg: patiënt, behandelend arts, IBD-verpleegkundige en onderzoeksverpleegkundige”, aldus Jeroen Jansen, MDL-arts in het OLVG en Tessa Römken, MDL-arts in het Jeroen Bosch ziekenhuis. Rachel West, werkzaam als MDL-arts in Rotterdam vult aan: “IBDREAM vind ik een heel mooi project, omdat we op deze manier goed naar de kwaliteit van de IBD-zorg kijken. Wat het bijzonder maakt, is dat niet alleen de arts maar ook de patiënt input levert.”

Voor de toekomst is nog een aantal innovaties gepland, zoals koppeling aan het bijwerkingencentrum Lareb en inzagerechten voor huisartsen.

### Patiënt als regisseur

Eén van de eerste patiënten die gebruikmaken van IBDREAM, is Sytske Janssen. “Ik werk zelf als verpleegkundige in de zorg en vind het erg belangrijk dat patiënten meer worden betrokken bij medische beslissingen. In IBDREAM kan ik een notitie maken of een vraag stellen voor het volgende spreekuurbezoek. Dan weet mijn MDL-arts wat ik graag zou willen bespreken.” Sytske vindt het fijn dat zij de activiteit van haar ziekte nauwkeurig in de gaten kan houden: “Het calprotectine wordt bijvoorbeeld



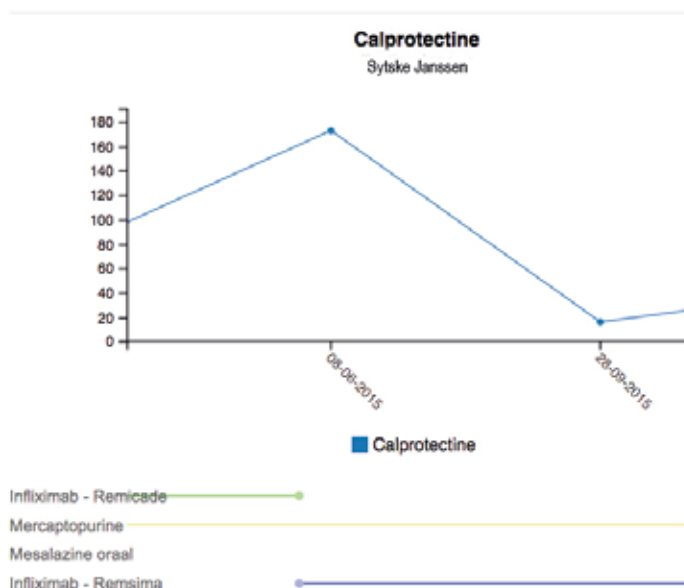
weergegeven in een grafiek, zo kan ik in één oogopslag zien dat de ziekte de afgelopen maanden steeds beter onder controle is.”

IBDREAM wordt door ZonMw ondersteund met een subsidie in het kader van het programma *Goed Gebruik Geneesmiddelen*.

Verder wordt IBDREAM mogelijk gemaakt door AbbVie, Takeda, MSD en Mundipharma.

Nadere informatie kan worden verkregen via [frank.hoentjen@radboudumc.nl](mailto:frank.hoentjen@radboudumc.nl) en [www.IBDream.nl](http://www.IBDream.nl).

## Calprotectine Rapporten



Figuur 1:

Beloop calprotectine gedurende behandeling.

Voor de reductie van recidiverende episodes  
van manifeste hepatische encefalopathie

**VOLLEDIG  
VERGOED\***

\*exclusief eigen risico en op basis  
van lijst 2 voorwaarden



**Thuis zijn  
betekent nog  
niet veilig zijn**



**Xifaxan<sup>®</sup>550**  
Rifaximine- $\alpha$

Langdurige secundaire  
profylaxe bij HE <sup>1,2</sup>

# Patiënten includeren in wetenschappelijke studie

Sinds 2010 ben ik als researchverpleegkundige verbonden aan de MDL-afdeling van het OLVG Amsterdam, waar ik met name betrokken ben bij het IBD-onderzoek. In maart 2016 heb ik de opleiding tot researchverpleegkundige voltooid met een afstudeerscriptie over de vraag hoe het aantal patiënten aan een wetenschappelijke studie zou kunnen toenemen.

## Database

Inmiddels is het aantal studies in het OLVG fors toegenomen, mede doordat ik als researchverpleegkundige artsen nu de procedure rond het includeren van patiënten uit handen kan nemen. Daarnaast heb ik, in samenwerking met één van de MDL-artsen, een database opgezet waarin alle IBD-patiënten worden opgenomen. Daarmee kan ik patiënten selecteren op een bepaald medicijn, complicatie van de ziekte of andere criteria, waardoor sneller duidelijk is of zij een mogelijke kandidaat zijn voor een wetenschappelijke studie.

## Includeren

Het zoeken naar geschikte kandidaten met behulp van de inclusie- en exclusiecriteria gebeurt ook 'gewoon' op de polikliniek. Indien een arts of verpleegkundig specialist een patiënt geschikt acht voor deelname, word ik als researchverpleegkundige ingeschakeld.

Ik neem contact op met de patiënt om de studie te introduceren. Als een afspraak is gemaakt, licht ik de patiënteninformatie toe en beantwoord vragen. Nadat de patiënt een aantal dagen bedenktijd heeft gehad en vervolgens aangeeft in principe te willen meedoen, wordt het toestemmingsformulier getekend, meestal samen met de arts, soms met mij als researchverpleegkundige. Hierna wordt de patiënt gescreend en valt het definitieve besluit over deelname.

## Informereren van patiënten

In de praktijk blijkt het lastig om patiënten te motiveren voor deelname aan een studie. Er wordt soms ook veel van een patiënt gevraagd, zoals het ondergaan van een coloscopie bij aanvang van de studie en/of vaak naar het ziekenhuis moeten komen voor bloedafnames of andere interventies. Goede en duidelijke informatie blijkt dan cruciaal. Als een patiënt, gespreid over de tijd – soms nog even nabellen – goed is ingelicht, is de kans groter dat hij gemotiveerd is én blijft. Er moet duidelijk worden verteld wat de patiënt kan verwachten, zo voorkom je dat de patiënt bij het lezen van de patiënteninformatie schrikt en afziet van deelname. Indien de eigen arts het gesprek voert om een patiënt te includeren, blijkt dat een patiënt eerder meedoet aan de studie.

## Intensieve begeleiding

Niet alle wetenschappelijke studies zijn intensief. Soms wordt bijvoorbeeld alleen verzocht vragen te beantwoorden over de kwaliteit van leven. Bij ingewikkelde studies, zoals een medicijnstudie, is mijn ervaring dat het moet klikken met degene die de studie begeleidt, tegenwoordig vaak de researchverpleegkundige. Met regelmatige contactmomenten voor bloedafname en het toedienen van medicijnen wordt de patiënt intensief begeleid en in de gaten gehouden. Dat geeft vertrouwen en scheidt een band. Dankzij

de researchverpleegkundige die arts én patiënt ondersteunt, blijft alles in één hand. Intensieve begeleiding leidt zo tot het compleet verzamelen van alle data, en dus: wetenschappelijk relevante uitkomsten.

## Tips & Trics

Voor MDL-artsen, PA's en verpleegkundig specialisten is het handig als zij bij hun werk in de polikliniek beschikken over zakkaartjes waarin alfabetisch de lopende wetenschappelijke studies staan vermeld, eventueel aangevuld met een maandelijks elektronische update (nieuwsbrief). In het OLVG werken we hier al mee en dat bevalt goed. Ook een training *motiverende gespreksvoering* verdient beslist aanbeveling.

*Toos Schakel*, researchverpleegkundige MDL-afdeling, OLVG Amsterdam

## Mooi vak

*Toos Schakel:*  
"Een patiënte die meedeed aan een intensieve studie, had grote moeite haar afspraken na te komen. Regelmatig belde ik haar met de vraag waar ze bleef. Die volharding werd beloond: uiteindelijk heeft ze de studie met succes doorlopen. Bij afsluiting werd ik overladen met bloemen en bedankte ze mij voor de prettige begeleiding. Patiënt tevreden, studie voltooid en voor mij: een ervaring die ik niet meer vergeet!"





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

## Entyvio: werkt darmselectief<sup>2</sup>

- ⬡ Bereikt klinische remissie op week 6 en 52 bij UC en CD patiënten<sup>2,3,4</sup>
- ⬡ Geen systemische immunosuppressie vastgesteld<sup>2</sup>
- ⬡ Voor zowel anti-TNFα naïeve als anti-TNFα gefaalde patiënten<sup>2</sup>

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](http://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**<sup>®</sup>  
vedolizumab



CONSTELLA-DILEMMA:

## Herhaling startprocedure onwenselijk

Op 1 september 2015 werd de voorwaardelijke vergoeding van linaclotide (Constella®) voor patiënten met constipatie-PDS een feit. Alleen MDL-artsen mogen het middel voorschrijven, op voorwaarde dat de patiënt: a) een jaar lang door de huisarts voor PDS-C is behandeld volgens de NHG-standaard; b) voldoet aan de Rome III-criteria, en c) ten minste 300 punten scoort op de Symptom Severity Score (SSS). Linaclotide mag dan, met vergoeding, voor een maand worden voorgeschreven. Wanneer de SSS na die maand met ten minste 50 punten daalt, wordt het middel voor het komende jaar eveneens vergoed.

De apotheek controleert deze voorwaarden aan de hand van een door de MDL-arts ingevuld machtigingsformulier. De machtiging is samen met het scoringsformulier beschikbaar op [www.constella.nl](http://www.constella.nl).

### Nieuw recept

Na 1 september 2016 zullen de eerste patiënten die een jaar geleden de behandeling met linaclotide startten, een nieuw recept nodig hebben. De vraag wordt daarom actueel of wij als MDL-artsen weer de hele procedure moeten doorlopen van intake, scoring van de SSS en proefbehandeling van een maand voordat de patiënt de behandeling vergoed krijgt.

Het lijkt enorm omslachtig en onnodig kostbaar wanneer de PDS-C patiënt ieder jaar weer naar de MDL-poli moet worden verwezen, alleen om een recept op te halen. Maar helaas moeten we constateren dat de ambtelijke regels voor geneesmiddelenvergoeding niet altijd uitblinken door efficiency en pragmatisme.

### Dilemma

Linaclotide wordt, zo begrijpen wij, goed

ontvangen. MDL-artsen maken er steeds meer gebruik van en de patiëntenvereniging PDSB is verheugd dat het middel nu met vergoeding beschikbaar is gekomen.

De Farmacotherapiecommissie (FTC) zal in de komende periode samen met producent Allergan in overleg treden met de huisartsen (NHG), het Zorginstituut en de PDSB. Onze insteek zal zijn dat, wanneer de PDS-C-patiënt eenmaal 'geslaagd is voor zijn therapeutisch examen' de prescriptie door de huisarts kan worden gecontinueerd. Of deze oplossing een haalbare kaart is, zal moeten blijken. De FTC zal in ieder geval haar best doen om een irrationele, zinloze en kostenopdrijvende handeling te voorkomen.

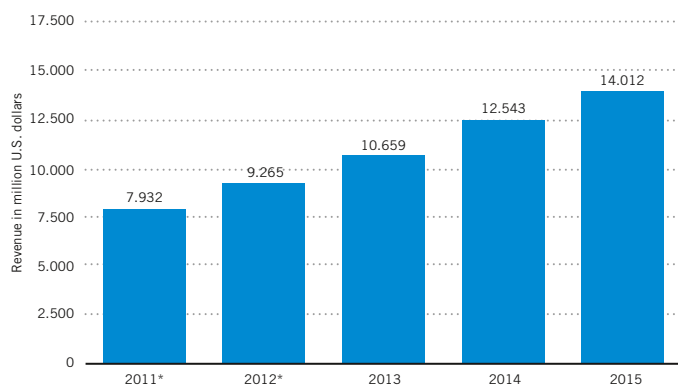
Marten Otten

Voorzitter Farmacotherapiecommissie

## NIEUWS

### Ook biosimilar voor Humira?

In de Verenigde Staten heeft de Arthritis Advisory Committee van de FDA unaniem vastgesteld dat de *biosimilar*-versie van adalimumab (Humira, AbbVie) zó gelijkwaardig is aan het *originator*-product dat het voor gebruik als anti-TNF-middel kan worden goedgekeurd. Het



Tabel 1. Omzet Humira wereldwijd (bron: Reuters, 12 juli 2016).

product van Amgen (ABP 501) is onderzocht op werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met reuma en psoriasis. De conclusie van de commissie loopt synchroon aan een eerder gepubliceerde *review* van wetenschappers van de FDA. Hoewel de FDA niet verplicht is het advies op te volgen, wordt dat eigenlijk altijd wel gedaan.

AbbVie probeert het *me-too*-product van Amgen te blokkeren met de claim dat het patent van 's werelds best verkochte geneesmiddel (14 miljard dollar) zeker nog tot 2022 loopt.

De adviescommissie concludeerde ook, dat de resultaten bij reuma en psoriasis zo goed zijn dat het (net als bij infliximab) ook goedgekeurd kan worden voor andere ziektes als Crohn en Colitis Ulcerosa.

Analisten verwachten dat de biosimilar ruim voor 2022 beschikbaar zal komen en schatten dat in 2019 de omzet van Humira 18% gedaald zal zijn.

Marten Otten

# Budenofalk® 9mg Granulaat

Met citroensmaak



- ✓ Budenofalk® 9mg Granulaat, hoogste single unit dose bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Crohn waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan.<sup>1</sup>
- ✓ Budenofalk® de enige budesonide geregistreerd voor de behandeling van collagene colitis.<sup>1</sup>

- ✓ Budenofalk® 9mg Granulaat, één sachet per dag heeft mogelijk een positief effect op de therapietrouw.<sup>3</sup>
- ✓ De unieke verpakking verkleint de kans op substitutie.
- ✓ Budenofalk® 9mg Granulaat heeft een aangename citroensmaak!



## Het resultaat van steeds beter willen worden



## Eluxadoline voorgedragen voor toelating Europese markt

Het nieuwe middel voor PDS-patiënten met diarree, eluxadoline (in VS: Truberzi®) is door de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA in Londen voorgedragen voor toelating op de Europese markt. In Amerika had de FDA het middel reeds in mei 2015 goedgekeurd.

### Werkingsmechanisme

Opiïde receptoren ( $\mu$ -,  $\delta$ - en  $\kappa$ -) spelen een belangrijke rol bij de regulatie van motiliteit, secretie en viscerale sensibiliteit. Het werkingsmechanisme van de agonisten is complex door diverse subtypes en verschillende locaties (centraal/perifeer). Geneesmiddelen van dit type worden meestal ontworpen om de receptoren in hun neuro-neuronale en neuro-effectortransmissie te blokkeren. Vooral het remmende effect van de  $\mu$ -opiïdereceptor op gastro-intestinale motiliteit en secretie is goed bekend.

De agonisten van  $\delta$ -receptoren remmen de circulaire spierlaag van de darm. Daarentegen doen  $\delta$ -antagonisten het inhiberend effect van de  $\mu$ -receptor teniet en verhogen het effect van  $\mu$ -gerelateerde centrale analgesie. Eluxadoline werkt perifeer als  $\mu$ -receptoragonist en  $\delta$ -receptorantagonist. Het heeft ook een gering agonistisch effect op de  $\kappa$ -receptor. Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat de werking bestaat uit vermindering van de viscerale hypersensitiviteit zonder dat de darmmotiliteit verstoord wordt. Deze combinatie zorgt

voor reductie van motiliteit en secretie en tegelijkertijd versterking van zowel de centrale als perifere analgesie.

### Klinische resultaten

In de *NEJM* (2016;374:242) staan de resultaten van onderzoek bij 2427 IBS-D patiënten met 75 en 100 mg eluxadoline ten opzichte van placebo. De CHMP baseert haar advies op deze studie. Als primair eindpunt werd gedefinieerd verbetering van zowel pijn als diarree voor meer dan 50% van de dagen in 12 of 26 weken. Met het 100 mg-tablet werd dit eindpunt na 26 weken bij 29,6% van de patiënten significant bereikt ten opzichte van 16,2% voor placebo.

### Nederlandse markt?

Vermoedelijk zullen we nog wel even moeten wachten voordat eluxadoline ook in Nederland beschikbaar is. Daarna komt dan nog het altijd uitermate moeizame traject van het toekennen van een vergoeding door het Zorginstituut Nederland (ZIN). Gezien onze ervaringen met het vergoedingstraject voor linaclotide (Constella®) voorzien wij weer langdurige en stevige onderhandelingen met de autoriteiten. Laten we hopen dat het Constella-precedent in ons voordeel zal werken ten faveure van een grote groep patiënten bij wie de behandeling in de praktijk vaak nog erg lastig is.

Marten Otten

## Leerstoel IBD voor Gerd Bouma

Op 30 juni jongstleden sprak Gerd Bouma zijn oratie *De kunst van het verwonderen* uit. Hiermee aanvaardde hij de leerstoel 'maag-, darm- en leverziekten, in het bijzonder inflammatoire darmaandoeningen' aan het VUmc.

Bouma schetste de voortgang die de afgelopen decennia op het gebied van chronische ontstekingsziekten van de darm is geboekt. Toch noemde hij met name de dunne darm een nog grotendeels onontgonnen gebied.

Dankzij nieuwe beeldvormingstechnieken en ontwikkelingen in de moleculaire biologie kunnen de (dunne) darm en de cellulaire compositie van de darmwand inmiddels steeds gedetailleerder in kaart worden gebracht. Daardoor ontvouwt zich de laatste jaren een steeds breder palet van vaak zeldzame dunnedarmziekten.

De leerstoel beoogt door wetenschappelijk onderzoek meer inzicht te krijgen in deze ziekten en de diagnostiek en behandeling ervan te verbeteren. Voor deze zeldzame aandoeningen noemde Bouma cen-

tralisatie van zorg belangrijk. Speciale aandacht zal er zijn voor de complexe relatie tussen voeding, het microbioom en inflammatie.

Bouma zal zich ook intensief blijven bezighouden met auto-immunhepatitis. Naar deze vrij zeldzame ziekte is de afgelopen vijftig jaar nauwelijks onderzoek verricht. Dankzij de Nederlandse Werkgroep Auto-immun Hepatitis, die hij in 2008 samen met collega

Karin van Nieuwkerk startte en waarin meer dan dertig ziekenhuizen samenwerken, is het grootste patiëntencohort ter wereld opgebouwd. De komende jaren zal het focus, naast onderzoek naar de pathogenese, zich richten op studies om de behandeling te optimaliseren en het chronisch steroïdgebruik te verminderen.

De volledige tekst van de oratie kunt u vinden op: [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA).





Op 1 juni 2016 heeft de afdeling Maag-darm-leverziekten van het Universitair Medisch Centrum Groningen afscheid genomen van professor Jan H. Kleibeuker.

# Inspirator op vele fronten

**E**en afscheid gaat meestal gepaard met veel speeches en voordrachten. Maar Jan Kleibeuker is nooit een man van veel woorden geweest. Hij besloot zijn bestaan als hoogleraar en afdelingshoofd van het UMCG dan ook geheel in stijl: een goed diner met de staf en een prachtig samenzijn met de mensen die Jan in zijn werkzame leven het meest na hebben gestaan.



Jan Kleibeuker is een MDL-arts van het eerste uur, 'toen alle MDL-artsen in Nederland nog rond één tafel konden zitten'. Hij was hoogleraar aan de Rijksuniversiteit Groningen sinds 1995, hoofd van de MDL-afdeling sinds 2004, plaatsvervangend opleider van 1994 tot 2003 en daarna opleider tot voorjaar 2015.

Jan was lid van het bestuur van de NVGE en van de NVMDL, en lid van het Concilium MDL, waarvan twee jaar als voorzitter. Verder was hij lid van de Wetenschappelijke Raad voor de Kankerbestrijding van het KWF, lid van de redactie van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en van de *editorial board* van *Gut*.

Jan is (co)auteur van 273 wetenschappelijke publicaties en begeleidde 29 promovendi. Maar deze feitelijke opsomming doet te weinig recht aan de persoon Jan Kleibeuker. Jan heeft de vele rollen in zijn leven steeds op het allerhoogste niveau uitgeoefend en daarbij de mensen om hem heen geraakt en levenslang beïnvloed.

*Jan als clinicus.* Jan heeft een enorme kennis van de MDL in de volle breedte en werkt bijzonder nauwgezet en consequent. De patiëntenzorg gaat altijd voor alles en elke individuele patiënt krijgt de volle aandacht. In deze rol was hij dan ook een voorbeeld voor iedereen.

*Jan als opleider.* 34 MDL-artsen zijn opgeleid volgens de school Kleibeuker. Op de stafgang van de afdeling MDL in het UMCG hangen hun portretten nu in de 'Kleibeuker Hall of Fame'.

*Jan als onderzoeker.* Zijn onderzoeksveld bestreek een breed palet aan onderwerpen,

maar zijn hart lag het meest bij het onderzoek naar de pathogenese en preventie van colorectaal carcinoom, waarvoor hij in 2014 de Frieda den Hartog Jager-penning ontving.

*Jan als mentor.* Jans rustige en integere manier van leiding geven en begeleiden en zijn onvoorwaardelijke steun en vertrouwen in mensen hebben ervoor gezorgd dat velen de ruimte hebben gekregen om zich te ontplooien en door te groeien in hun vak.

En last but not least: *Jan als hoofd van de afdeling.* Parallel aan de algemene ontwikkeling van het vakgebied MDL is de afdeling MDL-ziekten onder zijn leiding hard gegroeid: meer staf, meer patiënten, meer complexe pathologie, meer bedden, meer geavanceerde scopieën, meer transplantaties, meer research, meer assistenten in opleiding, meer onderwijs et cetera. Dankzij Jans geheel persoonlijke wijze van leiding geven, wars van managementtaal, is deze groei bewerkstelligd met behoud van kwaliteit en meer.

Jan Kleibeuker laat een prachtig bloeiende afdeling achter, met een hoog niveau op alle fronten en uitstekende onderlinge verstandhoudingen.

Jan heeft nog geen afscheid genomen van het MDL-vak: twee dagen per week gaat hij aan de slag bij het Ommelander Ziekenhuis Groningen.

*Jan Jacob Koornstra en Rinse Weersma*  
UMC Groningen

# Verbetering van visualisatie, bediening, snelheid en efficiency tijdens coloscopie<sup>1-5</sup>

## ENDOCUFF VISION<sup>®</sup>

*"Use of ENDOCUFF VISION<sup>®</sup> improved overall performance by making colonoscopy a quicker (CIT) and more efficient (MAP/ADR) procedure"<sup>5</sup>*



NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.  
ENDOCUFF VISION is een geregistreerd handelsmerk van Arc Medical Design Limited.

1. Biecker et al. J Clin Gastroenterol 2015;49:413-8
2. Tsiamoulos et al. UEGJ October 2014 vol. 2 no. 1 suppl A495
3. Tsiamoulos et al. GUT 2014;63:A152-A153
4. Konda et al. Gastrointest Endosc 2015;81:1123-29
5. Tsiamoulos et al. Gastrointest Endosc 2015;81(55)AB209



**NORGINE**

Partner for a healthy life

# POINTER-trial: directe versus uitgestelde drainage van geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis



## Achtergrond

Geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis heeft ondanks de verbeterde behandeling nog steeds een mortaliteit van 15–20% [1, 2].

De huidige standaardbehandeling van geïnfecteerde necrose is de *step-up approach*: radiologische of endoscopische katheterdrainage, zo nodig gevolgd door necrosectomie [3]. Drainage wordt hierbij zo lang mogelijk uitgesteld, bij voorkeur totdat er sprake is van afgekapselde necrose.

Echter, voor katheterdrainage is afwachten tot volledige afkapseling technisch niet strikt noodzakelijk. Mogelijk voorkomt drainage van geïnfecteerde necrose in een vroeg stadium van de ziekte verdere klinische achteruitgang en leidt dit tot minder complicaties en sneller herstel. Uitgestelde drainage daarentegen is technisch eenvoudiger, biedt kans op genezing met alleen antibiotica en verhoogt de kans dat transgastrische benadering mogelijk is.

## POINTER-trial

In juli 2015 is de Pancreatitis Werkgroep Nederland (PWN) gestart met de POINTER-trial: *postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis* [ISRCTN33682933]. Hierin wordt directe drainage vergeleken met de huidige uitgestelde drainage-strategie bij patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. In totaal zullen 104 patiënten worden gerandomiseerd in 25 centra. Het primaire eindpunt van de studie is de Comprehensive Complication Index [4, 5].

## Vroege diagnose geïnfecteerde necrose

Om vroeg tot drainage te kunnen overgaan, is een vroegtijdige diagnose van geïnfecteerde necrose essentieel. De diagnose kan op drie manieren worden gesteld:

1. gasconfiguraties in de peripancreatische collectie/necrose op CT;
2. positieve citogram/kweek van een percutane fijne-naaldaspiratie (FNA) van de collectie;
3. klinische tekenen van infectie<sup>1</sup>.

In de eerste 14 dagen na start van de ziekte zijn klinische tekenen onvoldoende betrouwbaar voor differentiatie tussen het systemische-inflammatoire-responsyndroom en sepsis en zijn daarom hetzij gasconfiguraties dan wel positieve FNA een vereiste voor de diagnose. Na 14 dagen is de diagnose geïnfecteerde necrose met 90–95% accuratesse te stellen op klinische tekenen van infectie.

## Aanmelden

Meld s.v.p. alle acute pancreatitis-patiënten direct aan bij de PWN, deze is 24/7 bereikbaar op (088) 3207052. Meer informatie kunt u vinden op [www.pancreatitis.nl](http://www.pancreatitis.nl).



Namens de Pancreatitis Werkgroep Nederland,

Sven van Dijk, arts-onderzoeker

Janneke van Grinsven, arts-onderzoeker

Hjalmar van Santvoort, hoofdonderzoeker

Marc Besselink, hoofdonderzoeker

De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 3-2016.

<sup>1</sup>2 van 3 inflammatieparameters (leukocyten, CRP, koorts) verhoogd OF persistentend of nieuw orgaanfalen bij patiënten op de Intensive Care.

### 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. **Farmacologische vorm** Filmomhulde tablet. **Indicaties** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®. Gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** *Clostridium difficile* geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine behandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. 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 lymfestelselaandoeningen:** Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immunisysteemstoornissen:** **Niet bekend:** Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amnesie, convulsie, aandachtsstoornissen, hypo-esthesie, geheugen vermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opvliegers. **Zelden:** Hypertensie, hypotensie. **Niet bekend:** Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumstoornissen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. **Zelden:** Chronische obstructieve longziekte. **Maagarmstelsel-aandoeningen:** Vaak: Bovenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bleeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en gaaandoeningen:** **Niet bekend:** Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletstelsel- en bindweefselstoornissen:** Vaak: Spierspasmus, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:** Vaak: Oedeem perifeer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthenie. **Onderzoeken:** **Niet bekend:** Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letzels, 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 zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.  
NL/XIF5/0616/0042 · juli 2016 · XIF1069



## MDL TRANSFERS

### Westen

Bart Opsteeg (Nijmegen) start 1 oktober in Gouda, als 6<sup>de</sup> MDL arts, met extra interesse voor ERCPs. Frank Vlegaar, Afdelingshoofd a.i. UMCU, zoekt minimaal 2 fte voor hepatologie/oncologie en IBD, ze mogen doorgroeien naar 11–12 stafleden.

Michelle Sikkens (LUMC) is sinds januari werkzaam in het Westfries Gasthuis te Hoorn als algemeen MDL-arts. Sebastiaan Balkema (AMC) is ook al sinds januari werkzaam in Hoorn, zijn aandachtsgebied is oncologie en ERCP. Vanaf 1 oktober 2016 zal Frans te Braake (EMC) het team versterken als 9<sup>de</sup> MDL-arts. Kortom, Hoorn groeit snel door tot een veelzijdige MDL-afdeling.

### Oosten

Johan Tielen (Nijmegen/Gouda) is terug in het oosten, hij werkt sinds juli 2016 in het Slingeland Ziekenhuis te Doetinchem. De fusie tussen Winterswijk en Doetinchem gaat verder, er worden nog 2 MDL-artsen gezocht. Fia Voogd (Radboudumc) zal per 1 september aan de slag gaan in het Radboudumc met als aandachtsgebied *advanced* endoscopie. De interventiestootkracht van het Radboud neemt snel toe.

### Noorden

Rinse Weersma is sinds juni 2016 het nieuwe afdelingshoofd van de MDL in het UMCG. Na meer dan 35 jaar heeft Jan Kleibeuker afscheid genomen van het UMCG, hij zal per september voor 0,4 fte als pre-pensionado (1952) gaan werken in het Ommelander Ziekenhuis Groningen. Ids Klompmaker wordt 65 in 2017, er zijn zeker 3 MDL-artsen nodig in Assen. David Janik is van OZG Delfzijl vertrokken naar Treant/Bethesda in Hoozeveeën als 3<sup>de</sup> MDL-arts, zijn aandachtsgebieden: interventiescopieën, IBD, coeliakie. De problemen in Oost-Groningen nemen toe.

In Sneek werkt Anke Marije Zonneveld samen met collegae Verkuijl als pensionado hard door om de MDL zo goed mogelijk vorm te geven, helaas heeft een kandidate zich op het laatste moment terug getrokken en zoeken zij met spoed 2 MDL-artsen. Pensionado's met interesse om hen enkele dagen per week kunnen helpen overbruggen kunnen altijd contact opnemen. Voor sollicitanten staat de oranjekoek klaar als zij een dagje meelopen.

Rinze ter Steege (UMCG) zal op 1 september beginnen in het Martini Ziekenhuis, als 7<sup>de</sup> MDL-arts met als differentiatie IBD. Rina Bijlsma (UMCG) zal hem in januari volgen, met speciale aandacht voor digestieve oncologie.

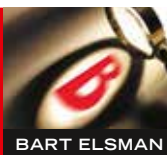
### Zuiden

Jan Jansen, net 68 jaar, heeft nu in het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond hulp van een Roemeense collega, Luliana Radu (Cluj-Napoca) en een Spaanse collega, Francisco Mendoza Olivaris (Sevilla). Beiden volgen zeer intensief cursussen Nederlands. Ook hier zijn 2 extra vacatures, samenwerking met Eindhoven lonkt. Jan blijft een rots in de branding.

### Algemeen

Het aantal MDL-artsen in Nederland is (op 1 september 2016) 481, onder hen 8 niet-leden van de NVMDL en 21 pensionado's. Er zijn 241 AIOS geregistreerd bij de NVMDL. Er zijn op dit moment veel mutaties in opleidingsschema's, met verlengingen en kortingen, waardoor het lastig is de precieze aantallen aan te geven van mensen die in 2017 beschikbaar zijn voor de markt. Het moge duidelijk zijn dat het MDL-tekort voortduurt. In Groningen, Friesland en Drenthe zijn zeker 10 extra MDL-artsen nodig.

## COLUMN



BART ELSMAN

## WACHTTIJDEN

“Gaarne coloscopie. Mw is verwezen naar MDL .xUMC ivm anemie 4,8.

Gastroscopie wordt in xUMC gedaan, de coloscopie kon pas eind september. Mw vond dit te lang duren, te spannend (zie ook VG mammaca), iom MDL arts xUMC daarom nu dit onderzoek in uw kliniek waarvoor dank.”

*Het betrof een verwijzing naar een diagnostisch centrum voor een 58-jarige vrouw, die eerder in juli door de huisarts verwezen was naar xUMC. Ze bleek een rechtszijdig coloncarcinoom te hebben. Dit voorbeeld is niet uniek. Ik heb meerdere vergelijkbare gevallen gezien, ook, net als hier, van patiënten die al in een ziekenhuis bekend waren.*

*Gelukkig zijn er inmiddels vele diagnostische endoscopiecentra, vaak bemand door bejaarde dokters en iets jongere ervaren verpleegkundigen, die kiezen voor aantrekkelijke werktijden en geen dienst meer willen doen. Ze zijn in staat het onderzoek te doen na een zeer korte wachttijd. Als je er als patiënt wilt komen, moet je niet al te gammel (ASA1 of 2) zijn en geen hoge BMI hebben.*

*Als je microscopisch bloedverlies hebt bij bevolkingsonderzoek, word je binnen twee weken geholpen, ook in een ziekenhuis, door gecertificeerde endoscopisten. Heb je de pech macroscopisch bloedverlies te hebben, dan kan de wachttijd in de ziekenhuizen oplopen tot een paar maanden.*

*Het wordt hoog tijd, dat we als MDL-beroepsgroep de wachttijden in kaart brengen en publiceren. En er dan iets aan doen natuurlijk. Allereerst moet een ziekenhuis met lange wachttijd voor de reguliere indicaties onmiddellijk worden geschrapt als centrum voor BVO.*

# We doen alles op MDL-gebied

**J**an Kamphuis en Martijn ter Borg, twee van de acht MDL-artsen van het Máxima Medisch Centrum (MMC) hebben het over een “uitgebreid divers patiënten-aanbod” en een “enerverende werkomgeving met veel uitdagingen”. Ze benadrukken hun “uitgebreide samenwerking met andere specialisten in het eigen ziekenhuis en daarbuiten”. Ze hebben het liever niet over de relatief lange wachttijden, ook bij het bevolkingsonderzoek. Zoals eigenlijk overal in ons land ontbreekt het ook hen aan voldoende menskracht. “Alleen het midden en het westen van ons land kent voldoende MDL-capaciteit.”

Het Máxima Medisch Centrum (MMC) is in 2002 ontstaan uit een fusie tussen het Diaconessenhuis uit Eindhoven en het Sint Joseph Ziekenhuis uit Veldhoven. Het ziekenhuis is gevestigd op twee locaties: hartje Eindhoven en aan de rand van Veldhoven. Eindhoven is dé locatie voor poliklinieken, planbare zorg, dagbehandeling en zorgcentra, zoals het scopiecentrum voor bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Veldhoven is dé locatie voor poliklinieken, complexe operaties, intensive care en spoedeisende hulp.

Met twee locaties is goed te leven, zeggen Kamphuis en Ter Borg. Het vergt misschien wat meer planning, want je moet wel proberen alle activiteiten van een bepaalde dag op

één locatie te plannen. Overleg tussen beide locaties gaat via videoverbinding. Beide locaties liggen zo'n 10 km van elkaar, “een halfuurtje fietsen”.

De acht MDL-artsen van het MMC worden bijgestaan door zes MDL verpleegkundigen (van wie vier op de poli), twee verpleegkundig endoscopisten en één physician assistant. Kamphuis spreekt van “een breed spectrum; goed beschouwd doen we alles op het gebied van MDL. Wij zijn een gecertificeerd darmkankerscreeningscentrum en een landelijk erkend hepatitisbehandelcentrum. We zijn gespecialiseerd in complexe pancreas- en galwegproblematiek en *advanced endoscopy*: ERCP's, echo-endografie en endoscopische transmurale drainages, behandeling van Zenkerdivertikels en het verwijderen van grote darmpoliepen via EMR en ESD. Verder hebben we een regiofunctie voor manometrie en pH-metrie. We zijn het grootste ziekenhuis van Zuidoost-Brabant voor coloncarcinoom.” Hoewel geen opleidingsziekenhuis voor MDL, wordt wetenschappelijk onderzoek gedaan op het gebied van darmpoliepen met kleine kankers (T1-tumoren) en onderzoek naar medicatie voor de ziekte

van Crohn en colitis ulcerosa (drug monitoring). “We hebben twee promovendi die onderzoek doen in samenwerking met het MUMC. We zouden best een opleidingsziekenhuis willen zijn, maar omdat het totaal aantal opleidingsplaatsen niet zal worden uitgebreid, zit dat er voorlopig niet in.” De regio telt vier ziekenhuizen. Naast het MMC is er het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, het St. Anna Ziekenhuis in Geldrop en het Elkerliek Ziekenhuis in Helmond. “Best bijzonder”, legt Ter Borg uit. “We werken over en weer samen, waardoor er allerlei dwarsverbanden bestaan. Met het Catharina Ziekenhuis wisselen we gespecialiseerde behandelingen uit: leverchirurgie doen wij en pancreas-, slokdarm-maag- en complexe rectumchirurgie gaat naar het Catharina Ziekenhuis. In de diensten werken we samen met de twee MDL-artsen van het St. Anna Ziekenhuis.” Of deze dwarsverbanden over een jaar nog bestaan, valt te bezien. De twee jaar geleden getekende *Letter of Intent* tussen het Catharina en het St. Anna over een intensieve samenwerking, mondt waarschijnlijk nog dit jaar uit in een fusie tussen beide ziekenhuizen.

*Van boven naar beneden van links naar rechts:*

Erik Buster<sup>1</sup>, Jan Kamphuis<sup>1</sup>, Monique Koole<sup>2</sup>, Aniek Haffmans<sup>3</sup>, Martijn Ter Borg<sup>1</sup>, Paul Boekema<sup>1</sup>, Marie-Louise Verhulst<sup>1</sup>, Marieke Bogaerts<sup>4</sup>, Wil Adriaans<sup>4</sup>, Lieke van Breugel<sup>4</sup>, Judith van de Wijdeven<sup>2</sup>, Jan Salemans<sup>1</sup>, Hans van Wijk<sup>1</sup>, Jan Willem Straathof<sup>1</sup>.  
*Niet op deze foto:* Tineke van Dijk<sup>4</sup> en Hao Ran Cheng<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>MDL-arts; <sup>2</sup>verpleegkundig endoscopist; <sup>3</sup>physician assistent MDL; <sup>4</sup>MDL-verpleegkundige; <sup>5</sup>arts-assistent/onderzoeker MDL.

