

STAND VAN ZAKEN **114** / MDL-TRANSFERS **114**
DARMKANKERSCREENING **116** / KINDER-IBD **117**
INTERVIEW **119–121** / NVMDL I.O. **123** / ONTIJZERING **125**
GENERIEKE PPI'S **127–129** / THEMA: DE LEVER **130–139**
CASUÏSTIEK **142–143** / PROEFSCHRIFTEN **145–149**
DE AFDELING **151**



MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 19 / NUMMER 4 / DECEMBER 2013



**NATIONAAL PROGRAMMA BIBHEP VOOR
SUBSTANTIËLE GEZONDHEIDSWINST**

Hirsch alternatief

Recent kregen alle VUmc-wetenschappers het verzoek hun Hirsch-index aan te leveren. Op ons intranet ontspon zich een interessante discussie of en waarom dit moest.

Hirsch definieerde zijn H-index als volgt: *Een wetenschappelijk onderzoeker heeft index **h** als **h** van zijn of haar in totaal **N** publicaties ten minste **h** maal zijn geciteerd in andere publicaties, en de andere (**N-h**) publicaties niet meer dan **h** maal zijn geciteerd.*

De Hirsch-index kan voor allerlei vakken enorm uiteenlopen, ook binnen en tussen onze divisies. Soms hoor je dat critici van de H-index vooral zijn te vinden onder hen voor wie de H-index slecht uitpakt.

Nu heb ik een aardige H-index; in 2014 haalt ie de 50 wel. Maar mijn H-index is te boetsen. Bij een recente redactievergadering in Berlijn bleek dat de citatie-index oftewel impactfactor van het tijdschrift sterk verbeterde door aandacht voor richtlijnen. Het tijdschrift wil zijn impactfactor van rond de 6 behouden: richtlijnen die veel worden geciteerd in de eerste twee tot vier jaar na verschijnen worden na vijf jaar standaard herzien en weer gepubliceerd.

De kunst is dan om in veel richtlijncommissies te zitten. De editor van dit richtlijnbeleid en 'standaardauteur' bij veel richtlijnen heeft zo een snelgroeïende H-index. Ik zit gelukkig ook in zo'n commissie, onder andere over de diagnostiek van de dunne darm. Ik mag aannemen dat één keer op en neer naar Boedapest eind november mij een extra citatie zal opleveren van 60, zeker 50 de komende vier jaar.

Klopt onze publicatiemores?

Hoe werkt zo'n *editorial board*? Zo'n twintig ter zake kundige auteurs wordt gevraagd om een bijdrage. Veel *leading authors* schrijven in. Sommigen zijn actief en gedreven, daarnaast heb je een hofhouding die graag meedoet, wacht op een derde of vierde versie, niet veel kritiek heeft en graag zijn/haar naam bij het artikel ziet. Zo verwordt de H-index. Ik heb meer voorbeelden, maar die zal ik u besparen. Er zijn wetenschappers die tien keer worden geciteerd op een onderwerp waarover duizend artikelen per jaar verschijnen. Er zijn er ook die tien keer worden geciteerd, met maar tien artikelen op dat gebied per jaar. Er zijn ook onderzoekers die voor een grote doorbraak hebben gezorgd bij een ziektebeeld waarover hooguit vijf artikelen per jaar verschijnen, en die de klinische praktijk volledig hebben veranderd.

Alternatieve H-index

Moeten we de H-index dan maar in de afvallemmer stoppen? Dat is niet nodig, hij geeft hulp. Ook binnen onze universiteit zijn er mensen die het 'gevit' op de H-index stoort.

Beter is het een alternatieve H-index te ontwikkelen. We zouden hem kunnen verminderen met 5 voor elke tien jaar die je ouder bent dan dertig. En wat vindt u van een correctie voor het aantal auteurs bij een artikel? Een *genome wide*-artikel waaraan ik deelnam, is 240 keer geciteerd. Het aantal auteurs was 35...

We kennen allemaal wetenschappers die géén groot aantal publicaties hebben, maar wel in bladen met heel hoog aanzien publiceren. Deze collegae hebben, ondanks hun diepgang, een tegenvallende H-index. Natuurlijk moeten onze raad van bestuur en onze onderzoekscholen zich niet blindstaren op de H-index. Natuurlijk moeten ze (ook) *papers* tellen en tijdschriften beoordelen.

De huidige H-index is leuk, je mag er trots op zijn als je hoog scoort, maar vraag jezelf wel af of je dit geheel op eigen kracht hebt gedaan. Heb je het misschien (mede) te danken aan een grote lokale onderzoeksgroep, voorzitterschap van een landelijke orgaanwerkgroep, oudere leeftijd, een netwerk? Of... ben je slim aan het meeliften?

Chris Mulder

TRANSFERS

Noorden en Oosten

Leeuwarden zoekt naar mensen. Rina Bijlsma, klaar in april 2014, blijft in het UMCG ter versterking van de hepatologie. De hepatologie in Groningen komt langzamerhand op volle stoom.

Hedwig van der Sluis (UMCG), klaar per 1 mei, start spoedig daarna in de Isala Klinieken te Zwolle. Apeldoorn lijkt volledig uit het slop (zie *De Afdeling*, p. 151) en is zeer actief in de uitbreiding. In het Rijnstate gaat Jan Sindram (ex-Alkmaar, Zwolle en Hoogeveen) per 1 januari 2014 met pensioen.

Lees verder op pagina 141.

U kunt MAGMA 4-2013 met bijlagen te allen tijde raadplegen via www.mdl.nl/MAGMA.

COLOFON MAGMA IS EEN UITGAVE VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN. HET MAGAZINE WORDT GRATIS TOEGEZONDEN AAN NEDERLANDSE MDL-ARTSEN EN ANDERE MDL-GEÏNTERESSEERDE SPECIALISTEN; MEDISCHE BIBLIOTHEKEN EN BESTUREN VAN PATIËNTENORGANISATIES. MAGMA VERSCHIJNT VIER KEER PER JAAR **OPLAGE** 2675 EXEMPLAREN **REDACTIE** HENK VAN BUUREN MICHEL VAN HAASSTERT WIM HAMEETEMAN MARLOES VAN IERLAND-VAN LEEUWEN MICHIEL LEDEBOER CHRIS MULDER MARCO MUNDT MARTEN OTTEN **EINDREDACTIE** VAN LUYKEN COMMUNICATIE ADVISEURS **REDACTIEADRES** PROF. DR. CHRIS J.J. MULDER VU MEDISCH CENTRUM POSTBUS 7057 1007 MB AMSTERDAM FAX: (020) 444 05 54 E-MAIL: CJMULDER@VUMC.NL **ABONNEMENTEN** ADRESWIJZIGINGEN EN ANDERE VRAGEN: SECRETARIAAT NVMDL POSTBUS 657 2003 RR HAARLEM E-MAIL: SECRETARIAAT@MDL.NL **VORMGEVING** M.ART HAARLEM GRAFISCHE FORMGEVING **DRUK** DELTABACH GRAFIMEDIA BV NIEUW-VENNEP ISSN: 1384-5012 **MAGMA** MAGMA IS, VOLGENS VAN DALE, 'DE GESMOLTEN MASSA VAN SILICATEN EN OXIDEN IN HET BINNENSTE DER AARDE'. HET STAAT ALS NAAM VAN DIT TIJDSCHRIFT VOOR HET BINNENSTE VAN DE MENS EN VOOR DE DYNAMIEK VAN HET VAKGEBIED MAAG-DARM-LEVERZIEKTEN **COVER** ROB KUIPERS.



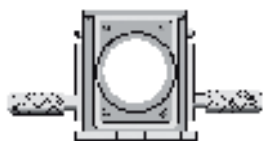
Aan de bak

In groten getale was MDL Nederland begin oktober in Veldhoven aanwezig om haar honderdjarig bestaan als vereniging te vieren. Twee mooie dagen vol wetenschap, debat, cabaret en weerzien van oude en jonge bekenden. Een terugblik op mijlpalen binnen de endoscopie, wapenfeiten op terreinen als zuurgerelateerde aandoeningen, behandeling van IBD en virale hepatitis, en nog veel meer. Maar ook gelegenheid om vooruit te blikken op grote veranderingen in de gezondheidszorg. In alledaagse termen: meer (doen) met minder (middelen, geld) en liefst beter dan voorheen (zorg). Met toenemende vergrijzing en meer chronisch zieken hebben we over twintig jaar niet meer de mensen om de zorg uit te voeren, laat staan dat we dat kunnen bekostigen. Een doemscenario voor 2030 kan wellicht door verstandig handelen nu en in de komende jaren ten dele worden afgewend.

Door substitutie van zorgtaken naar verpleegkundigen, door met patiënten afspraken maken over gepast en verantwoord gebruik van zorg, door patiënten medeverantwoordelijk maken, door in te zetten op preventie en e-health. Niet alles wat medisch gezien kan, wordt nog zomaar toegepast of ingezet.

We *kunnen* veel, *willen* zo mogelijk nog meer, maar *mogen* toch niet altijd 'aan de bak'. De inkoop van MDL-zorg in het kader van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker is daarvan een voorbeeld en wellicht voorbode voor wat gaat komen. We *willen* met z'n allen er de schouders zetten (onze missie: jaarlijks 2400 levens redden!), we hebben massaal laten zien dat we het *kunnen* (kwaliteit, certificering endoscopisten) maar nu mogen we niet allemaal meedoen (*zie pag. 116 van deze MAGMA*). Dat is een hard gelag. Tevoren was duidelijk gecommuniceerd over spelregels en aanpak. Dan nog is de uitkomst teleurstellend. Het NVMDL-bestuur is bezorgd over de beperkte endoscopiecapaciteit, toch hebben vrijwel alle zorginstellingen massaal ingetekend voor het bevolkingsonderzoek. We *willen* dus wel (in de maatschap een MDL-arts erbij...) maar *kunnen* we die hoeveelheid extra zorg wel aan? Waar halen we die extra MDL-arts vandaan? De vijver is immers leeggevestigd. Als bestuur blijven we alert. We zullen de coloscopiecapaciteit nauwkeurig monitoren. De wachttijd voor onze reguliere patiënten mag niet oplopen door verdringing van het bevolkingsonderzoek. Aan de bak dus, maar helaas niet met z'n allen.

Was getekend,
Ad Masclee
- voorzitter -



Lever!

Nederland is een klein, vol kikkerlandje. We schurken vaak gezellig tegen elkaar aan, maar dreigen ook nogal eens in elkaars vaarwater te komen. Dat de schaal waarop alles zich hier afspeelt ook grote voordelen heeft, wordt in dit nummer geïllustreerd aan de hand van succesvol multicenter onderzoek.

Korte reisafstanden, een en dezelfde taal en een gemeenschappelijk gevoelde noodzaak om waar mogelijk een steentje bij te dragen aan het Goede Doel, vormen waarschijnlijk de belangrijkste oorzaken waarom juist in Nederland zo veel mooie en opvallend grote studiegroepen zijn ontstaan. Zou het feit dat echt niemand er letterlijk ook maar één cent wijzer van wordt, juist niet een krachtige groeifactor kunnen zijn? Bekende voorbeelden zijn het IBD Parelsnoerinitiatief en de ondertussen wereldberoemde Pancreatitis Werkgroep Nederland.

In deze MAGMA blijkt dat we ook op levergebied ons toontje meeblazen. Zelfs meer dan dat: databestanden en studies berustend op multicentersamenwerking op het gebied van Primaire Biliaire Cirrose, Primaire Scleroserende Cholangitis en Auto-Immuun Hepatitis behoren toch echt tot de grootste ter wereld! In dit nummer vindt u nadere informatie over de activiteiten van deze studiegroepen.

Dat het niet allemaal rozengeur en maneschijn is in hepatologisch Nederland, vermoedde u natuurlijk al. Zo zijn er problemen met vergoeding van effectieve geneesmiddelen zoals rifaximine. En wat gaat er binnenkort gebeuren als de wondergeneesmiddelen voor hepatitis C op de markt komen, tegen prijzen voor een kuur groter dan die van een middenklasser? Zijn we überhaupt wel goed bezig met hepatitis B en C in Nederland? Het BIBHEP-project, ook al weer een landelijk initiatief, wijst ons erop dat er nog echt een lange weg te gaan is alvorens kan blijken dat we ook op dit gebied ons mannetje kunnen staan, ja voorop kunnen lopen. Maar: *yes, we can!*

Henk van Buuren

Achmea kiest voor prijs

Een storm van verontwaardiging stak op nadat Achmea begin november bekend had gemaakt met welke coloscopiecentra de verzekeraar in zee gaat wat betreft het vervolg – intakegesprek en coloscopie – van het bevolkingsonderzoek darmkanker. MAGMA zet de zaken op een rij.

Het onderzoek waar wordt gekeken naar de aanwezigheid van bloed in de ontlasting, is voor elke Nederlander gratis. Het vervolgonderzoek is dat niet. Het intakegesprek en de coloscopie worden betaald door de ziektekostenverzekeraar, die dit op zijn beurt weer verrekent met de verzekerde. De verzekeraars, behalve Achmea en dat is geen kleine jongen in ons land, sluiten voor 2014 geen enkel coloscopiecentrum uit wat betreft het vervolgotraject. Achmea doet dat wel.

Om in aanmerking te komen voor dat vervolgonderzoek, zijn de afgelopen maanden endoscopisten onderworpen aan een praktijktoets. Deze werd afgenomen door de hiervoor door de screeningsorganisaties aangewezen toetsingscoördinatoren. Nagevoel elke endoscopist heeft de praktijktoets met goed gevolg afgelegd. Dat geldt ook voor de coloscopiecentra: vrijwel alle zie-

kenhuizen en veel zelfstandige behandelcentra zijn (of worden nog) gevisiteerd om de certificering te halen. Zo goed als niet één kwam niet door de beoordeling van de speciaal hiervoor aangestelde regiocoördinatoren, allen MDL-artsen.

Inmiddels worden de laatste stappen gezet in aanloop naar het bevolkingsonderzoek: het ondertekenen van de overeenkomst tussen de screeningsorganisatie die het bevolkingsonderzoek organiseert en de ziekenhuizen en centra.

Het bestuur van de NVMDL heeft vier keer met Achmea gesproken. “In al die gesprekken hebben wij uitdrukkelijk aangegeven dat wij als NVMDL de beste kwaliteit endoscopisten leveren die allemaal aan de toelatingseisen voldoen. Dat blijkt immers uit de praktijktoetsen en de onderzoeken van de regiocoördinatoren. Daarnaast hebben wij gehamerd op beperkingen in de beschik-

bare endoscopiecapaciteit en op een brede spreiding bij inkoop. Mensen die in aanmerking komen voor een coloscopie, moeten binnen drie weken het hele traject hebben doorlopen van eerste bezoek in het coloscopiecentrum tot de coloscopie met behandeling. Vergeet niet dat bij 40% grote poliepen worden gevonden en dat bij 7% tot 8% darmkanker wordt ontdekt. Daarnaast moet de patiënt terecht kunnen bij een ziekenhuis of centrum bij hem of haar in de buurt.”

Achmea organiseerde een ‘inkoopprocedure’ onder de coloscopiecentra, die bij het RIVM een toelatingsovereenkomst hadden aangevraagd. Ad Masclee, voorzitter van de NVMDL: “Het resultaat was verbluffend, werd ons verteld. Centra gaven aan forse aantallen coloscopieën te kunnen verrichten, méér dan Achmea verwacht nodig te hebben voor haar verzekerden in 2014.” Bij de NVMDL heerste een lichte angst dat men capaciteit aan het creëren was, speciaal voor het bevolkingsonderzoek. Dat zou immers kunnen betekenen dat in de reguliere zorg wachtlijsten gingen ontstaan. Achmea werd om die reden verzocht nog eens goed naar de aanbesteding te kijken, waarna de coloscopiecentra aanvullende

Bij de selectie van coloscopiecentra is, uitgaande van gelijke kwaliteit, gekeken naar de bereikbaarheid voor verzekerden, het aantal behandelingen dat het ziekenhuis kan uitvoeren, het effect op de wachttijd voor de overige coloscopieën én de prijs, laat Achmea ons desgevraagd weten. “Voor onze verzekerden betekent dit dat ze binnen twee weken in een instelling terecht kunnen voor vervolgonderzoek met een maximale reistijd van 30 minuten, met uitzondering van die gebieden waar geen zorgaanbieder binnen 30 minuten gevestigd is (zoals de Waddeneilanden). Er is dus altijd een gecontracteerde instelling in de buurt”, aldus de verzekeraar.

Achmea heeft met elf van de coloscopiecentra in Nederland die inmiddels een toelatingsovereenkomst van het RIVM hebben ontvangen, vooralsnog geen contract gesloten “omdat zij op basis van selectie bij gelijke kwaliteit een hogere prijs dan andere inschrijvers hebben geboden.” Pas als de lijst van centra met zo’n RIVM-toelatingsovereenkomst op zak volledig is, kan Achmea bekendmaken met welke centra wel en met welke geen contract voor 2014 is gesloten. Centra die nu wel door Achmea zijn geselecteerd, zouden alsnog kunnen afvallen omdat ze die overeenkomst niet hebben.

MDL-patiënt in reguliere traject mag niet de dupe worden van BVO

vragen kregen voorgelegd. Masclee: “Het resultaat bleef gelijk. Driemaal overtekend.” Masclee en met hem het RIVM vinden het dan niet verwonderlijk dat Achmea vervolgens op prijs heeft geselecteerd. “Zij kopen de zorg in, niet wij”, zegt Harriët van Veldhuizen van het RIVM. “Dat is de manier waarop wij de zorg in ons land hebben georganiseerd. Wij stellen kwaliteitseisen en de verzekeraars kopen de zorg in bij ziekenhuizen en behandelcentra die aan die eisen voldoen.”

Achmea heeft overigens de spreiding en ook de reistijd goed in de gaten gehouden. Hierdoor zijn in het drukbevolkte westen van ons land, waar zich veel ziekenhuizen en behandelcentra bevinden, gerenommeerde namen afgevallen. Masclee: “Zeer vervelend. Natuurlijk. Je hebt je uiterste best gedaan om tiptop voor de dag te komen en vervolgens word je afgewezen. Met Achmea hebben we inmiddels wel afgesproken dat, mocht de capaciteit toch een probleem worden, er direct maatregelen worden genomen. Dan zullen er ziekenhuizen en centra aan het lijstje worden toegevoegd. En neem van mij aan dat we nauwlettend de wachtlijsten in de gaten zullen houden. De MDL-patiënt in het reguliere traject mag niet de dupe worden.”

Hij zegt bang te zijn dat nog al wat centra en ziekenhuizen de ideale of gewenste situatie tot realiteit hebben gemaakt. *Whishful thinking*. Een contract voor duizend coloscopieën extra betekent immers een MDL-arts erbij. Maar waar vind je die? “Alle centra vissen in dezelfde vijver en die is qua endoscopisten in Nederland leeggevist! We moeten afwachten. Vandaar die afspraken met Achmea dat meer ziekenhuizen en centra aan de lijst worden toegevoegd indien zich capaciteitsproblemen voordoen.”

WETENSCHAP

Hebben kinderen met IBD een groter risico op kanker en overlijden?

IBD komt steeds vaker voor, ook op kinderleeftijd. Dit betekent dat er steeds meer kinderen langdurig immuunsuppressieve medicatie gebruiken. Deze kinderen lopen mogelijk extra risico op zowel kanker als mortaliteit. Dit ten gevolge van de IBD zelf, maar ook ten gevolge van de behandeling. Deze vermeende risico's zijn van invloed op onze beslissingen hoe onze patiënten te behandelen. Omdat onze behandelingsstrategieën gebaseerd moeten zijn op feiten, niet op vrees, zijn data betreffende de incidentie van dit soort complicaties essentieel. Data die op dit moment ontbreken.

Om deze reden hebben we een retrospectieve Europese studie naar het vóórkomen van kanker en/of overlijden verricht. Binnen een periode van zes jaar bleek er sprake van 44 kinderen met IBD en mortaliteit of kanker (31 overleden, 18 kanker, waarvan 6 overleden ten gevolge van kanker).

Vanaf 1 juli 2013 is er in 25 (voornamelijk Europese) landen een groot-schalige prospectieve studie van start gegaan waarbij het vóórkomen van kanker en/of overlijden bij patiënten (<26 jr) met IBD vanaf kinderleeftijd gedurende in totaal drie jaar in kaart zal worden gebracht.

Elk land heeft een kinder-MDL-vertegenwoordiger en kinderoncologie-vertegenwoordiger. Deze nemen elke zes maanden contact op met de nationale MDL-artsen en kinderartsen-MDL en vragen naar eventuele casussen, en bij vóórkomen daarvan om details middels een specifieke vragenlijst. Deze studie is niet WMO-plichtig.

Inclusiecriteria

- IBD-gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 19 jaar
- Daaropvolgend kanker (alle types) gediagnosticeerd dan wel overleden (ten gevolge van welke oorzaak dan ook) vóór de leeftijd van 26 jaar
- Diagnose kanker dan wel overlijden in periode 1 juli 2013 – 1 juli 2016

Nederland is het coördinerende land, Lissy de Ridder is hoofdonderzoeker van deze studie, samen met professor Levine uit Israël. De studie wordt van harte ondersteund door de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN).

Oproep

Mocht u (nog) niet zijn benaderd maar wel patiënten hebben die voor deze studie in aanmerking komen, of vragen of opmerkingen hebben, neem dan contact op via e-mail: l.deridder@erasmusmc.nl.

Lissy de Ridder, kinderarts MDL

Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis



Toonaangevend

Al meer dan 25 jaar richt Ferring zich met Pentasa op verbetering van kwaliteit van leven van IBD-patiënten!

- Maatwerk met een breed en effectief assortiment 1 x daagse toedieningsvormen
- Ondersteuning met de bekende IBD-patiëntenbrochures, MDL-Life, wetenschappelijk onderzoek, congressen en nascholing.



PENTASA[®]
MESALAZINE
Zet de toon, met passie



FERRING
PHARMACEUTICALS

Naam van het geneesmiddel: Pentasa[®] **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Pentasa tablet met verlengde afgifte bevat 500 mg of 1 g mesalazine, granulaat met verlengde afgifte bevat 1 of 2 g mesalazine, suspensie voor rectaal gebruik bevat 1 g mesalazine per 100 ml, zetpil bevat 1 g mesalazine. **Therapeutische indicaties:** Oraal: ter behandeling van lichte tot matige vormen van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zowel in de acute fase als ter voorkoming van recidieven hiervan. Suspensie voor rectaal gebruik: proctitis, proctosigmoiditis en linkszijdige colitis. Zetpil: proctitis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor mesalazine of overige bestanddelen van het product, of voor salicylzuurderivaten. Ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Voorzichtig bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfasalazine en met een verminderde leverfunctie. Bij verminderde nierfunctie niet aanbevolen. De nierfunctie regelmatig controleren met name in het begin van de behandeling. Bij cardiale overgevoeligheidsreacties en ernstige bloedbeeldafwijkingen de behandeling staken. **Bijwerkingen:** Na rectale toediening kunnen lokale reacties, zoals pruritus, rectaal ongemak en aandrang optreden. Verder komt vaak voor: hoofdpijn, diarree, buikpijn, misselijkheid, braken, huiduitslag inclusief urticaria. Zelden tot zeer zelden: myo- en pericarditis, pancreatitis, bloedbeeldafwijkingen allergische longreacties, hepatotoxiciteit, lupus erythematosus-achtige reacties, abnormale nierfunctie. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Postbus 184, 2130 AD, Hoofddorp. **Registratienummers:** Tabletten onder RVG 14797 (500 mg) en RVG 105712 (1 g); Granulaat onder RVG 18706 (1 g) en RVG 31379 (2 g), Suspensie voor rectaal gebruik onder RVG 11782, zetpil onder RVG 15064. **Afleverstatus:** UR. **Datum tekst:** augustus 2010

Vergroot de operatie de kwaliteit van leven: daar gaat het om

“Het gaat er niet om of je een bepaalde operatie wel of niet kunt uitvoeren, maar of die operatie de kwaliteit van leven van de patiënt verbetert. Natuurlijk, de kundigheid van de operateur is belangrijk, maar die is niet zaligmakend. Je kan nog zo goed zijn in de OK, maar als het om de kwaliteit van de zorg gaat, komt er echt veel meer bij kijken.”

Sinds 1 juli is Gouma met pensioen. Dat heeft hij als “heftig” ervaren. “Je ploft van het één in het ander. Die academische setting waarin ik zo’n beetje mijn hele werkzame leven heb vertoefd, ligt in één keer achter je. Dat is wennen.” Het betekent overigens niet dat Gouma het nu rustig aan doet. Hij wordt gevraagd in tal van gremia “en dat op zich genereert ook weer werk.”

Na zijn studie medicijnen kiest Gouma voor de opleiding chirurgie. “Ik heb bewust voor Maastricht gekozen. Aangetrokken door Co Greep, een van de *founding fathers* van de universiteit. Je merkte aan alles dat er wat ging gebeuren en ik wilde daar bij zijn. In de jaren zeventig voelde je je als aio ook veel meer verbonden met het ziekenhuis waarin je werd opgeleid. Het was een hechte club. Dat is nu wel anders omdat je in meerdere ziekenhuizen je opleiding volgt.”

In zijn tweede jaar “regelt Greep voor mij in Boston een stage op het gebied van pancreaschirurgie.” De voorliefde is geboren en na een stage in Londen een paar jaar



Dirk Gouma: “Vanuit de klinische vraagstelling heb ik mijn hele leven gezocht naar oplossingen die de zorg kunnen verbeteren.”

later wilde hij zeker verder in de lever-pancreaschirurgie. Medio 2013 hebben Gouma en zijn team de *Whipple*-operatie – het verwijderen van een pancreascarcinoom – in het AMC zo’n duizend keer uitgevoerd. “Ik heb die operatie met zestig

verschillende chirurgen en assistenten mogen verrichten.” Gouma pakt zijn laptop en heeft binnen luttele seconden een dia te pakken waarmee hij uitlegt wat er allemaal

Lees verder op pagina 120.

Vervolg van pagina 119.

gebeurt bij een pancreatoduodenectomie. In 2007 kiezen zijn collegae hem tot een van de beste chirurgen van ons land; hij eindigt op de tweede plaats achter Huug Obertop. "Elsevierlijstjes in die tijd zeggen niet veel. Het zegt weinig over de kwaliteit van zorg." Gouma heeft zijn hele leven gezocht naar oplossingen die de zorg konden verbeteren. "Altijd vanuit de klinische vraagstelling. Er gaat iets niet goed, hoe komt dat? Hoe kan het worden verbeterd en vervolgens worden geïmplementeerd in de kliniek? Dan kom je vanzelf uit bij multidisciplinair overleg als het om ingewikkelde zaken gaat. Die kun je niet aan één dokter en één discipline overlaten."

**Elsevierlijstjes zeggen
weinig over de kwaliteit
van zorg**

Eind 1993 tijdens het lustrum van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Intestinale Chirurgie hield Gouma een lezing over de grote stappen die waren gemaakt in pancreaschirurgie. "Het aantal operaties met dodelijke afloop was teruggebracht naar 3,5%. Wel kampen we in het AMC nog met veel complicaties, luidde een van mijn bevindingen. Tijdens de borrel na afloop hoor ik van mijn collega's volstrekt andere verhalen. 'Wij zien nooit complicaties' laat men mij weten."

Gouma vindt dit onbegrijpelijk. "Het klopte gewoon niet. Hoe kon het dat wij in het AMC, waar veel van dit soort operaties werden uitgevoerd, tegen tal van complicaties aanliepen en mijn collega's in andere ziekenhuizen niet? Deden wij iets fout?" Gouma laat het een van zijn promovendi uitzoeken. Van alle ziekenhuizen worden via de landelijke registratie de sterftecijfers opgevraagd van pancreasoperaties. Het onderzoek wordt hem niet in dank afgenomen. "Veel van mijn vroegere maatjes waren

Prof. dr. Dirk J. Gouma wordt op 1 januari 1993 hoogleraar Chirurgie in het AMC. Tien jaar later wordt hij hoofd van de afdeling chirurgie. In november 2005 wordt hij tot aan zijn pensionering (op 1 juli 2013) hoofd van de Divisie Snijdende Specialismen. Hieronder vallen de afdelingen Chirurgie, Orthopedie, Reconstructieve en plastische chirurgie, Urologie, Kaakchirurgie en Tandheelkunde.

boos. Waarmee ik me bemoeide." De uitkomst van het onderzoek werd in 1997 volledig geanonimiseerd gepubliceerd. De ziekenhuissterfte na pancreatoduodenectomie blijkt in 1994 en 1995 het grootst (15%) in die ziekenhuizen waar de operatie minder dan vijf keer per jaar wordt uitgevoerd. Deze is nog geen 3% in ziekenhuizen waar de operatie meer dan 25 keer per jaar wordt gedaan. Het is het begin van

PENTAX MEDICAL

Excellence in focus™

Duidelijk. Eenvoud. Onderscheidend.

Toonaangevend & leidend in flexibele HD Endoscopie. Tijdens de UEG week Berlijn hebben wij onze nieuwste technologie ten aanzien van detectie en therapie gelanceerd, de G-EYE HD+ endoscopie. Als u meer te weten wilt komen over de opmerkelijke kenmerken van onze nieuwste detectiemethodiek neemt u dan gerust contact met ons op via onderstaande gegevens of met uw lokale Senior Account Manager.

PENTAX Nederland B.V.
1422 AC Uithoorn - Nederland

T: +31 (0)88 530 30 30
F: +31 (0)88 530 30 40

E: lifecare@pentax.nl
I: www.pentaxmedical.com



G-EYE™ HD+ Endoscopy
The smart innovation in enhancing detection capabilities.

de volumediscussie in Nederland. “Dat lijkt inderdaad meer dan logisch”, geeft Gouma toe. “Want natuurlijk is het zo dat hoe vaker je een operatie doet, des te beter je wordt. En ik mag wat dat betreft ook graag dat filmpje van Maradona laten zien als ik ergens een lezing geef over de relatie tussen volume en uitkomst.” De computer komt weer tevoorschijn en hij laat een YouTube-filmpje zien van Maradona die zijn kunsten vertoont tijdens een *warming up*. De veters los houdt hij de bal minutenlang in de lucht, van knie naar knie naar hoofd naar hak naar wreef, naar nek, naar... “Oefening baart kunst. Dat geldt overall en zeker ook voor ons vakgebied. Maar het is, net als in voetbal en alle andere teamsporten, slechts één aspect. Je kunt nog zo goed zijn, alléén doe je weinig. Het zijn de ziekenhuisstructuur, de aanwezigheid van alle specialismen, en de processen die op elkaar moeten aansluiten en versterken. Verpleging die weet wat er moet gebeuren en de juiste specialist informeert als er iets aan de hand is met een patiënt. Maar ook de interventie door de MDL, de radioloog, de anesthesist en de intensive care, iedereen en alles doet ertoe.”

“Tegelijkertijd moet je als ziekenhuis niet alle ingrepen willen doen. Er zijn legio operaties die niet zo veel randvoorwaarden en nazorg vragen als bijvoorbeeld de pancreatoduodenectomie. Die moet een AMC dan ook niet doen, daar is het ziekenhuis te duur voor. Vandaar dat de chirurgie van het AMC een alliantie is aangegaan met het Flevoziekenhuis in Almere. Die doen de minder gecompliceerde operaties. Net zo goed, zo niet beter en vooral sneller, want Almere kent beperkte wachtlijsten voor deze operaties. Over en weer worden patiënten doorverwezen. Ook dat komt de kwaliteit van zorg ten goede. Zoals ook vele andere aspecten van kwaliteit zoals de complicatie-

Bepaalt de patiënt dan wat een behandeling mag kosten?

registratie en het werken met een checklist waarmee het AMC als eerste is begonnen.”

In 2008 weet hij de raad van bestuur van het AMC achter de plannen te krijgen om te komen tot een Gastro-Intestinaal Oncologisch Centrum Amsterdam. Een jaar later start het expertisecentrum naar onderzoek en behandeling op het gebied van tumoren in de maag, darm, lever en andere spijsverteringsorganen. “De patiënt ziet op één dag alle voor hem of haar noodzakelijke specialisten. Begeleid door een gastvrouw of gastheer gaat de patiënt in één dag door de molen. Chirurgie, MDL, radiologie, medische oncologie, radiotherapie en indien nodig ook andere specialismen bespreken en bekijken de patiënt en komen vervolgens gezamenlijk tot een diagnose. Aan het eind van de dag weet de patiënt waar hij aan toe is en gaat met een behandelplan naar huis. Zo iets kan alleen als...”

Gouma stopt, denkt even na en vervolgt: “Ja, dat wil ik hier wel hebben gezegd. Zoiets kan alleen als het handelen geen directe financiële voor- of nadelen oplevert. Je moet als arts, als afdeling financieel onafhankelijk zijn, wil zo’n centrum als het GIOCA een succes worden. Dan kom je tot de voor de patiënt beste keuze. Ik zeg niet dat dit niet gebeurt in ziekenhuizen waar de artsen niet in loondienst werken, maar wel dat de keuze van behandeling bij voorkeur los moet staan van de financiële opbrengsten voor de specialist.”

“En toch, hoe je als ziekenhuis en als medisch team ook je best doet om zorg van het beste niveau te leveren, dat zegt niet alles over hoe de patiënt zelf de behandeling heeft ervaren. In Engeland zijn ze met de zogenoemde *patient reported outcome measures* (PROMs) veel verder als beoordeling van de zorg. Het geeft overigens wel weer andere problemen, want als de ervaringen van de patiënt de kwaliteit van zorg bepalen, bepaalt de patiënt dan ook wat een behandeling mag kosten? De Raad voor de Volksgezondheid & Zorg heeft voorgesteld dat een *QUALY* (*quality adjusted life years*), één jaar extra leven, maximaal 80.000 euro mag kosten. Maar is dat genoeg? Te veel of te weinig? Wie zal het zeggen?”

Dicke-medaille voor prof. dr. Gouma

Tijdens het Lustrumcongres van NVMDL/NVGE in Veldhoven ontving Dirk Gouma de Dicke-medaille.

Onderzoekers zoals prof. Dirk Gouma hebben Nederland op gastro-enterologisch en chirurgisch gebied op de kaart gezet. (Van Berge Henegouwen, voorzitter van de NVGIC)

Binnen de heekunde in Nederland is Gouma altijd kritisch geweest en hij heeft altijd gezocht naar de voor de patiënt beste behandeling, waarbij chirurgische ego's soms niet gespaard werden. Zijn werk op het gebied van de centralisatie van grote chirurgische ingrepen in hoog volume centra is daarvan waarschijnlijk het beste voorbeeld. (Paul Fockens, hoofd afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het AMC)

Op wetenschappelijk gebied is Gouma belangrijk geweest vanwege zijn onderzoek naar hepato-pancreatico-biliaire aandoeningen. Hij heeft op dit gebied vele promovendi begeleid en een aantal studies kan echt als landmark-publicaties worden beschouwd. (NVGE in brief aan haar leden)

De Dicke-medaille wordt voor het eerst in 1958 uitgereikt aan zijn latere naamgever prof. dr. W.K. Dicke, hoogleraar kindergeneeskunde in Utrecht. Vijftien jaar later in 1973 wordt de medaille voor de tweede keer uitgereikt. Vanaf 1983 gebeurt dit elke vijf jaar aan iemand die zich bijzonder verdienstelijk heeft gemaakt op het gebied van MDL of in tweede instantie origineel werk heeft verricht dat van fundamentele betekenis is voor het maagdarmspecialisme.



Viread™ bij chronische hepatitis B

Snelle en aanhoudende suppressie¹⁻³

Toenemende HBsAg seroconversie¹⁻³

Geen resistentie na 6 jaar¹⁻³

Viread® labelwijziging: gebruik bij zwangerschap

Het gebruik van tenofovirdisoproxilfumaaraat tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen¹

Eén lever.  Eén leven.
Eénmaal daags één tablet VIREAD.

174/NL/13-01/PM/1014



Gilead Sciences Netherlands B.V.
www.gilead.com
Voor productinformatie zie elders in dit blad

viread[™]
tenofovir disoproxil (as fumarate) 245 mg

right from the start

Speeddaten voor nieuwe baan

Tijdens het Jubileumcongres van de NVGE organiseerde Juniorvereniging NVMDL i.o. een speeddate. Maar liefst twintig ziekenhuizen maakten gebruik van deze mogelijkheid om in een kort contact met 24 ouderejaars AIOS te zien of er een klik ontstond waarop in de zoektocht naar nieuwe collega's/een nieuwe baan door beiden verder kan worden gebouwd. Zowel ziekenhuizen als AIOS waren erg enthousiast over deze nieuwe mogelijkheid om op een laagdrempelige manier, onder het genot van een drankje, met elkaar kennis te maken. Met enkele kleine verbeteringen gaat NVMDL i.o. hiervan dan ook een jaarlijks terugkerend evenement maken!

Belangenbehartiging

Het organiseren van speeddates is slechts één van de vele zaken die wij als juniorvereniging op ons nemen. Op alle vlakken proberen wij voor de AIOS MDL en hun belangen op te komen. Onze bestuursleden vergaderen mee met het Concilium MDL (verantwoordelijk voor de invulling van de opleiding), de beroepsvereniging NVMDL, de Raad van Juniorverenigingen van 'de Jonge Specialist' (recent ontstaan uit een fusie van de LVAG en de Jonge Orde), de VREST-portfoliocommissie en de onderwijscommissies Veldhoven en Lunteren. Daarnaast zitten er AIOS in vrijwel alle NVMDL-commissies, zoals de Oncologie-, Hepatologie-, Farmacologie-, Accreditatie- en Kwaliteitsvisitatiecommissie.

Coloscopievaardigheidsbewijs

Ons belangrijkste speerpunt voor het komende jaar is de implementatie van de door ons hard bevochten mogelijkheid tot het verkrijgen tijdens de opleiding van het coloscopievaardigheidsbewijs. Daarnaast houden we een vinger aan de pols bij het herschrijven van het HOM-rapport (herziening opleiding MDL), de bezuinigingen op

de opleiding en de belangrijke gevolgen voor AIOS van taakherschikking naar onder andere verpleegkundig specialisten. Gezien de ernstige 'jonge klaren'-problemen in sommige andere specialismen en de veranderingen binnen ons eigen specialisme blijven we aandacht vragen voor de instroomaantallen van nieuwe AIOS. De resultaten van de door de NVMDL aangevraagde NIVEL-capaciteitsberekening zullen we nauwlettend volgen. We gaan aan de slag met het aspectmanagement in de opleiding en voorstellen tot het verbeteren van dit belangrijke punt tijdens onze opleiding. Hiervoor zal niet alleen binnen de MDL maar ook discipline-overstijgend, via de Jonge Specialist, aandacht worden gevraagd.

Als bestuur willen we werken aan onze zichtbaarheid voor onze collega-AIOS. Wij zijn er voor jullie! Als er zaken zijn waarvan jullie vinden dat daarvoor meer aandacht

moet komen, mail ons dan via nvmdlio@hotmail.com. Via alle commissies waaraan AIOS deelnemen, spannen we ons al op veel terreinen in. Schroom echter niet ons te wijzen op zaken die aan onze aandacht (lijken) te ontsnappen. We horen graag van jullie!

Annemieke Thijssen, Voorzitter, Atrium Medisch Centrum/MUMC+

Bart Opsteeg, Secretaris, Rijnstate Ziekenhuis/Radboud UMC

Marieke van den Broek, lid Onderwijscommissie, LUMC

Eva Kouw, lid Concilium, UMC Groningen

Rogier Voermans, lid Commissies/De Jonge Specialist, Slotervaart Ziekenhuis/AMC Amsterdam

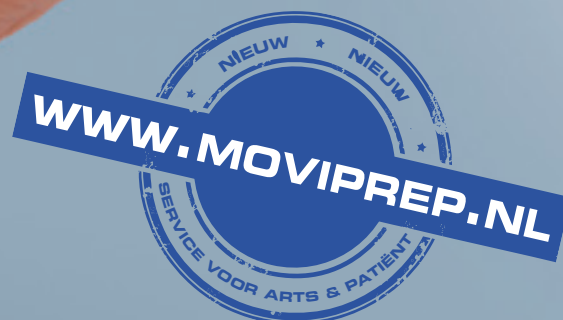


Van links naar rechts: Annemieke Thijssen, Rogier Voermans, Marieke van den Broek, Bart Opsteeg en Eva Kouw.

VERTROUWEN DOOR HELDER ZICHT

MOVIPREP®

IS UW PARTNER IN SUCCESVOLLE
DARMVOORBEREIDING.
HET BIEDT SUPERIEURE REINIGING
VAN DE PROXIMALE DARM IN
VERGELIJKING MET LAAG-VOLUME
OSMOTISCHE MIDDELEN.^{1,2}



MOVIPREP® ORANGE

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



MOVIPREP®

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



Ontijzering

Als MDL-arts worden we regelmatig geconfronteerd met patiënten die een anemie hebben op basis van ijzergebrek. Met endoscopische onderzoeken proberen we dan de oorzaak te achterhalen. IJzerovermaat, de andere kant van het spectrum, wordt gevonden bij patiënten met een primaire (ofwel hereditaire = erfelijke) vorm van hemochromatose.

Vaak betreft het personen die homozygoot zijn voor de C282Y-mutatie in het HFE-gen en *compound*-heterozygoten C282Y/H63D. De prevalentie voor homozygotie is in Nederland ongeveer 1:250, waarbij 10–33% in de loop van de jaren een dusdanige ijzerstapeling ontwikkelt dat daardoor schade kan ontstaan aan lever, pancreas, hart en gewrichten [1]. De meest voorkomende klachten en verschijnselen zijn moeheid, artropathie en levertestafwijkingen.

Aderlating

Bij vroegtijdige ontdekking en behandeling is er een normale levensverwachting. De behandeling bestaat uit het onttrekken van ijzer aan het lichaam, meestal middels aderlatingen: door afname van een halve liter bloed wordt ongeveer 250 mg ijzer aan het lichaam onttrokken. Met een frequentie van één keer per week – voor patiënten die niet eerder zijn behandeld – wordt het ijzer gemobiliseerd en de voorraad genormaliseerd, met als streven een ferritinespiegel tussen 50 tot 100 µg/L. In de onderhoudsfase wordt de frequentie van de aderlatingen aangepast, zodat de ferritinespiegel <100 µg/L blijft. Dit komt meestal neer op

een aderlating om de 3 à 4 maanden [2]. Bijwerkingen van deze behandeling zijn: pijn ter hoogte van de insteekplek, bloedingstoringen, verharding van het bloedvat, vasovagale reacties en moeheid enkele dagen na de aderlating [3]. Frequente aderlatingen, zeker in het begin van de behandeling, hebben socio-economische consequenties zoals werkverzuim door ziekenhuisbezoek en post-procedureverschijnselen. Veel patiënten vragen naar alternatieve behandelingen. De volgende alternatieven zijn de afgelopen jaren in trialverband onderzocht.

Eerste alternatief: erythrocytaferese

Erythrocytaferese is een behandeling waarbij selectief erythrocyten uit het bloed worden verwijderd met behulp van een aferese-apparaat. De hoeveelheid af te nemen erythrocyten wordt vooraf met behulp van een hemocalculator individueel bij elke patiënt bepaald en is afhankelijk van het initiële hemoglobinegehalte en het totale bloedvolume. In de praktijk wordt dan 400–800 ml erythrocyten afgenomen, hetgeen overeenkomt met 320–640 mg ijzer (hematocriet van afgenomen erythrocyten bedraagt 80%). Het interval tussen twee opeenvolgende procedures bedraagt gemiddeld drie weken. Het verwijderde erythrocytenvolume kan zo nodig worden vervangen door de compensatievloei of fysiologisch zout, waardoor de therapie ook toepasbaar is bij patiënten met hartfalen en oudere patiënten die aderlatingen slecht verdragen.

De resultaten van de eerste gerandomiseerde studie door Sanquin Bloedbank Zuidoost Nederland samen met MUMC, UMCN, Atrium MC en ORBIS MC tonen aan, dat het toepassen van erythrocytaferese in de initiële behandeling leidt tot een significante daling van het aantal procedures ten opzichte van aderlatingen [4]. Afhankelijk van het totale bloedvolume van de patiënt praten we over een reductie tussen 57% en

66%. Momenteel wordt de studie in onderhoudsbehandeling afgesloten, zodat de resultaten in begin 2014 bekend zullen worden.

De voor de studie berekende kostenanalyse toonde geen verschil tussen beide modaliteiten in totale kosten tijdens initiële behandeling. Wanneer ook de kosten van werkverzuim worden meegerekend, is erythrocytaferese significant goedkoper. In Nederland wordt de behandeling uitgevoerd door Sanquin Bloedbank.

Naar aanleiding van deze studie adviseert de in juli 2013 gepubliceerde nieuwe richtlijn van de American Society For Apheresis (ASFA) erythrocytaferese als eerstelijnsbehandeling voor de depletiefase (eerste fase van behandeling, waarbij het overtollige ijzer wordt verwijderd) bij alle patiënten met hereditaire hemochromatose [5].

Tweede alternatief: orale chelatie met PPI's

Een andere vorm van behandeling, die is geregistreerd voor patiënten met secundaire hemochromatose door bijvoorbeeld bloedtransfusies bij hematologische aandoeningen, is orale chelatie met *deferiprone* (Ferriprox) en *desferasiox* (Exjade®). Voor primaire, hereditaire hemochromatose (HH) is slechts een aantal *case reports* verschenen; een grotere trial loopt nog. Bijwerkingen zijn voornamelijk van gastro-intestinale origine. De intraveneuze chelatiebehandeling met *desferrioxamine* wordt nog in zeer zeldzame gevallen toegepast in verband met de bijwerkingen.

Enkele jaren geleden werd een retrospectieve studie van *Hutchinson et al* gepubliceerd naar aanleiding van de observatie dat patiënten met hemochromatose die in verband met refluxklachten een protonpomp-

Lees verder op pagina 127.

Nu beschikbaar!
PEGINTRON CLEARCLICK

SIMPEL EN FLEXIBEL DOSEREN



- 1** mengen
- 2** naald plaatsen
- 3** naar juiste dosis draaien



Postbus 581, 2003 PC Haarlem
tel. 0800-9999000
medicalinfo.nl@merck.com
www.msd.nl, www.univadis.nl
INFC-1033773-0087

remmer gebruikten, minder aderlaathoeftig waren geworden [6]. Als verklaring werd geopperd dat de PPIs de ijzerresorptie uit de dunne darm sterk reduceerden, waardoor een vermindering van het aantal aderlatingen van gemiddeld vijf naar gemiddeld één per jaar werd verkregen. In onze HH-populatie konden wij deze observatie in een recent verrichte retrospectieve studie bevestigen.

He-PPI-trial

Dit was voor ons aanleiding een prospectief, gerandomiseerd en placebocontroleerd

onderzoek op te zetten naar het effect van PPI op de re-accumulatie van ijzer bij patiënten met HH: de He-PPI trial. Deze studie is onlangs van start gegaan in een samenwerking tussen Atrium MC Parkstad, MUMC+, leden van de Limburgse Werkgroep voor Hepatologie (LWH) en Universitair Ziekenhuis Leuven (Gasthuisberg). We hopen binnen twee jaar de resultaten te kunnen publiceren.

Het wordt duidelijk dat het spectrum voor de behandeling van patiënten met HH in de nabije toekomst verandert naar een meer geïndividualiseerde therapie. Dit zal beteke-

nen dat ook de richtlijnen met betrekking tot de behandeling van hereditaire hemochromatose zullen worden aangepast.

Cees van Deursen, internist, Atrium Medisch Centrum, Heerlen
Eva Rombout-Sestrienkova, internist, MUMC; Sanquin Zuid-Oost Nederland
Ger Koek, MDL-arts, MUMC

Kijk op www.MDL.nl/MAGMA voor de literatuurverwijzingen in MAGMA 4-2013.

FARMACOTHERAPIE

Generieke protonpompremmers: zijn ze uitwisselbaar?

Van de in Nederland geregistreerde protonpompremmers (PPIs) zijn de patenten inmiddels verlopen en zijn generieke producten op de markt. Van omeprazol en pantoprazol zijn de meeste generieke versies beschikbaar, gevolgd door esomeprazol en daarna door rabeprazol en lansoprazol¹. Aangezien omeprazol en pantoprazol in Nederland het meest worden voorgeschreven, beperkt onderstaande tekst zich tot deze twee PPIs.

Generiek versus specialité

Met enige regelmaat laait de discussie op of de generieke PPIs even effectief zijn als de specialités. In het *NTvG* is in 2009 hieraan aandacht besteed door *Otten et al* [2]. In de wetgeving worden de onderzoeken beschreven die moeten worden uitgevoerd om aan te tonen of een specifiek generiek middel net zo veilig en effectief is als het referentie-geneesmiddel. In de meeste gevallen levert

een onderzoek naar de bio-equivalentie voldoende informatie op. Dit is een onderzoek waarmee wordt aangetoond dat er een gelijke hoeveelheid werkzame stof aanwezig is in het menselijk lichaam telkens wanneer een gelijke dosis van het generieke geneesmiddel of van het referentiegeneesmiddel wordt toegediend [1]. Tijdens dit onder-

zoek wordt de farmacokinetiek onderzocht, maar hoeft de farmacodynamiek niet te worden onderzocht.

Voor de PPIs houdt dit in dat er na inname bloedspiegels worden afgenomen, dat van deze bloedspiegels de blootstelling (*area*

Lees verder op pagina 128.



Losec MUPS® en verschillende generieke varianten van omeprazol. Op de voorgrond omeprazol als Losec®20mg. Op de achtergrond (v.l.n.r.): omeprazol ratiopharm 20 mg, omeprazol mylan 20 mg en omeprazol sandoz 20 mg.

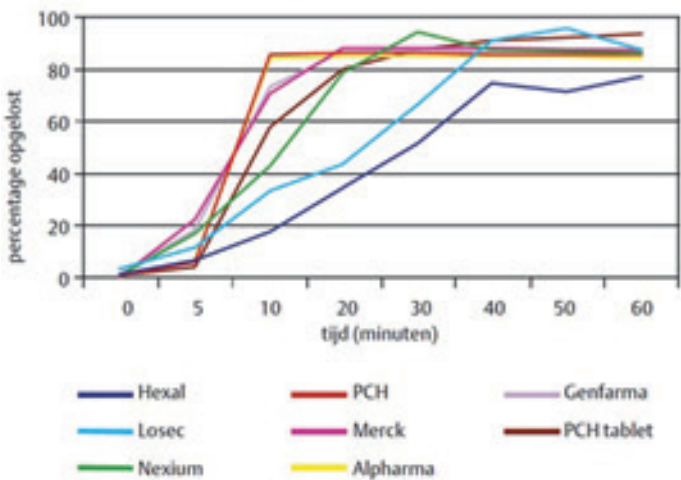
¹ Als een generieke variant in Nederland geregistreerd is, wil dit niet zeggen dat deze variant ook daadwerkelijk op de markt is.

under the curve) wordt berekend en dat deze vergeleken wordt met de blootstelling van het referentiegeneesmiddel. Het effect op de pH in de maag (het farmacodynamische effect) wordt niet onderzocht en er wordt geen rekening gehouden met de farmacogenetica (CYP2C19-status). Diverse studies hebben laten zien dat er voor PPIs geen duidelijke relatie is tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek. Ofwel: de blootstelling in het bloed is een slechte voorspeller voor het effect op de pH in de maag [3,4]. Er zijn wat kleine studies die laten zien dat er verschil is in zuurremming tussen generieke PPIs [5,6]. Grote studies hiernaar worden niet tot nauwelijks uitgevoerd, omdat er geen bereidheid is bij de farmaceutische industrie om deze – overigens kostbare – studies te financieren na verlopen van het patent.

Samenstelling PPIs

Als een geneesmiddel op de markt wordt gebracht, dient de fabrikant de samenstelling weer te geven in de Summary of Product Characteristics (SmPC). Deze SmPC's zijn te vinden op de website van het College ter Beoordelingen van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl). Voor PPIs wordt onderscheid gemaakt tussen de hulpstoffen voor de coating/omhulling en de hulpstoffen die in de kern zijn verwerkt. PPIs zijn gevoelig voor maagzuur en de zuurresistente coating is nodig om ervoor te zorgen dat de werkzame stof in de maag intact blijft. Van de werkzame stof wordt de exacte hoeveelheid

Figuur 1. Dissolutietest: afgifteprofielen *in vitro* bij pH1



Acht verschillende PPIs zijn onderzocht. Duidelijk is hoe sterk de verschillende producten hun werkzame stof (esomeprazol 20 mg) in de gebufferde vloeistof *in vitro* afgeven. Dit zal ook *in vivo* het geval zijn [7].

vermeld die in een tablet of capsule zit, van de hulpstoffen wordt dit niet vermeld. Er kan dus verschil zitten in de aard en de hoeveelheid hulpstof die per generieke variant is gebruikt.

Om te kunnen beoordelen hoe de samenstelling van een PPI is, is het van belang om te weten hoe PPIs worden gemaakt. PPIs worden gemaakt op drie manieren:

1. als afgiftesysteem van kleine pellets die de PPI bevatten. Deze pellets zijn maagsapresistent en worden in een capsule of tablet verwerkt. De tabletversie is beschikbaar als Losec en Nexium MUPS (*multi unit pellet system*);
2. de capsules omeprazol zijn de generieke varianten waarbij de pellets in een capsule zijn verwerkt;

3. de tabletten met pantoprazol bevatten de werkzame stof als zodanig in een tablet, waarna er een maagsapresistente coating omheen wordt aangebracht.

Na inname vallen de capsules en tabletten in de maag uiteen. Bij een pH van 5–6 valt de coating vervolgens weg en kan de werkzame stof worden opgenomen in de dunne darm. Verschillen in coating kunnen leiden tot verschillen in afgifte van de PPIs. Daarnaast kan van de PPI een andere zoutvorm zijn genomen dan die van het oorspronkelijke preparaat. Ook kan de toedieningsvorm van invloed zijn. Zo heeft Losec een tablet met een gepatenteerd afgiftesysteem (MUPS), maar zijn de generieke varianten als capsule beschikbaar (*zie foto*). Van omeprazol en pantoprazol is in *Tabel 1* weergegeven wat de zoutvorm en de coating is van

Tabel 1. Samenstelling van enkele (willekeurig gekozen) PPIs (bron: SmPC[1])

PPI	Werkzame stof	Coating	Toedienvorm
Omeprazol (Losec MUPS®) 40 mg	magnesium-omeprazol	Methacrylzuur–Ethylacrylaat copolymeer	maagsapresistent tablet met MUPS
Omeprazol Pharmachemie 40 mg	omeprazol (geen zoutvorm gedefinieerd)	Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer	maagsapresistente capsule
Omeprazol Actavis 40 mg	omeprazol (geen zoutvorm gedefinieerd)	Eudragit L30-D55	maagsapresistente capsule
Pantoprazol (Pantozol®) 40 mg	pantoprazol (als natrium-sesquihydraat)	Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer	maagsapresistent tablet
Pantoprazol Pharmachemie 40 mg	pantoprazol (als natriumsesquihydraat)	Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer	maagsapresistent tablet
Pantoprazol Ratiopharm 40 mg	pantoprazol (als natrium-sesquihydraat)	Methacrylzuur-ethyl acrylaat copolymeer	maagsapresistent tablet



Nicole G.M. Hunfeld

enkele generieke varianten. Wat opvalt, is dat er bij omeprazol duidelijk verschil in samenstelling van de coating te zien is tussen de MUPS en de diverse capsules. Voor pantoprazol lijkt er geen verschil te zijn in de coating die is gebruikt. Er zijn echter wel verschillen in de overige hulpstoffen die voor de verschillende generieken worden gebruikt. Echter, alle producten zijn geregistreerd en worden als equivalent beschouwd.

In de praktijk

Er zijn verschillen in samenstelling van de verschillende generieke PPIs. Dit kan leiden tot een verschil in farmacodynamische respons. Mocht een patiënt slecht reageren op een protonpompremmer, dan is het zinvol de adviezen te volgen die *Otten et al.* hebben opgesteld [2]. Ingeval een patiënt overgevoelig blijkt voor een generiek preparaat, is de kans groot dat de overgevoeligheid wordt veroorzaakt door één van de hulpstoffen. Het is dan zinvol eerst te switchen naar Losec in het geval van generiek omeprazol. Als de hulpstof niet de oorzaak blijkt te zijn, is switchen naar een andere PPI de volgende stap. Bij overgevoeligheid voor pantoprazoltabletten is het aan te bevelen om direct te switchen naar een andere PPI, omdat de onderlinge verschillen marginaal zijn.

Nicole G.M. Hunfeld¹, Paul P.H. le Brun²

¹ Ziekenhuisapotheker Erasmus MC

² Ziekenhuisapotheker Haagse Ziekenhuizen

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de literatuurverwijzingen in MAGMA 4-2013.

Sommige PPIs nog steeds meer gelijk dan andere

Op verzoek van de Farmacotherapie Commissie hebben Hunfeld en Lebrun nog eens uiteengezet waarom PPIs in werking van elkaar kunnen verschillen. Zij tonen fraai aan dat er vele factoren zijn waarom PPIs weliswaar over een farmaceutische en bio-equivalentie beschikken, maar in de praktijk niet altijd een *therapeutische* equivalentie blijken te hebben.

Preferentiebeleid

Met name patiënten die gewend zijn aan een merkgeneesmiddel als Losec, Pantozol of Nexium komen door generieke substitutie in de problemen. Vooral het verschil in zuurresistente coating van de generieke PPIs kan de oorzaak zijn van een verminderde beschikbaarheid van werkzame stof, een ongunstiger timing voor de geactiveerde pariëtaalcel en een navenant slechtere zuurremming.

De overigens legitieme generieke substitutie van PPIs door de apotheek wordt gedomineerd door het preferentiebeleid van de verzekeraars. Iedere ziektekostenverzekeraar afzonderlijk bepaalt iedere drie maanden welke PPI het goedkoopste is en zal worden vergoed. Voor de apotheek is dit administratief complex en voor de patiënt een onbegrijpelijke gang van zaken, omdat hij telkens met een ander pilletje naar huis wordt gestuurd. Wanneer de patiënt bovendien merkt dat de werkzaamheid sterk wisselt, zal hij al snel bij de MDL-arts zijn beklag doen.

Wat kan de MDL-arts doen?

Als een patiënt aangeeft dat de substitutie van het vertrouwde middel niet meer zo goed werkt, is het belangrijk hem te laten weten dat dit een reële klacht kan zijn die wordt verklaard door het fabricageverschil tussen de tientallen verschillende generieke PPIs.

In de praktijk beschikken wij over een aantal mogelijkheden om te trachten de patiënt te helpen.

1. Medische Noodzaak. Op het recept kan door de letters M.N. worden aangegeven dat voor deze patiënt het aangegeven merkmiddel op medische gronden noodzakelijk is. Afhankelijk van apotheek en verzekeraar zal deze maatregel soms effect hebben.
2. Een verklaring opstellen voor de apotheek, waarom het voorgeschreven middel beslist noodzakelijk is.
3. Een brief schrijven aan de verzekeraar van patiënt met het verzoek het middel op medische gronden alsnog te vergoeden.

Wanneer deze maatregelen geen of onvoldoende soelaas bieden of te bewerkelijk zijn, kunnen we in de pragmatische sfeer het volgende doen:

1. Compliance controleren. Uiteraard niet zelden een manco.
2. Advies geven om de PPI 30 minuten *voor* het eten in te nemen. Dit is vaak in tegenspraak met de bijsluiter, maar voor veel patiënten biedt het niet zelden een aanzienlijk betere zuurremming.
3. Dosering tweemaal per dag.
4. Dosering maximaliseren (bijvoorbeeld 2 dd 40 mg omeprazol a.c.).
5. Dosering opvoeren tot supra-maximale doses (bijvoorbeeld 2 dd 80 a.c.) op geleide van de klachten.
6. Overschakelen naar een andere PPI (bijvoorbeeld esomeprazol) in combinatie met dezelfde adviezen als hierboven.

Op deze wijze zal het vrijwel altijd mogelijk zijn om wisselende refluxklachten adequaat te behandelen. Wanneer deze methodes falen, komt bij bewezen en gedocumenteerde reflux de chirurgische antirefluxbehandeling als goed alternatief in beeld.

Ten slotte moet men ook rekening houden met de mogelijkheid van functionele klachten die door de patiënt als reflux worden geduid. Zij vergen uiteraard een geheel andere benadering.

Namens de FTC,
Marten Otten

PRIMAIRE SCLEROSERENDE CHOLANGITIS IN NEDERLAND:

Epidemiologie en ziektebeloop

Dat van primaire scleroserende cholangitis (PSC) de oorzaak en pathogenese onbekend is, weet iedereen. Maar dat er eigenlijk geen epidemiologisch betrouwbare gegevens over deze aandoening voorhanden zijn, is minder bekend. Afhankelijk van het land waar wordt gemeten, worden prevalenties tussen 0–16 per 100.000 opgegeven. De meeste studies reppen van een mediane transplantatievrije overleving van 12–18 jaar. Het uiteindelijke risico op cholangiocarcinoom (CCA) of colorectaal carcinoom (CRC), als er ook sprake is van IBD in het colon, wordt doorgaans geschat op 20% respectievelijk 30%.

Al deze studies gaan echter mank aan een basale regel uit de epidemiologie, namelijk dat bij observationeel onderzoek gebruikgemaakt dient te worden van een aselechte steekproef om uitkomsten te mogen generaliseren naar de algemene populatie. Al deze cijfers komen namelijk uit tertiaire verwijscentra.

Epi PSC

Om in deze lacune te voorzien is vanuit Amsterdam in 2008 het Epi PSC/PBC gestart. Dit had tot doel om populatie-gebaseerde epidemiologische data te genereren inzake vóórkomen, beloop en risicofactoren

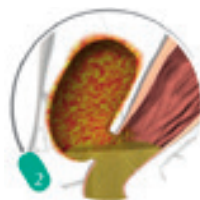
van PSC en primaire biliaire cirrhose (PBC), waarvoor in mindere mate dezelfde bezwaren gelden.

Belangrijke potentiële tekortkomingen van het verzamelen van een dergelijk cohort zijn gemiste patiënten alsmede ten onrechte geïncludeerde casus. PSC is lang niet altijd een makkelijke diagnose en kent een uitgebreide DD, zoals secundaire scleroserende cholangitis door langdurig steenlijden of iatrogene schade, aids-cholangiopathie, en IgG4-geassocieerde cholangitis. *Metcalf en James* hebben in 1997 criteria opgesteld waaraan goed epidemiologisch onderzoek

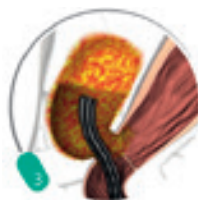
Endo-SPONGE®: 'De therapie' bij lage naadlekkage



Anastomose



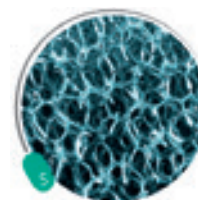
De naadlekkage met lokale infectie in het kleine bekken



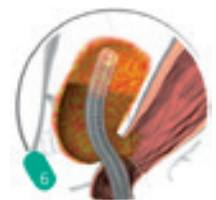
Diagnose stellen via flexibele endoscoop



De Endo-SPONGE® kan op maat worden geknipt



Polyurethane spons



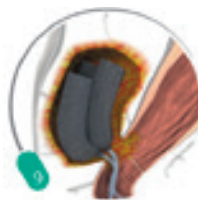
De tube gaat over de endoscoop en wordt in de holte gebracht



De Endo-SPONGE® wordt d.m.v. de pusher door de tube in de holte geplaatst



De tube wordt verwijderd. De Endo-SPONGE® zit op zijn plaats



Afhankelijk van de grootte van de holte kunnen er 1 tot 3 sponzen in een holte worden geplaatst



Bevestig de Redyrob Trans Plus aan de drain. Verwijder het rode dopje



De open poriën van de spons bevorderen een gelijkmatige afzuiging van afscheiding en granulatie. Zodoende krijg je een geleidelijke verkleining van de holte



Het genezen van de holte. De Endo-SPONGE® moet elke 48-72 uur worden vervangen

dient te voldoen [1]. Belangrijkste criteria zijn rigoreuze *case finding* en *case ascertainment*. Om hierin te voorzien, is gebruikgemaakt van een vijftal zoekstrategieën, te weten: DBC-registratie, PALGA, eigen lijsten van collega's, positieve antimitochondriale antilichaam-uitslagen, en endoscopie-verslagleggingssystemen in alle 44 ziekenhuizen in zes provincies. Als vangnet dienden ook nog de PSC-registraties in de drie levertransplantatiecentra in Nederland. Voor *case ascertainment* werden op locatie door onderzoekster Kirsten Boonstra en ondergetekende alle dossiers, beeldvorming en PA-verslagen beoordeeld. Dit heeft geleid tot een populatie-gebaseerd cohort van 590 PSC- en 1035 PBC-patiënten [2]. Incidentie en prevalentie bleken lager dan doorgaan gepubliceerd met 0,5 respectievelijk 6,0 per 100.000. Belangrijkste bevinding was echter dat de mediane transplantatievrije overleving met 21,3 jaar bijna twee keer zo lang was als doorgaans gerapporteerd.

Tweede cohort

Om de hypothese te testen dat dit wordt veroorzaakt door selectiebias, is een tweede cohort samengesteld van 450 patiënten uit de drie Nederlandse transplantatiecentra. Voor een deel bestond er overlap met het eerste cohort van 590 casus, maar dat maakt niet uit: het gaat om het verschil in perspectief van waaruit je kijkt. Mediane transplan-

tatievrije overleving in het transplantatiecentracohort bleek 13,2 jaar (zie *figuur 1*), waarmee de selectiebias-hypothese werd bevestigd. De cumulatieve kans op CCA in het populatie-gebaseerde cohort was 20% na 30 jaar. Voor CRC in PSC/IBD patiënten lag dit op 13%, en het relatieve risico voor het krijgen van CRC als iemand naast colitis ulcerosa (CU) ook nog PSC heeft, is tien keer verhoogd ten opzichte van CU alleen en treedt doorgaans twintig jaar eerder op. Deze bevindingen geven steun aan de richtlijn om bij PSC/IBD patiënten jaarlijks dysplasiesurveillance te verrichten, maar dit werd slechts bij de helft van de patiënten nageleefd. Het helpt trouwens wel, want de CRCs opgepikt in een surveillanceprogramma hadden een veel betere prognose.

Versnippering overwonnen

Voor relatief zeldzame ziekten is het erg belangrijk om goede populatie-gebaseerde cohorten samen te stellen. Bij weinig vóórkomende aandoeningen is het de enige manier om verder te komen. Echt betekenisvolle research bij PSC en om het even welke zeldzame aandoening kan alleen worden verricht door de versnippering over centra op te heffen. In Nederland zijn we door de korte afstanden, uniforme manier van werken en vastleggen van gegevens én bereidheid tot samenwerken in een tamelijk unieke situatie om zulke uitgebreide cohorten samen te stellen.

De volgende stap is om het aldus ontstane cohort uit te breiden naar heel Nederland en te tillen naar een *webbased* versie, zodat zorgverleners en patiënten zelf gegevens kunnen invoeren, bijvoorbeeld van belangrijke gebeurtenissen zoals verwijzing naar een transplantatiecentrum, het vinden van hooggradige dysplasie in de darm, kwaliteit van leven vragenlijsten et cetera. Belangrijke Nederlandse spelers op PSC-zorg- en researchgebied buiten het AMC zoals Rinse Weersma, Bart van Hoek, Henk van Buuren, Karin van Nieuwkerk en Karel van Erpecum hebben zich achter dit initiatief geschaard.

Eén van de bevindingen van het Epi PSC-project was dat patiënten die gedurende enige tijd NSAIDs (waaronder ook aspirine) hadden gebruikt, een verlaagd risico hadden op levertransplantatie (HR=0,46; $p<0,03$). Dit is een interessante bevinding met potentieel vérstrekkende gevolgen voor veel leverziekten, die niet eerder is gerapporteerd, maar waarvoor wel enige theoretische basis bestaat. Als het lukt om betrouwbare medicatiegegevens van een groot deel van de Nederlandse PSC-patiënten te achterhalen, zou deze waarneming mogelijk kunnen worden bevestigd. De farmacie-database van de Stichting Farmaceutische Kengetallen kan dit mogelijk maken. Daarom wordt gewerkt aan een koppeling met de Epi PSC-database.

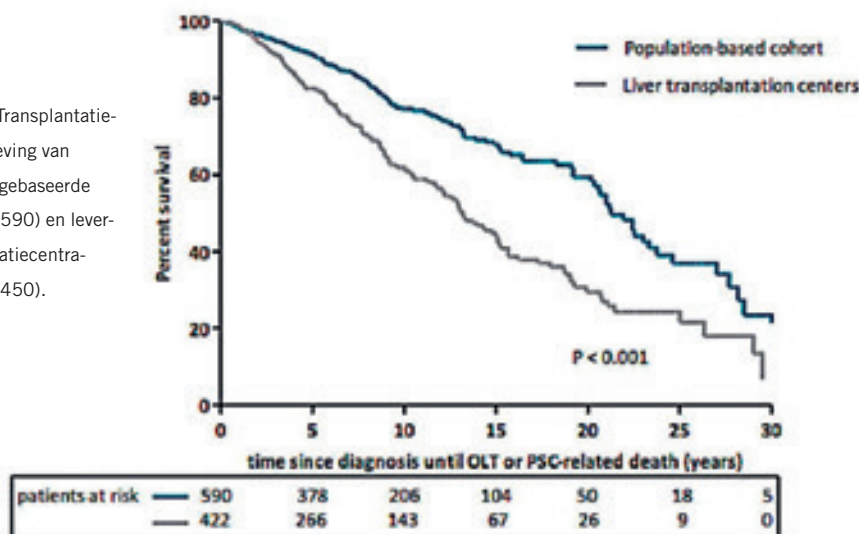
Conclusie

Het Epi PSC/-project heeft laten zien waartoe we in Nederland qua samenwerking in staat zijn. Het streven is nu om in de volgende twee jaar te komen tot een nationaal *web-based* PSC-cohort, wat zowel voor state-of-the-art patiëntenzorg als voor research veel kan opleveren en als voorbeeld kan dienen voor nog veel meer relatief zeldzame lever- maar ook MD-aandoeningen.

Cyriel Ponsioen, AMC Amsterdam

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de literatuurverwijzingen in MAGMA 4-2013.

Figuur 1. Transplantatievrije overleving van populatie-gebaseerde cohort (n=590) en levertransplantatiecentra-cohort (n=450).



Nationaal MDL-geïnitieerd programma voor substantiële gezondheidswinst

Natuurlijk levert bijna alles wat de MDL-arts doet gezondheidswinst op. Echter, het effect van ons handelen op de sterfte aan maag-, darm- en leverziekten in Nederland is nog niet indrukwekkend. Verontrustend voorbeeld: de veel te hoge sterfte aan chronische hepatitis B en C.

Een opvallende vermindering van sterfte is in de laatste 25 jaar wel door andere specialisten bereikt, bijvoorbeeld door de infectiologen bij HIV-AIDS en door cardiologen bij het hartinfarct. Bij HIV is de sterfte gedaald van 327/jaar in 1996 tot <50 gevallen in 2012 [1]. Bij het hartinfarct was de éénmaandssterfte ongeveer 33% rond 1970 (de tijd van opleiding van ondergetekende) en <10% rond 2005 (de tijd van mijn eerste AOW) [2]. Er is voldoende bewijs dat behandeling van zowel hepatitis B als C leidt tot een verminderde morbiditeit en mortaliteit. Hoe is het dan mogelijk dat met alle nieuwe diagnostische en therapeutische mogelijkheden de sterfte door hepatitis B en C steeg van 356 per jaar in 1996 naar >450 gevallen in 2012 [3]?

Nu onvoldoende identificatie chronische hepatitis B & C

Onderzoek uit binnen- en buitenland laat zien dat ten minste 50% van de dragers van het hepatitis B of C virus niet is geïdentificeerd [4,5].

Figuur 1 laat het aantal jaarlijks geïdentificeerde personen in Nederland zien met een positieve test voor hepatitis B, C of HIV in de periode 2006–2012. Deze cijfers komen van het RIVM op basis van wekelijkse rapportages van alle klinisch-virologische laboratoria in Nederland.

Uit deze figuur blijkt dat in de jaren 2007 en 2008 het aantal identificaties toenam ten opzichte van 2006. Daarna neemt eerst het aantal identificaties van hepatitis B en C af en een paar jaar later dat van HIV.

In het licht van de schatting dat de helft van de 70.000 chronische hepatitis-B- of C-dragers in Nederland – 40.000 HBV [6] en

30.000 HCV[7] – nog niet is opgespoord, is de jaarlijkse vermindering van het aantal geïdentificeerde virusdragers schrijnend. Een hypothese ter verklaring van dit fenomeen (onderzoek hiernaar is echt urgent) betreft de invoering van ketenzorg in 2008, met de disproportionele aandacht voor cardiovasculair risicomanagement, diabetes, astma-COPD en hartfalen. Het is mogelijk dat door de focus op deze gebieden de eerste lijn minder aandacht heeft voor andere ziektebeelden.

MDL-initiatieven

Het opsporen van chronische hepatitis B en C is in principe eenvoudig en gebaseerd op het testen van risicogroepen met een prevalentie van chronische hepatitis B–C van >0,8%. Een effectieve identificatie van alle chronische hepatitis-B- en C-persoon op nationale schaal vraagt wel om een heldere organisatie. MDL-artsen hebben hiertoe initiatieven ontplooid.

Het eerste initiatief, ‘China aan de Maas’, was een pilotproject met screening van asymptomatische personen afkomstig uit een land met een hoge prevalentie van chronische hepatitis B [8]. Dit initiatief heeft geleid tot diverse door GGDs geregisseerde regionale projecten, met als gevolg dat de overheid nu gaat onderzoeken of hepatitis-screening van eerste-generatiemigranten kan worden opgezet. Als eerste stap is hiertoe een adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad ingediend. Als de overheid een screeningsprogramma van eerste-generatiemigranten invoert, zal dat naar de huidige inzichten niet vóór 2016 zijn.

Het tweede initiatief [9] betreft het programma Bewustzijn Identificatie Behande-



Met uw inzet zal sterfte door hepatitis B en C over aantal jaren flink dalen

ling chronische HEPatitis B en C (BIBHEP), een innovatieve vorm van opsporing vanuit de beroepsgroep MDL.

BIBHEP

Het programma BIBHEP is op 1 september 2013 van start gegaan en beoogt het bewustzijn over de indrukwekkende gezondheidswinst van antivirale therapie bij chronische hepatitis B en C in het hele land te verspreiden. Door deze verhoging van het bewustzijn bij artsen, werkers in de publieke gezondheids- of verslavingszorg, beleidsmakers en politiek moet de identificatie van virus-B- of C-dragers toenemen. Daardoor zal het aantal verwijzingen naar hepatitis-specialisten moeten toenemen en worden meer patiënten met antivirale therapie behandeld. Een aantal jaren later zal dan de sterfte door hepatitis B en C gaan dalen door het afnemen van complicaties van chronische virale hepatitis B en C, te weten levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom.

Bij deze vorm van opsporing staat – vergelijkbaar aan de infectioloog bij HIV en de cardioloog bij het hartinfarct – de hepatitis-specialist (MDL-arts of arts-infectioloog met belangstelling voor hepatitis) in de 95 ziekenhuizen van Nederland centraal. Zij verspreiden allen dezelfde boodschap van gezondheidswinst van antivirale therapie bij chronische hepatitis B-C en het belang van herkenning van chronische virusdragers door collega's binnen en buiten het ziekenhuis. In de fase van het pilotproject is een kleine BIBHEP-organisatie opgebouwd die de hepatitisspecialisten in Nederland ondersteunt in dit nationale programma. De organisatie wordt gedragen door de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging, de afde-

ling Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC & GGD Rotterdam-Rijnmond, en LiverDoc.

Oproep aan alle MDL-artsen

Een bijzondere uitdaging: kunnen wij als MDL-artsen zelf de organisatie in de zorg zó coördineren dat de potentie aan diagnostische middelen en spectaculair effectieve therapie kan worden omgezet in indrukwekkende gezondheidswinst? Op het gebied van chronische hepatitis B en C is de eerste stap hiertoe, dat in elk ziekenhuis van Nederland uit de MDL-groep één arts opstaat die bereid is pro-actief in eigen ziekenhuis en regio het hepatitisprobleem aan te pakken en de nationale benadering met aangetoonde effectiviteit gaat toepassen. Laten wij samen met de arts-infectiologen van de GGDs een organisatie bouwen die er uiteindelijk voor zorgt dat de sterfte van

hepatitis B en C in de komende tien jaar met 80% vermindert!

Elke MDL-groep kan zijn hepatitisspecialist aanmelden bij bibhep@liverdoc.nl.

Prof. dr. S.W. Schalm

Em. hoogleraar Leverziekten EUR
LiverDoc, Rotterdam

Prof. dr. J.H. Richardus

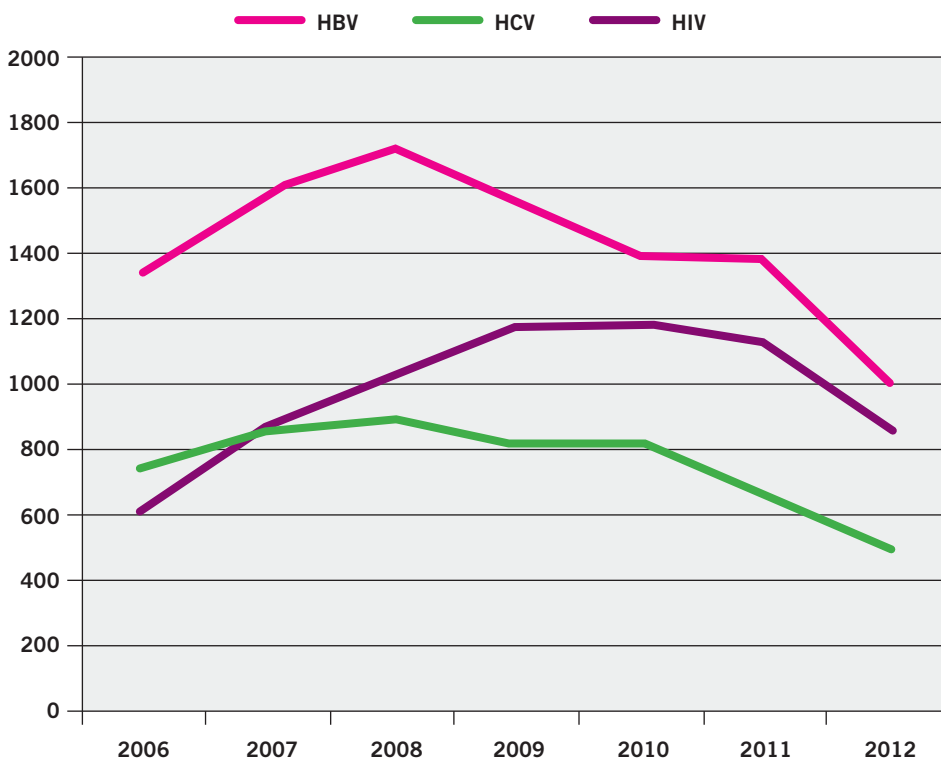
Hoogleraar MGZ Infectieziekten
Erasmus MC Rotterdam

Drs. Th. van Driel

Vicevoorzitter
NLV, Amersfoort

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de literatuurverwijzingen in MAGMA 4-2013.

Figuur 1. Aantal geïdentificeerde personen per jaar in Nederland die drager zijn van het HIV-, HBC (hepatitis B)- of HVC (hepatitis C)-virus (bron: RIVM).



NIEUW

FERRING

PHARMACEUTICALS

Lokaal werkend corticosteroïd bij
milde tot matige actieve colitis ulcerosa

CORTIMENT®

KRACHT VAN CORTICOSTEROÏD LAGE SYSTEMISCHE BELASTING

SIMPELWEG
KUNNEN
GENIETEN



Cortiment®MMX®

Kracht met gewenst veiligheidsprofiel

Verkorte samenvatting van de productkenmerken

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

Succesverhaal PBC-research

Waar we ook kijken binnen ons vakgebied: we zien dat het aantal patiënten in studies steeds maar groter wordt, een resultaat van toenemende (inter)nationale samenwerking. Deze ontwikkeling doet zich ook voor bij cholestatische en auto-immuunleverziekten. In Nederland opereert een succesvolle auto-immuunhepatitis-studiegroep en vanuit Amsterdam is al een fantastische multicenter PSC-database tot stand gekomen.

PBC: van multicenter naar internationaal

In 1990 werd in Rotterdam gestart met prospectieve dataverzameling betreffende primaire biliaire cirrose (PBC), een relatief zeldzame ziekte. Het aantal deelnemende ziekenhuizen nam gestaag toe, zo werden in 2003 al 350 patiënten in 45 centra gevolgd. Deze cohortstudie leidde tot belangrijke publicaties. Op basis van goede internationale contacten en groeiende expertise met cohortstudies bleek het mogelijk om in 2012 tot een internationale studiegroep te komen. Hierin participeren verder vooraanstaande centra uit Canada, de VS, Spanje, Italië, Frankrijk, Engeland en België. Thans zijn gegevens van meer dan 6000 patiënten verzameld. Ondertussen kon de Nederlandse inbreng sterk worden vergroot, dankzij inbreng van Cyriel Ponsioen in Amsterdam, die met een aantal arts-onderzoekers en studenten monnikenwerk verrichtte en in een groot aantal centra uitgebreide gegevens over PBC (en PSC – zie pag. 130 van deze MAGMA) verzamelde. Aldus kwam een nationale PBC database (>800 patiënten) tot stand die tot de grootste – en betrouwbaarste – ter wereld behoort.

Global PBC Study Group: huidige studies

Een uitdagend eerste doel is om surrogaat-markers voor de uiteindelijke prognose van de ziekte te vinden. Dit is van essentieel belang bij therapeutische studies. Immers, gelet op de trage progressie van PBC is het vrijwel ondoenlijk om klassieke eindpunten als sterfte of levertransplantatie te gebruiken, omdat dit (placebogecontroleerde!) studies van 5–10 jaar vereist. Dat is onhaalbaar. Zijn er nu markers, liefst simpele bepalingen, die sterk correleren met de prognose en die kunnen dienen als ijkpunt of een behandeling echt werkt? Bilirubine is zo'n marker, het probleem is alleen dat deze bij de meeste patiënten in een behandelbaar stadium normaal is. Vanuit studieoogpunt dus niet goed bruikbaar. De vraag is nu of het alkalische fosfatasegehalte, alleen of in combinatie met andere bepalingen, een goede surrogaatmarker zou kunnen zijn. De voorlopige resultaten tonen dat dit ten dele het geval is.

Een tweede project is om optimale criteria voor respons vast te stellen bij behandeling

van PBC met UDCA (ursodeoxycholzuur), de huidige standaardtherapie. We weten dat een deel van de patiënten onvoldoende respondeert, bijvoorbeeld gelet op daling van het alkalische fosfatase- of normalisering van het albumine- of bilirubinegehalte, en dat dit correleert met een slechtere prognose. Welke van de voorgestelde respons-criteria het meest bruikbaar is, blijft voornog onbekend. Het vaststellen van optimaal voorspellende criteria is relevant, omdat onvoldoende effect van UDCA een reden moet zijn om additionele tweedelijns-behandeling te overwegen.

Samenwerking

De grote internationale database maakt het mogelijk diep te graven en antwoorden te vinden op nog vele onbeantwoorde vragen. De huidige vooraanstaande Nederlandse positie op dit gebied berust op de onbaatzuchtige inbreng vanuit vele Nederlandse centra. Dank aan allen die bijdroegen.

*Henk van Buuren, Wim Lammers,
Bettina Hansen*



De Global PBC Study Group bijeen in Washington DC, november 2013.

DOE MEE IN DE STRIJD TEGEN DIARREE!

Samen zetten wij ons in voor het bestrijden van de stille ramp waarvoor Serious Request aandacht vraagt. Elk jaar sterven ruim 800.000 kinderen aan diarree. Het Rode Kruis helpt!



U doneert toch ook?

- 1 Ga naar www.kominactie.nl/mdl
- 2 Klik op doneer

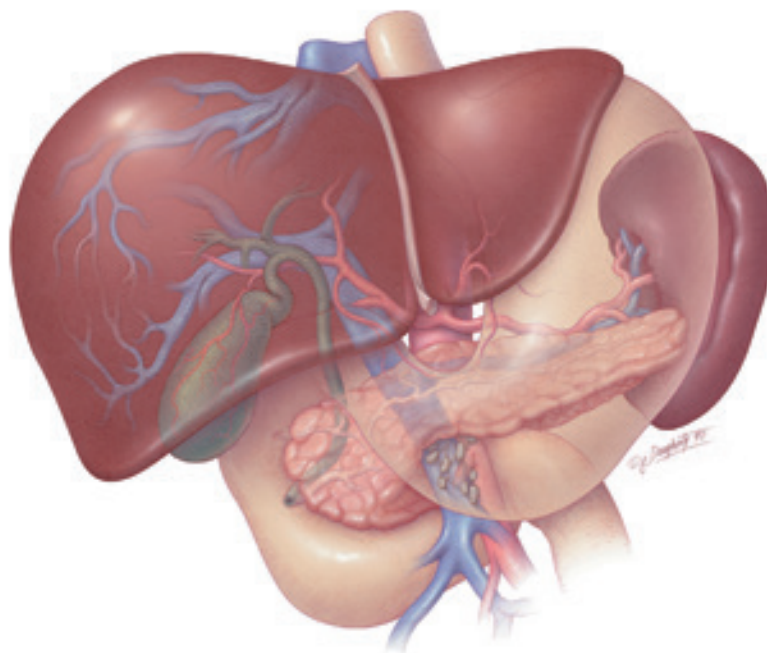
Volg de actie online of op
20 december in het Glazen Huis!



VIJF JAAR LANDELIJKE WERKGROEP AIH:

Waarin een klein land groot(s) kan zijn

Oncologie, IBD, virale hepatitis: het zijn de *blockbusters* van de MDL waarvoor, ook in tijden van crisis en een zich terugtrekkende overheid, nog betrekkelijk eenvoudig *funding* te vinden is. Maar hoe zit het met weinig voorkomende aandoeningen waaraan de farmaceutische industrie niet kan verdienen en die bij het grote publiek niet de emoties oproepen waardoor de collectebussen gaan rammelen?



Een goed voorbeeld van een dergelijke aandoening is auto-immuunhepatitis (AIH). Onder anderen Carin van Nieuwkerk (VUmc) en Bart van Hoek (LUMC) hebben al lange tijd speciale interesse in dit ziektebeeld en een flink patiëntencohort opgebouwd. Daar kon en moest wat mee gebeuren! Een nieuwe onderzoekslijn was geboren en al snel ontstond het idee deze landelijk uit te rollen. Joost Drenth pakte de voorzittershamer op, Karel van Erpecum verwelkomde ons in het UMCU. De landelijke werkgroep AIH was een feit en bestaat inmiddels uit een vaste kern van zo'n twintig academische en niet-academische hepatologen en onderzoekers. De AIH-werkgroep vergadert dankzij steun van de NVH inmiddels drie maal per jaar in Oudaen.

Landelijke database

Een van de eerste doelstellingen: de epidemiologie en kliniek van AIH in Nederland goed in kaart brengen en een DNA-bank aanleggen. Drie arts-onderzoekers uit het VUmc (Bart Verwer, Nicole van Gerven en Ynte de Boer) hebben hieraan de afgelopen jaren hard gewerkt. Inmiddels zijn bijna

1500 AIH-patiënten uit ruim dertig centra 'in kaart gebracht', veruit het grootste AIH-cohort ter wereld. Dit heeft geleid tot een goed inzicht in de epidemiologie en het klinisch beloop van AIH. Een van de eerste bevindingen die uit de database rolde, was de observatie dat staken van medicatie bij patiënten in remissie, zoals nu in de internationale richtlijnen staat, vrijwel onherroepelijk leidt tot reactivatie van de ziekte.

Genetica

Het cohort is inmiddels voldoende groot voor een *genome wide association study* (GWAS). Een projectaanvraag hiertoe werd in 2012 door de MLDS gehonoreerd. Ondersteuning door een groot aantal farmaceutische bedrijven bracht het benodigde geld bijeen voor de aanschaf van de DNA-microarrays. In samenwerking met de afdeling genetica van het UMCG is de eerste GWAS bij AIH inmiddels een feit.

Behandeling

Er zijn nog veel onopgehelderde vragen rondom de behandeling van AIH. Kan de behandeling met thiopurines verder worden

geoptimaliseerd? Onder andere hiernaar doet Ynte de Boer onderzoek. En wat als de conventionele behandeling tekort schiet? Martine Baven-Pronk (AIOS LUMC) onderzoekt het samen met Bart van Hoek.

Toekomst

De Pancreatitis Werkgroep heeft – net als anderen – laten zien dat Nederland een ideaal land is voor multicenterstudies: groot genoeg om vooraanstaand onderzoek met substantiële patiënten aantallen te verrichten en klein genoeg om de lijnen kort te houden. Ook als AIH-werkgroep willen we vooraanstaand onderzoek op internationaal niveau doen. Dat we deze ambitie kunnen koesteren, is alleen mogelijk door de belangeloze en enthousiaste inzet van specialisten in vele participerende centra. Daarvoor veel dank!

Volg alle ontwikkelingen op
www.autoimmuunhepatitis.nl.

Gerd Bouma, VUmc
secretaris landelijke werkgroep AIH



BRENGT U...

Online TV programma's vanaf:

AASLD 2013
Washington, Verenigde Staten

Het online tv-programma 'Post AASLD 2013' en diverse interviews kunt u direct kosteloos bekijken op **www.mdltv.nl**

Om de Post AASLD 2013 en toekomstige uitzendingen te volgen dient u zich eenmalig te registreren op **www.mdltv.nl**

Accreditatie voor deze uitzending is in aanvraag bij de NIV, NVMDL en V&VN

Founding partners:



Bristol-Myers Squibb



Janssen Therapeutics GmbH
Division of Janssen Pharmaceutica NV



abbvie



RIFAXIMINE

De lange weg van registratie en opname in het GVS

“Voor patiënten met levercirrose en hepatische encefalopathie, in de volksmond vaak aangeduid als ammoniakvergiftiging, kan rifaximine een groot verschil maken. Het middel wordt vrijwel altijd probleemloos verdragen en zou de kwaliteit van leven van veel patiënten kunnen verbeteren. Inderdaad met de nadruk op zou. Want ze gebruiken het niet of nog niet, omdat de verzekeraar het niet vergoedt en zij het zelf niet kunnen betalen. Daarover kan ik echt hels worden.”

Henk van Buuren, MDL-arts in het Erasmus MC – aandachtsgebieden cholestatische en auto-immuunleverziekten en portale hypertensie – maakt zich er meer dan boos over. “Waarom nog geen vergoeding? Waarom moet dat zo lang duren? Het middel kan voor veel patiënten met ernstige schade aan hun lever een uitkomst betekenen, en er is echt voldoende ‘evidence’ dat het middel belangrijke meerwaarde kan hebben.”

“Wat doe je dan? Je schrijft de verzekeraar een brief waarin je uitlegt dat het leven een stuk draaglijker zou worden als de patiënt het geneesmiddel rifaximine, sinds begin 2013 in Nederland geregistreerd als Xifaxan®, vergoed zou krijgen. Daar gaan dan weer maanden overheen. Er wordt gewikt en gewogen. Soms dat niet eens en volgt er een standaardafwijzing. Na nog weer een brief of bellen wordt het uiteindelijk in de meeste gevallen wel vergoed, maar waarom al die papieren rompslomp, waarom dat lange wachten? Waarom zit Xifaxan® nog niet in het basispakket?” Magma vroeg het Norgine, producent van Xifaxan®. Woordvoerder Peter Conway, Global Market Access Director, legt via de telefoon uit dat het veel tijd in beslag neemt voordat een medicijn wordt opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. “We moeten aantonen dat het middel duidelijk verschilt van andere soortge-

lijke medicijnen en dat de kwaliteit van leven er dankzij het nieuwe medicijn beduidend beter op wordt.” Zoiets kost tijd, legt hij uit, vooral omdat er nog niet veel data voorhanden zijn die dit onomstotelijk aantonen. Inmiddels, zegt Conway, is Norgine een eind gevorderd. Wanneer Xifaxan® wordt opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem? “January, at the latest”, doelend op de UK. Nederland, zo verwacht hij, volgt medio 2014.

Handelsvergunning

Voordat een medicijn op de Nederlandse markt mag worden verkocht, moet het worden geregistreerd. Hiervoor kunnen twee routes worden gevolgd: de nationale en de Europese. Volg je die laatste en wordt het medicijn in Europa geregistreerd, dan is het in één keer beschikbaar voor alle inwoners van Europa. De registratie-aanvraag moet dan worden ingediend bij de European Medicines Agency (EMA) in Londen waar het medicijn wordt beoordeeld door een van de wetenschappelijk comités van de EMA, het Committee for Medicinal Products for Human Use, kortweg CHMP. Deze heeft maximaal 210 dagen – ruim een half jaar – om tot een eindoordeel te komen. Deze periode mag worden onderbroken om de firma in de gelegenheid te stellen vragen te beantwoorden. Het eindoordeel van het CHMP neemt de Europese Commissie in

de regel over, waarna het in geheel Europa kan worden verkocht. Kiest men de nationale route, dan buigt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zich over de aanvraag en is de verstrekte handelsvergunning uitsluitend geldig voor Nederland. Ook het CBG heeft 210 dagen om tot een eindoordeel te komen. Een nationale procedure is niet altijd mogelijk. Sommige geneesmiddelen zijn verplicht een Europese procedure te volgen. Ook wanneer het medicijn van dezelfde aanvrager al in één van de andere lidstaten een handelsvergunning heeft of als er in een van die landen al een aanvraag voor een handelsvergunning loopt, kan de nationale route niet worden gevolgd.

Geneesmiddelenvergoedingssysteem

Geregistreerd zijn, het medicijn op de markt mogen brengen, betekent echter nog niet dat het vanuit de basisverzekering wordt vergoed. Deze vergoeding bepaalt de overheid vanuit de Zorgverzekeringswet. Geneesmiddelen die worden vergoed, staan in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) bepaalt of het geneesmiddel in het GVS komt. Ook geneesmiddelen geplaatst op de beleidsregels dure of weesgeneesmiddelen worden vergoed. “Bij de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het GVS ligt de nadruk op de therapeutische waarde en de doelmatigheid”, leert de website van het CVZ. Het college beoordeelt ook een deel van de intramurale geneesmiddelen in de vorm van duidingen die zijn bedoeld voor zorgverzekeraars. Daarnaast beoordeelt het CVZ op verzoek van zorgverzekeraars, zorgaanbieders en patiëntenverenigingen niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen.

VOLLEDIG VERGOED



WINST MET VICTRELIS*



Toevoeging van VICTRELIS aan SOC biedt:

- Aanzienlijke verhoging van de SVR³
- Manageable bijwerkingenprofiel^{1,2}
- Flexibiliteit^{1,2}

*VICTRELIS is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (CHC) genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald.

Referenties: 1. F. Poordad et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM. 2011, 364, 13: 1195-1206. 2. B.R. Bacon et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. NEJM. 2011, 364, 13: 1207-17. 3. SPC VICTRELIS

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens VICTRELIS voor te schrijven.
Zie elders in dit blad voor de verkorte SPC.



Postbus 581, 2003 PC Haarlem, tel.: 0800-9999000
medicalinfo.nl@merck.com, www.msd.nl www.univadis.nl



Vervolg MDL-Transfers van pagina 114.

Zuiden

Ad van Bodegraven start als opvolger van Leopold Engels als 5^e MDL-arts in Orbis MC te Sittard. Karen Steenhuisen (UMCM) start op 1 februari 2014 in Veghel/Oss.

Westen

Foke van Delft (AMC/AVL/Suriname) is op 1 november in de VU gestart voor interventie-endoscopie en oncologie. Sandjai Ramsoekh (EMC) start op 1 januari a.s. voor BVO en de lever in het VUmc. Er verschijnt nog een

advertentie voor 2–3 extra vacatures. Ad van Bodegraven heeft de VU verlaten, het mag duidelijk zijn dat dit een zwaar verlies is. Nanne de Boer en Gerd Bouma gaan zwaar aan de IBD-zorg trekken.

Capelle aan de IJssel, een MDL-maatschap met het St. Franciscus heeft Claire Fitzpatrick aangetrokken als 8^e MDL-arts als opvolger van Ron Winograd. Ze is Ierse, geboren in Capelle en opgeleid in Leuven, een Ierse Nederbelg zozegzegd

Joyce Kuiper (EMC) gaat naar het Albert

Schweitzer Ziekenhuis in Dordrecht Joost Geesing (UMCG) is op 1 november begonnen in het Diaconessen Ziekenhuis in Utrecht.

Jonathan Lai verlaat Gouda en gaat het opleidingsteam Medisch Centrum Haaglanden in den Haag versterken. Jeroen Maljaard blijft in Leiden, hij wordt IBD-oncologist.

Almere is, sinds ze de opleiding hebben, extra aantrekkelijk voor nieuwe uitbreiding.

Algemeen

Nu Achmea zijn keuze heeft gemaakt voor de uitvoering van het vervolg van het BVO en geen contracten heeft afgesloten met veel ziekenhuizen in het westen van ons land, zou er een sluiproute kunnen ontstaan. Patiënt komt bij huisarts en vraagt: “Moet ik daarnaartoe, kan ik niet gewoon naar mijn vertrouwde ziekenhuis?” Waarna de huisarts de patiënt buiten het BVO om doorverwijst naar ‘zijn’ ziekenhuis om daar een endoscopie te laten doen.

Er zijn op 1 januari 2014 408 MDL-artsen, waarvan 400 lid van de NVMDL. Inclusief de leden van het NVMDL i.o. telt de NVMDL sinds dit najaar 600 leden.



Jan Jacob Koornstra, in opleiding in het VUmc, neemt als 600^{ste} NVMDL-lid een bos bloemen in ontvangst.

Referenties: 1. SPC REM. 2. SPC HUM. 3. Colombel et al. N Engl J Med. 2010;362 (15):1383-1395. 4. Hsia EC et al. APLAR J Rheumatol 2006;9:107–118. 5. Data on file, MSD. 6. Pubmedsearch 17 januari 2013. Totaal aantal hits per zoekterm voor: infliximab in combinatie met 'Crohn's disease' en 'Ulcerative Colitis' en adalimumab in combinatie met 'Crohn's disease' en 'Ulcerative Colitis'. 7. www.clinicaltrial.gov. Study Investigating Tailored Treatment With Infliximab for Active Crohn's Disease (TALORIX)

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE REMICADE® (infliximab). **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Remicade® 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITEITSE EN KWANTITEITSE SAMENSTELLING:** Per injectieflacon 100 mg infliximab, chimerische humaan-murine IgG1 monoklonale antistof. Na reconstitutie 10 mg infliximab per ml. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** **Reumatoïde artritis:** in combinatie met methotrexaat (MTX) voor vermindering van klachten en symptomen evenals verbetering van fysiek functioneren bij volwassen patiënten met actieve ziekte wanneer respons op DMARDs inclusief MTX onvoldoende was, of bij volwassen patiënten met ernstige, actieve en progressieve ziekte die niet eerder behandeld werden met MTX of andere DMARDs. **Ziekte van Crohn bij volwassenen:** Behandeling van matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks volledige en adequate behandeling met corticosteroid en/of immunosuppressivum, of als zulk therapie niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is; behandeling van actieve ziekte van Crohn met fistelvorming bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks volledige en adequate conventionele behandeling. **Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten:** Behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij kinderen en adolescenten van 6 - 17 jaar die nog niet reageerden op conventionele therapieën incl. corticosteroid, immunomodulator en primaire voedingstherapie; of als zulk behandeling niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is. **Remicade is indicatief voor:** infliximab in combinatie met conventionele immunosuppressieve therapie. **Colitis ulcerosa bij volwassenen (LUC):** Behandeling van matige tot ernstige actieve UC bij volwassen patiënten die niet voldoende reageerden op conventionele therapie incl. corticosteroiden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of als zulk therapie niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is. **Colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten:** Behandeling van ernstig actieve UC bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar die niet voldoende reageerden op conventionele therapie incl. corticosteroiden en 6-MP of AZA, of als zulk therapie niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is. **Spondylitis ankylosans (AS):** Behandeling van ernstige, actieve AS bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op conventionele therapie. **Artritis psoriatica (PsA):** Behandeling van actieve en progressieve PsA bij volwassen patiënten wanneer respons DMARDs onvoldoende was. **Remicade moet worden toegediend in combinatie met MTX of alleen bij patiënten met intolerantie of contra-indicatie voor MTX.** Remicade bleek het fysiek functioneren bij patiënten met PsA te verbeteren en progressiesnelheid van perifere gewrichtsbeschadiging te verminderen, gemeten met röntgenfoto's bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de ziekte. **Psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten die niet reageerden op andere systemische therapie incl. ciclosporine, MTX of PUVA, of als zulk therapie gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor infliximab, andere muizenproteïnen of één van de hulpstoffen, tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties, matig/ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** **Infusiereacties en overgevoeligheid:** Acute infusiereacties, waaronder afylactische reacties kunnen optreden binnen enkele seconden of uren na infusie. Indien acute infusiereacties optreden, moet de infusie onmiddellijk gestopt worden. Noodmiddelen zoals adrenaline, een antihistaminicum, corticosteroid en een beadingscanule moeten beschikbaar zijn. Voorafgaande behandeling met bv. een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol is mogelijk om milde en voorbijgaande effecten te vermijden. **Infecties:** patiënten die TNF-blokkers gebruiken zijn gevoeliger voor ernstige infecties. De incidentie van ernstige infecties was hoger bij patiënten onder dan 65 jaar dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. Enkele hadden een fatale afloop. Bij kinderen dient speciale aandacht te worden besteed aan het risico op infectie. In klinische studies werden infecties vaker bij pediatrische patiënten gemeld bij volwassen patiënten. Als zich een nieuwe infectie ontwikkelt tijdens behandeling dient de patiënt nauwgezet worden gecontroleerd en volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Stop met Remicade als de patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt en start geschikte antimicrobiële of antischimmelbehandeling. Aangezien eliminatie van infliximab tot zes maanden kan duren, dient controle op infecties gedurende deze periode voortgezet te worden. **Tuberculose:** Voór, tijdens en na behandeling met Remicade dient nauwlettend gecontroleerd te worden op TBC. Als actieve TBC wordt vastgesteld, mag geen behandeling met Remicade worden ingesteld. Als latente TBC wordt vermoed, als er verscheidene of significante risicofactoren voor het ontwikkelen van TBC zijn of een voorgeschiedenis van latente of actieve TBC waarbij een adequate behandeling niet kan worden bevestigd, moeten in overleg met een arts met expertise op dit gebied, de voordelen en risico's van de behandeling met Remicade zorgvuldig worden afgewogen. Alle patiënten dienen ook medisch advies in te winnen bij klachten en/of symptomen die mogelijk op TBC wijzen tijdens of na de behandeling met Remicade. **Invasieve schimmelinfecties:** Bij met Remicade behandelde patiënten moet invasieve schimmelinfectie zoals aspergillose, pneumocystis, histoplasmosis, coccidioidomycose of blastomycetose worden vermoed als bij ernstige systemische ziekte ontwikkelen. Een arts met deskundigheid bij het diagnosticeren en behandelen van invasieve schimmelinfecties moet bij onderzoek van deze patiënten in een vroeg stadium geraadpleegd worden. Voor patiënten die gewoond/geleefd hebben in/naar gebieden waar invasieve schimmelinfecties voorkomen, moeten de voor- en nadelen van behandeling met Remicade vóór instelling van Remicade zorgvuldig worden afgewogen. **Ziekte van Crohn met fistelvorming:** Bij patiënten met ziekte van Crohn met fistelvorming met acute, suppuratieve fistels mag geen behandeling met Remicade worden ingesteld voordat een mogelijke infectiebron, voornamelijk abscessen, is uitgesloten (zie rubriek 4.3). **Hepatitis B (HBV) reactivering:** HBV reactivering kan voor bij chronische HBV-dragers die een TNF antagonist kregen (incl. infliximab), soms met fatale afloop. Voór behandeling met Remicade moet op HBV worden getest. Indien positief wordt getest, wordt aanbevolen te overleggen met een arts die deskundig is in de behandeling van HBV. HBV-dragers voor wie Remicade vereist is, moeten nauwgezet worden gevolgd. Indien HBV-activiteit zich ontwikkelt, moet Remicade worden gestopt. **Lever- en galaandoeningen:** Zeer zeldzame gevallen van lever- en galaandoeningen, soms met letelken van auto-immune hepatitis, zijn gezien tijdens post-marketing reactivering met Remicade. **Gelijktijdige toediening van een TNF-remmer en anakira:** Ernstige infecties en neutropenie zijn gezien tijdens klinische onderzoeken met gelijktijdig gebruik van anakira en een andere TNF-remmer, etanercept, zonder bijkomend klinisch voordeel boven etanercept alleen. Daarom wordt Remicade in combinatie met anakira niet aanbevolen. **Gelijktijdige toediening van een TNF-remmer en abatacept:** In klinische studies is gelijktijdige toediening van een TNF-remmer en abatacept geassocieerd met verhoogd risico op infecties incl. ernstige infecties vergeleken met TNF antagonist alleen, zonder verhoogd klinisch voordeel. Combinatie van Remicade met abatacept wordt niet aanbevolen. **Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen:** Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdig gebruik van infliximab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen. Het gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogde risico op infectie en andere potentiële farmacologische interacties. **Wisselen tussen biologische DMARDs:** Voorzichtigheid en toezicht zijn geboden bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere, omdat overlappende biologische activiteit de kans op bijwerkingen, waaronder infecties, verder kan vergroten. Levende vaccinaties/therapeutische infectieuze agentia. Er zijn beperkte gegevens over respons op vaccinaties met levende vaccins, secundaire transmissie van infecties door levende vaccins of therapeutische agentia zoals levende verzwakte bacteriën (BCG) bij patiënten die anti-TNF-therapie krijgen. Het gebruik van levende vaccins of van therapeutische infectieuze agentia kan resulteren in klinische infecties, waaronder gedesimeneerde infecties. Het wordt aangeraden levende vaccins en andere therapeutische infectieuze agentia niet gelijktijdig met Remicade toe te dienen. Het wordt aanbevolen om bij pediatrische patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige vaccinatierichtlijnen alvorens met Remicade te starten. **Auto-immunoprocessen:** Relatieve TNF-deficiëntie door anti-TNF-therapie kan leiden tot het begin van een auto-immunoprocess. **Neurologische effecten:** TNF-remmers incl. infliximab zijn geassocieerd met gevallen van nieuwe of verergerde klinische symptomen en/of radiografisch aangetoonde demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (CZS), incl. multiple sclerose en demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel, waaronder het syndroom van Guillain-Barré. Stoppen met Remicade dient te worden overwogen als deze aandoeningen zich ontwikkelen. **Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen:** In de gecontroleerde delen van klinische onderzoeken met TNF-remmers werden meer maligniteiten waaronder lymfoom waargenomen bij de TNF-remmer-groep in vergelijking met de controlegroep. Voorzichtigheid is geboden bij psoriasis en een voorgeschiedenis van extensieve immunosuppressieve therapie of aanhoudende PUVA-behandeling. Post-marketing is zelden hepatosplesisch T-cellymfoom gemeld bij patiënten behandeld met TNF remmers, incl. Remicade. Maligniteiten, soms met fatale afloop, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers, inclusief Remicade (start van de behandeling ≤ 18 jaar), in de postmarketingssituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. In de andere gevallen ging het om verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die met TNF-blokkers worden behandeld, kan niet worden uitgesloten. Bij patiënten behandeld met TNF-blokkerende therapie, waaronder Remicade, zijn melanomen en Merkelcelcarcinomen gemeld. Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor huidkanker. **Hartfalen:** Voorzichtigheid is geboden bij mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). **Hematologische reacties:** Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, anemie, lymfadenopathie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers, incl. Remicade, gebruiken. **BLIJVERKENING:** Bovendien kan de ziekte van Crohn, lymfoom, Hodgkinlymfoom, de ziekte van Hodgkin, leukemie, melanoom, agranulocytose, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, hemolytische anemie, idiopathische trombocytopenische purpura, anafylactische shock, vasculitis, sarcoid-achtige reactie, myelitis transversa, demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (multiple sclerose-achtige ziekte en neuritis optica), demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (zoals het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie), endoftalmitis, cyanose, pericardieffusie, verstoorde bloedsomloop, petechie, vasospasme, interstitiële longziekte (inclusief snel progressieve ziekte, longfibrose en pneumonitis), auto-immune hepatitis, geelzucht, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunculose, granulomateuze laesie, abnormale complementfactor. **Niet bekend:** hepatosplesisch T-cellymfoom (vooral bij adolescenten en jonge volwassenen met de ziekte van Crohn en UC), Merkelcelcarcinoom, tijdelijk minder goed zien, tijdens of binnen 2 uur na de infusie, myocardisch/amyocardisch infarct tijdens of binnen 2 uur na de infusie, leverfalen, verergering van symptomen van dermatomyositis. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** TNF-remmers, ATC-code: L04AB02. **REGISTRATIEHOUDE:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Nederland. **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** MSD BV, Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, tel. 0800-9999000, medicalinfo.nl@merck.com. **REGISTRATIENUMMERS:** EU/1/99/116/001-005. **AFLIEVERSTATUS:** UR. **DATUM SP:** 27 juni 2013. **Remicade®** (infliximab) *Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de huidige goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken, zie www.ema.europa.eu.

LICHEN PLANUS IN OESOFAGUS

1

Een 70-jarige man werd verwezen voor een second opinion in verband met sinds zes maanden bestaande dysfagieklachten voor vast voedsel en tabletten, hoog-oesofageaal gelokaliseerd. Er was geen sprake van misselijkheid of een vol gevoel, het gewichtsverlies van patiënt bedroeg 2 kg in zes maanden. De recente voorgeschiedenis vermeldde een PCI met stentplaatsing, daarnaast was patiënt al enkele jaren bekend met een Barrett oesofagus en orale *Lichen planus*. Initiële evaluatie in het perifere ziekenhuis had middels gastroscopie, waarbij een stenotisch traject hoog in de oesofagus met gladde mucosa werd gezien, geleid tot diagnostiek onder verdenking van impressie van buitenaf. Een vervaardigde X-slik toonde een nauwe hoge oesofagus met onvolledige ontplooiing (foto 1), een CT-hals/thorax toonde geen verklaring. Patiënt werd naar ons centrum verwezen onder verdenking van een motiliteitsstoornis.

In het MUMC+ werd gestart met het herhalen van een gastroscopie, waarbij op 18 cm vanaf de tandenrij een kort (1 cm) stenotisch traject werd gezien, alleen te passeren met de 6 mm gastroscop. Er was sprake van vervelling van de mucosa.

Er werden bipten genomen.

Histologisch onderzoek van de bipten toonde een T-celrijk lymfocytair infiltraat in de *lamina propria* met aanwezigheid van zogenaamde *Civatte bodies* (degeneratie van epitheel waarbij necrotische keratinocyten met kernloze rest worden gezien), compatibel met de diagnose Lichen planus van de oesofagus.

Lichen planus is een inflammatoire muco-cutane stoornis, waarschijnlijk immuungemedieerd, meest voorkomend op de flexorzijde van de huid, slijmvlies van de mond en genitaliën en in de tractus digestivus. 95% van de patiënten met oesofageale Lichen

planus heeft pre-existente lichen planus van de orale slijmvliesen. De klinische presentatie gaat gepaard met dysfagie, odynofagie en gewichtsverlies. Bij gastroscopie wordt een kenmerkend beeld van vervellende mucosa gezien, bij histologisch onderzoek zijn Civatte bodies het belangrijkste kenmerk.

ER werd gestart met Budosenide-suspensie, 2 dd 1 mg, wat een spectaculaire klachtenverbetering gaf. Helaas kwamen de dysfagieklachten direct na staken terug, waarna de therapie werd hervat. Door het ontwikkelen van co-morbiditeit op met name cardiaal gebied wordt vooralsnog de behandeling met Budosenide gecontinueerd. Mogelijk dat in de toekomst dilatatie van het korte stenotische traject zal worden overwogen. De klachten van patiënt zijn op dit moment goed onder controle.

Annemieke Thijssen, AIOS MDL MUMC+/Atrium MC

Verkorte productinformatie Viread 245 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Elke filmomhulde tablet bevat 245 mg tenofoviridisoproxil (als fumarate), overeenkomend met 300 mg tenofoviridisoproxilfumarate of 136 mg tenofovir. **Farmacotherapeutisch groep:** Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF07. **Indicaties:** HIV-1-infectie: Viread is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen van meer dan 18 jaar oud. Hepatitis B-infectie: Viread is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met: 1) gecompenseerde leverziekte, met aangetoonde actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. 2) gedecompenseerde leverziekte. Viread 245 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor tenofovir, tenofoviridisoproxilfumarate of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Het wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met Viread. Het eerste jaar behandeling moet de nierfunctie iedere vier weken gecontroleerd en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico op nierfunctiestoornis, dient overwogen te worden om de nierfunctie vaker te controleren. Indien bij patiënten, het serumfosfaatgehalte < 1,5 mmol/l of de creatinineklaring < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw beoordeeld worden, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine. Bij patiënten met een afname van het serumfosfaatgehalte naar < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of een afname van het creatinineklaring naar < 50 ml/min, dient het onderbreken van de behandeling met Viread overwogen te worden. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie, moeten de mogelijke voordelen van behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Indien gelijktijdig gebruik van Viread en nefrotische middelen, of van Viread en geneesmiddelen met hetzelfde renale transportsysteem (nOAT1 en 3 of MRP4) onvermijdelijk is, dient de renale functie nauwgezet gecontroleerd te worden. Om het risico van lactatacidose te minimaliseren bij toediening van nucleoside-analogen in combinatie met Viread moeten de patiënten nauwgezet worden gevolgd. Bij gelijktijdig gebruik van Viread en didanosine moet nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen van didanosine. Bij patiënten die voor chronisch hepatitis B behandeld worden, moet voorzichtigheid en controle geboden worden, voor tekenen van exacerbaties van hepatitis, in het bijzonder na het stoppen van de behandeling. Indien geschikt, kan hervatting van de behandeling gerechtvaardigd zijn. Viread bevat lactose. Daarom moet Viread niet gebruikt worden bij patiënten met galactose intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie. **Zwangerschap:** Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) wordt erop dat tenofoviridisoproxilfumarate niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van diëronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van tenofoviridisoproxilfumarate tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen. **Bijwerkingen:** De meest gerapporteerde, zeer vaak (≥ 1/10) bijwerkingen zijn: hypofosfatemie, duizeligheid, diarree, braken, misselijkheid, uitslag, asthenie. Vaak (≥ 1/100, < 1/10) werden de volgende bijwerkingen waargenomen: hoofdpijn, abdominale pijn, opgezette buik, flatulentie, verhoogde transaminasen, vermoeidheid; Soms (≥ 1/1.000, < 1/100): hypokaliëmie, pancreatitis, rabdomyolyse, spierzwakte, verhoogd creatinine; Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000): lactatacidose, hepatische steatose, hepatitis, angio-oedeem, osteomalacie (die zich manifesteert als pijn en zelden bijdraagt aan het ontstaan van fracturen), myopathie, acute nierfalen, acute tubulaire necrose, proximale nier tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis), nefrogene diabetes insipidus. Deze bijwerking kan optreden als gevolg van proximale nier tubulopathie. Er wordt vanuit gegaan dat dit bij afwezigheid van deze aandoening niet in een oorzaaklijk verband staat met tenofoviridisoproxilfumarate. **Verpakking:** Doos met 1 of 3 flacons met 30 filmomhulde tabletten. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding:** volledige vergoeding. **Prijs:** zie Z-index. **Registratiehouder:** Gilead Sciences International Limited, Cambridge CB21 6GT, Verenigd Koninkrijk. Bestudeer de samenvatting van productkenmerken alvorens Viread voor te schrijven in het bijzondere vanwege dosering, bijwerkingen, waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en interacties. Neem voor meer inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Gilead Sciences Netherlands BV, WTC, Toren D, 7e Verdieping, Strawinskylaan 779, 1077 XX Amsterdam.

De volledige informatie kunt u aanvragen bij Gilead Sciences.

174/NL/13-01/PM/1014

Referenties 1. VIREAD, summary of Product Characteristics, november 2012. 2. Marcellin et al. AASLD 2012, Poster #374. 3. Marcellin et al. Regression of cirrhosis and treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet (in press).



De X-slik laat een nauwe hoge oesofagus zien met onvolledige ontplooiing.

ENTEROPATHIE-GEASSOCIEERD T-CELLYMFOOM

2 Patiënt A, een 52-jarige man, bezocht een polikliniek in verband met episodes van buikpijn en koorts met gewichtsverlies. Aanvullend onderzoek toonde het beeld van coeliakie (Marsh IIIB). De patiënt werd een gluten-vrij dieet geadviseerd. Enkele maanden later traden opnieuw episodes van buikpijn op (zonder B-symptomen). Lichamelijk onderzoek was niet afwijkend. Laboratoriumonderzoek toonde minimale afwijkingen: een licht verlaagd albumine (32g/L) en een ijzer- en zinkdeficiëntie. Bij CT van het abdomen werd wandverdickening van een dunnedarmsegment en lokale lymfekliervergroting met adhesies gezien. Differentiaaldiagnostisch wordt hierbij in eerste instantie gedacht aan een ulceratieve jejunitis of een perforatie van een enteropathie-geassocieerd T-cellymfoom (EATL). De PET-CT die aanvullend werd gemaakt, toonde FDG-opnemende foci in het abdomen. Endoscopische evaluatie liet geen aanwijzingen voor een RCD2* zien. Wel was er sprake van een duidelijk afwijkend ulceratief beeld van het jejunum.

Histopathologisch onderzoek kon de diagnose lymfoom niet bevestigen. Gezien de PET-positiviteit van de laesie, het ulceratieve beeld en de bevindingen bij CT-scan en MRI is besloten het aangedane stuk jejunum te reseceren. Er werd een partiële dunnedarmresectie verricht, waarbij aanvullend pathologisch onderzoek de diagnose EATL uiteindelijk bevestigde. Ter consolidatie werd enkele weken na operatie gestart met CHOP+Etoposide (CHOEP) [1]. PET-CT-analyse na zes kuren CHOEP toonde complete remissie, waarna drie maanden na de laatste CHOEP-kur is overgegaan op BEAM en autologe stamceltransplantatie. De patiënt is nu, vier maanden na stamceltransplantatie en bijna één jaar na diagnose EATL, in aanhoudende complete remissie.

Bespreking

Er was in deze casus sprake van een EATL. Dit is een zeldzaam type non-Hodgkin-lymfoom met een geschatte incidentie in de westerse wereld van 0,5–1,0 per miljoen inwoners. De diagnose wordt voornamelijk gesteld rond het 60^{ste} levensjaar. EATL heeft een hoge associatie met de ziekte coeliakie. Gebaseerd op klinische presentatie kan EATL worden ingedeeld in twee subtypen: primaire en secundaire EATL. Primaire EATL ontstaat zonder een bekende voorgeschiedenis met coeliakie en presenteert zich doorgaans met een perforatie of obstructie. Secundaire EATL ontstaat in patiënten reeds bekend met de diagnose coeliakie of RCD*. Deze patiënten presenteren zich meestal met een recidief

van coeliakie-symptomen, zoals algehele klinische achteruitgang en symptomen als buikpijn, gewichtsverlies, diarree en nachtzweten. Bij klinische verdenking volgt diagnostische work-up, bestaande uit laboratoriumonderzoek en beeldvorming. De definitieve diagnose EATL kan alleen op basis van histopathologisch onderzoek worden gesteld. Na diagnose dient een aanvullende PET-CT-scan plaats te vinden ter staging. Vanwege de hoge kans op perforatie van een EATL bestaat de standaardtherapie momenteel uit *debulking* gevolgd door verschillende combinaties anthracycline-bevattende chemotherapie, meestal CHOP. EATL heeft een slechte prognose met een vijfjaarsoverleving tussen 8–20%. Recent zijn er studies verschenen waarin een significant beter overlevingspercentage wordt behaald wanneer CHOP wordt gecombineerd met middelen als Metotrexaat [2] of Etoposide [1] waarna autologe stamceltransplantatie (auSCT) plaatsvindt. Deze maximaal intensieve benadering lijkt hoopvol, hoewel een deel van de patiënten aan deze behandelingsstrategie niet toekomt. Wanneer de conditie van de patiënt het toelaat, kiezen wij in het VU medisch centrum voor CHOEP gevolgd door auSCT.

Petula Nijeboer¹, Otto Visser², Gerd Bouma¹, Chris Mulder¹

¹Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, VUmc

²Afdeling Hematologie, VUmc

Kijk op www.mdl.nl/MAGMA voor de literatuurverwijzingen in MAGMA 4-2013.

Refractaire coeliakie*

Refractaire coeliakie (RCD) wordt gedefinieerd als coeliakie met persisterende klachten en vlokatrofie ondanks het volgen van een strikt glutenvrij dieet, waarbij de transglutaminase antistoffen zijn genormaliseerd en andere aandoeningen zijn uitgesloten. Refractaire coeliakie type I (RCD1) kenmerkt zich door een populatie aberrante cellen kleiner dan 20% bij flow-cytometrische analyse; deze patiënten hebben geen verhoogd risico op het ontwikkelen van een EATL. Indien er sprake is van meer dan 20% aberrante cellen, wordt gesproken van 'refractaire coeliakie type II' (RCD2). De helft van deze patiënten ontwikkelt binnen vijf jaar na de diagnose RCD2 een EATL.



HUMIRA[®]
adalimumab

REGULATIE VAN IMMUNITEIT DOOR DENDRITISCHE CELLEN IN DE CONTEXT VAN LEVERTRANSPLANTATIE

Patrick C.C. Boor, Erasmus Universiteit Rotterdam, 24 april 2013



De lever wordt continu blootgesteld aan voedselantigenen en microbiële producten uit de darm en beschikt daarom over veel tolerogene eigenschappen. Deze antigenen zijn óf niet schadelijk en moeten door het immuunsysteem worden genegeerd óf worden geklaard zonder leverontsteking te veroorzaken.

Dit proefschrift beschrijft een aantal studies over de mogelijke betrokkenheid van verschillende typen dendritische cellen (DC) in leverlymfeklieren in de handhaving van immunologische tolerantie in de lever. De aantallen myeloïde en plasmacytoïde DC zijn lager in leverlymfeklieren in vergelijking met huid/spierdrainerende lieslymfeklieren. Ook bleken de myeloïde DC uit leverlymfeklieren functioneel verzwakt. Het tweede deel onderzoekt wat de effecten zijn van immunosuppressieve medicijnen op plasmacytoïde dendritische cellen (PDC). Ook werd onderzocht of PDC regulatoire T-cellen kunnen genereren. Prednison induceert apoptose (geprogrammeerde celdood) in PDC en vermindert de antivirale activiteit van deze cellen, wat mogelijk een bijdrage levert aan de versnelde terugkeer van een hepatitis-C-infectie na levertransplantatie. Rapamycine heeft

invloed op het vermogen van PDC om cytokineproductie en -proliferatie in T-cellen te induceren.

Immunosuppressieve medicijnen (tegen afstoting) kunnen leiden tot nierschade, hoge bloeddruk en een verhoogde kans op infecties en kanker. Daarom is inductie van tolerantie specifiek tegen het donororgaan een belangrijk doel in transplantatieonderzoek. We laten zien dat PDC een speciale subset CD8+-regulatoire T-cellen induceren, die memory-T-cellen specifiek gericht tegen donorantigen kunnen remmen. Misschien dat deze regulatoire T-cellen in de toekomst kunnen worden gebruikt om op een donorspecifieke manier afstoting te voorkomen.

Curriculum vitae

Patrick Boor (Waalwijk, 1973) voltooide zijn laborantenopleiding aan de Hogeschool West-Brabant (nu: Avans) in 1996. Na bij de afdeling Immunologie en Interne Geneeskunde van het Erasmus MC te hebben gewerkt, belandde hij in 2002 bij de afdeling MDL (ook Erasmus MC). Vanaf 2006 tot heden combineert hij hier een baan als PhD-student en researchanalist onder leiding van prof. dr. H.J. Metselaar en dr. J. Kwekkeboom.

Het proefschrift is te verkrijgen via p.boor@erasmusmc.nl.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: FROM PATIENT TO POPULATION

Edith M. Koehler, Erasmus Universiteit Rotterdam, 21 juni 2013



De verschillende studies in dit proefschrift zijn onderdeel van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO) naar de oorzaken van chronische ziekten en beperkingen bij ouderen. Sinds 2009 worden bij alle deelnemers echografieën van de buik gemaakt. Uit zo'n 3000 echografieën

bleek dat ongeveer een op de drie ouderen NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) had. De prevalentie nam toe naarmate ouderen meer metabole risicofactoren hadden, zoals insulineresistentie, hypertensie en dyslipidemie. De *Fatty Liver Index* bleek bovendien een accurate niet-invasieve score om NAFLD te diagnosticeren. Ook werd de associatie tussen NAFLD en het gen *patatinlike phospholipase family 3* (PNPLA3) bevestigd. Bij 400 deelnemers met echografisch gediagnosticeerde NAFLD werd een Fibroscan® uitgevoerd. Bijna 4% van de deelnemers had een leverstijfheid van >9,5kPa, wat kan duiden op de aanwezigheid van ernstige leverfibrose. De factoren die geassocieerd waren met hogere leverstijfheid bij deelnemers met NAFLD: hogere leeftijd, meer insulineresistentie, hogere alanine-aminotransferase. Ten slotte werd er

in het bloed van 160 morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie hadden ondergaan, gezocht naar niet-invasieve markers voor de opsporing van niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) en ernstige leverfibrose. Peroperatief werd een leverbiopsie verricht. Bijna alle patiënten met NASH en fibrotestadium 2–3 (Brunt) hadden lage levels van groeihormoon en dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEA-S). Hoewel deze hormonen en andere markers als bijvoorbeeld insuline, cytokeratine 18 en adiponectine sterk geassocieerd waren met aanwezigheid van NASH, was de voorspellende waarde van deze testen niet voldoende om in de kliniek te kunnen gebruiken teneinde onderscheid te maken tussen patiënten met of zonder ontsteking en/of fibrose.

Curriculum vitae

Edith Koehler (1984) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Maastricht (2003–2010). Daarna startte zij haar promotieonderzoek in het Erasmus MC onder begeleiding van prof. dr. H.L.A. Janssen en dr. J.N.L. Schouten. Sinds april 2013 is zij in opleiding tot MDL-arts. Momenteel werkt Edith in het Deventer Ziekenhuis.

Het proefschrift is te verkrijgen via e.koehler@erasmusmc.nl.

PegIntron[®]
(peginterferon α -2b, HGS)

selectie gezonde nierdooistand, degenen met klinisch significante nierinsufficiëntie en degenen met risico van een onbalans in de elektrolyten, moet de arts overwegen om voor en na de behandeling een elektrolytenbepaling en een nierfunctietest uit te voeren. Als patiënten symptomen ervaren zoals ernstige zwelling, abdominale uitzetting, hooftdruipen, pruritus, angio-oedeem of anafylactische reacties, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. Het voortzetten van de behandeling bemoeilijkt, kunnen zij de inname van MOVIPRE®/MOVIPRE® Oranje vertragen of tijdelijk stop zetten en moeten zij hun arts raadplegen. MOVIPRE® Oranje mag niet gebruikt worden door patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie **Bijwerkingen** Diarree is een te verwachten effect van darm-vorbereiding. Als gevolg van de interventie komen ongewenste reacties voor in de meerderheid van de patiënten gedurende de darmvorbereiding. Hoewel deze variëren per voorbereiding komen misselijkheid, braken, abdominale uitzetting, abdominale pijn, anale irritatie en slaapprostissen vaak voor in patiënten die een darmvorbereiding ondergaan. Zoals bij andere macrogel bevattende producten kunnen misselijkheid, braken, diarree, pruritus, angio-oedeem of anafylactische reacties voorkomen. **Immuunsysteemaandoeningen** *Niet bekend* anafylactische reacties **Psychische stoornissen** *Vaak* slaapstoornis **Zenuwstelselaandoeningen** *Vaak* duizeligheid, hoofdpijn *Niet bekend* convulsies geassocieerd met ernstige hyponatriëmie **Haradaandoeningen** *Niet bekend* oedeem **Maagdarmsstelselaandoeningen** *Zeer* vaak abdominale pijn, misselijkheid, abdominale uitzetting, anaal ongemak *Vaak* braken, dyspepsie **Soms** dysfagie *Niet bekend* flatulentie, kacholzen **Lever- en galstelselaandoeningen** *Soms* abnormale leverfunctietesten **Huid- en onderhuidsaandoeningen** *Niet bekend* pruritus, urticaria, rash **Algemeen** *Zeer* vaak malaise, vermoeidheid, plaats-tormissen *Zeer* vaak maagklachten *Vaak* misselijkheid, hoofdpijn **Overige** *Soms* angio-oedeem **Overzoecken** *Niet bekend* Elektrolytverstoreningen waaronder verlaagde bicarbonaatconcentratie in het bloed, hyper- en hypocalcëmie, hypofosfatëmie, hypokaliëmie en, hyponatriëmie (deze laatste twee verstoreningen komen vaker voor in patiënten die gelijktijdig medicatie innemen die de nieren benadeelt zoals ACE-remmers en diuretica) en **Kanalisatie** **Uw Prijs** Voor prijzen zie Z-index **Datum** juli 2012. Volledige SPC's zijn op aanvraag verkrijgbaar.

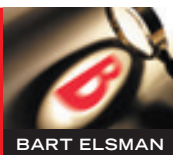
NORGINE

NORGINE

NIEUW  **Xifaxan®550**
Rifaximine- α

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE VICTRELS, Voor de volledige productinformatie zie bijlage 1 van de goedkeurde SPC op www.ema.europa.eu. Voor informatie over rivabine en peginterferon alfa verwijzen wij naar de desbetreffende SPC's. **NAAM VAN HET GEENESMIDDEL: VICTRELS** **QUALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 200 mg boceprevir per harde capsule. **FARMACEUTISCHE FORM:** harde capsule. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP EN WERKINGSMECHANISME:** Boceprevir is een direct-acting antiviral agent (DAA) die de hepatitis C virus (HCV) protease remt. Het wordt gebruikt in combinatie met peginterferon alfa (PEG-IFN α) en rivabine (RBV) bij niet eerder behandelde volwassenen met gecompenseerde leverziekte of bij een eerdere behandeling heeft gefaald. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor boceprevir of de componenten van VICTRELS, of voor PEG-IFN α -RBV of voor rivabine. **Gebruik bij kinderen:** Het gebruik van VICTRELS bij kinderen wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij zwangere vrouwen:** Het gebruik van VICTRELS bij zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen. **Bijzondere Waarschuwingen:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV gaat gepaard met extra hemoglobineafname van ± 1 g/dl in wk 8 vs. standaardzorg. Voor behandeling, in wk 4 en 8, en daarna waar klinisch aangegeven moet een volledig bloedbeeld worden verkregen. Hemoglobine < 6.2 mmol/l (< 10 g/dl) kan motivatie zijn voor anemiebehandeling. Raadpleeg SPC van rivabine voor dosisaanpassing en overdrinking bij toezetting van RBV. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 1:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. Het gebruik van VICTRELS alleen PEG-IFN α -2b-RBV. De frequentie van ernstige/levensbedreigende infecties lijkt hoger in de VICTRELS-armen dan de controlearm. Het aantal neutrofielen moet daarom voor en na behandeling regelmatig worden beoordeeld. Aanbevelen wordt infecties direct te beoordelen en te behandelen. Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV gaat gepaard met een hoger % neutropenie (incl. graad 4) en een hoger % infecties. Raadpleeg SPC van peginterferon alfa. Overgevoeligheid. Ernstige acute overgevoeligheidsreacties (bv. urticaria, anafylaxie, anafylactische shock) zijn waargenomen bij combinatiebehandeling met VICTRELS, PEG-IFN α en RBV. Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 2:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 3:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 4:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 5:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 6:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 7:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 8:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 9:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 10:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 11:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 12:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 13:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 14:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 15:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 16:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 17:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 18:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 19:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 20:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 21:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 22:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 23:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 24:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 25:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 26:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 27:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 28:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 29:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 30:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 31:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 32:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 33:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 34:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 35:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 36:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 37:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 38:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 39:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 40:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 41:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 42:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 43:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 44:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 45:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 46:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 47:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 48:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 49:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 50:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 51:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 52:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 53:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 54:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 55:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 56:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 57:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 58:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 59:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 60:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. **Gebruik bij patiënten met een chronische HCV-genotype 61:** Het gebruik van VICTRELS in combinatie met PEG-IFN α -RBV wordt niet aanbevolen. <

VICTRELIS
boceprevir, MSD



Argentinië

Een korte wandeling op de gletscher Perito Moreno. Dat kon absoluut niet voor iemand ouder dan 65 jaar. Maar wel: paardrijden en mountainbiken in de Andes. Het was prachtig tot A. last kreeg van een tranend, pijnlijk linker oog. In Salta vonden we met moeite een Medico Especialista en Oftalmologia.

Dr. Alejandro Srur was een vriendelijke man van een jaar of vijftig. Hij sprak geen woord Engels, wij vrijwel geen Spaans, maar

Alejandro was geduldig en nam de tijd. Een anamnese met veel misverstanden, maar met tekeningen en gebaren kwamen we eruit. Na uitvoerig onderzoek met een oogspleetlamp was de conclusie van het Consultorio de Ojos, dat het een Queratitis betrof.

De oorzaak was natuurlijk onduidelijk, maar je kon het oog maar het best voor alle oorzaken behandelen: lokale corticosteroïden, antibiotica en ganciclovir.

Ik probeerde nog een gesprek op gang te brengen over DBC en DOT, maar daar was geen beginnen aan.

Na een half uur konden we 200 pesos (14 euro!) afrekenen!

Het consult werd afgesloten met kus op de wang van de patiënte. De behandeling hielp binnen een dag!

Viva Medicina Maxima!

TREATMENT AND CHEMOPREVENTION OF FAMILIAL DUODENAL ADENOMATOSIS

Bjorn van Heumen, Radboud Universiteit Nijmegen, 23 oktober 2013



Sinds colectomie bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP) als standaardmaatregel wordt uitgevoerd ter voorkoming van darmkanker, is de prognose flink verbeterd. Duodenumkanker is een van de belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaken. Profylactische duodenectomie kan een langere ziektevrije periode bieden, maar gaat

gepaard met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Het proefschrift onderstreept het belang van coloscopie bij patiënten met sporadische duodenum-adenomen, aangezien deze geassocieerd lijken voor te komen met colorectale tumoren.

Om de noodzaak tot radicale profylactische chirurgie uit te stellen, zou chemopreventie wenselijk zijn. Daartoe werden de effecten van potentieel werkzame middelen verkend middels gastro-intestinale tumorcellijnen als onderzoeksmodel. Om de anti-carcinogene eigenschappen van curcumine, quercetine en het omega-3-vetzuur eicosapentaëenzuur te kunnen verklaren, bleek inductie van de mucosale ontgiftingscapaciteit via fase II ontgiftingsenzymen geen factor van betekenis. Wel werd vastgesteld dat combinatiebehandeling van lage dosis celecoxib met ursodeoxycholzuur groeiremmende effecten heeft in tumorcellijnen.

Tot slot worden de resultaten beschreven van de multicentrum gerandomiseerde klinische trial naar het effect van de behandeling

met celecoxib & ursodeoxycholzuur versus celecoxib & placebo op duodenum-adenomen in patiënten met FAP. Hoewel celecoxib de duodenale poliep dichtheid vermindert, blijkt toevoeging van ursodeoxycholzuur aan de behandeling met celecoxib dit effect teniet te doen. Mucosale bescherming tegen carcinogenen en het beschermingsmechanisme van geprogrammeerde celdood blijkt bij patiënten met FAP lager dan bij niet-FAP-patiënten, hetgeen zou kunnen bijdragen aan een verhoogde gevoeligheid voor maligne transformatie.

Bij langdurig gebruik van celecoxib in chemopreventie dienen de gunstige effecten te worden afgewogen tegen de risico's op bijwerkingen. Toekomstige studies dienen lage doseringen celecoxib en ursodeoxycholzuur, in combinatie met andere potentiële anti-carcinogene middelen, als mogelijke chemopreventieve opties te blijven evalueren.

Curriculum vitae

Bjorn van Heumen (Nijmegen, 1976) studeerde geneeskunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Na een ANIOS-schap interne geneeskunde in het Slingeland Ziekenhuis Doetinchem begon hij in oktober 2008 aan het onderzoeksproject dat heeft geleid tot zijn promotie onder prof. dr. J.P.H. Drenth en prof. dr. ir. E. Kampman. In juli 2011 begon Bjorn met zijn opleiding tot MDL-arts in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, die hij nu vervolgt in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem.

Het proefschrift is te verkrijgen via b.vanheumen@mdl.umcn.nl.



Xifaxan[®]550
Rifaximine- α

NIEUW

Robuuste bescherming tegen recidiverende episodes van hepatische encefalopathie¹



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

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

* In de hoofdstudie¹ werd gelijktijdig lactulose gebruikt door 91% van de patiënten. Zie elders in deze uitgave voor referenties en verkorte SPC.

Product onder licentie van Alfa Wassermann S.p.A.
XIFAXAN is een handelsmerk van de Alfa Wassermann groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

Meer kennis over coeliakie dankzij ISSCD

Kort geleden is de International Society for the Study of Celiac Disease (ISSCD) opgericht. De ISSCD is de internationale organisatie voor professionals die werken op het gebied van coeliakie en andere aan gluten gerelateerde ziekten bij de mens. Het doel van de vereniging is de bevordering van wetenschappelijke kennis op dit gebied. Dit doet de ISSCD onder andere door het ondersteunen van de organisatie van het tweejaarlijkse International Celiac Disease Symposium, dat zojuist weer plaatsvond van 22–25 september 2013 in Chicago. De ISSCD wil niet alleen de internationale samenwerking tussen wetenschappers bevorderen, maar zoekt ook samenwerking met andere organisaties

op het gebied van coeliakie, zoals patiëntenorganisaties en bedrijven. De website van de ISSCD (www.isscd.net) geeft een compleet overzicht van de geplande activiteiten.

De ISSCD kan haar werk alleen doen als de vereniging een groot aantal leden heeft. Meldt u daarom aan als lid. Meer informatie over lidmaatschap van de ISSCD vindt u op www.isscd.net/about_membership.htm.

International Society for the Study of Celiac Disease ISSCD

RESTORATIVE SURGERY AFTER PROCTOCOLECTOMY

Joost Heikens, Universiteit van Nijmegen, 23 oktober 2013



Patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP) en 20–30% van de patiënten met colitis ulcerosa (CU) die refractair zijn voor medicamenteuze therapie, komen in aanmerking voor chirurgie. De gangbare curatieve behandeling is dan een proctocolectomie (verwijdering van dikke darm en endeldarm). Daarna leeft de patiënt met een stoma of kiest

voor een ingreep die de continuïteit van de darmen moet herstellen. Momenteel is de Ileal Pouch Anal Anastomosis (IPAA) de standaardtechniek voor continuïteitsherstel, ondanks significante morbiditeit. De complicaties van IPAA hebben geleid tot een alternatief, de Ileal Neo Rectale Anastomose (INRA). In dit proefschrift worden beide technieken geanalyseerd.

De resultaten van INRA laten zien dat de nieuwe techniek veilig en goed kan worden uitgevoerd. INRA laat de anatomie van het kleine bekken intact in tegenstelling tot IPAA, waardoor er geen sprake is van infecties in het kleine bekken (*pelvic sepsis*) of van autonoom zenuwletsel. Als cohort laat INRA echter geen significante verschillen zien in functionele resultaten, complicaties of kwaliteit van leven in vergelijking met IPAA. Deze resultaten hebben ons doen besluiten om INRA niet verder te ontwikkelen en IPAA te accepteren als de gouden standaard.

Van oudsher werden bij de aanleg van IPAA de oncologische resectievlakken gevolgd. Dit is een *en-bloc resectie* van het rectum met het mesorectum door middel van scherpe dissectie in het a-vasculaire vlak tussen de viscerale en pariëtale fascie van het rectum.

Door de moderne ontwikkeling wordt het mogelijk om veilig deze oncologische dissectievlakken te verlaten en een resectie uit te voeren dicht op de endeldarm, de zogenaamde close *rectal dissection*. Daarmee benadert IPAA het INRA-concept. Mogelijk resulteert dit in minder complicaties met behoud van functie en kwaliteit van leven. Momenteel wordt deze vernieuwde IPAA in het UMC St Radboud in onderzoeksverband uitgevoerd.

Curriculum vitae

Joost Heikens (Zuid-Afrika, 1976) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht. Daarna startte hij zijn promotieonderzoek bij de vakgroep chirurgie in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg in samenwerking met het UMCN onder leiding van prof. dr. C.J.H.M. van Laarhoven. Na zijn opleiding tot algemeen chirurg doorliep hij de vervolgopleiding tot oncologisch chirurg in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Sinds 1 juli 2013 is hij oncologisch en gastro-intestinaal chirurg in Ziekenhuis Rivierenland te Tiel.

Het proefschrift is te verkrijgen via joost.heikens@zrt.nl.

Focus op perfectie in 2013

Azafalk®

100 mg

75 mg

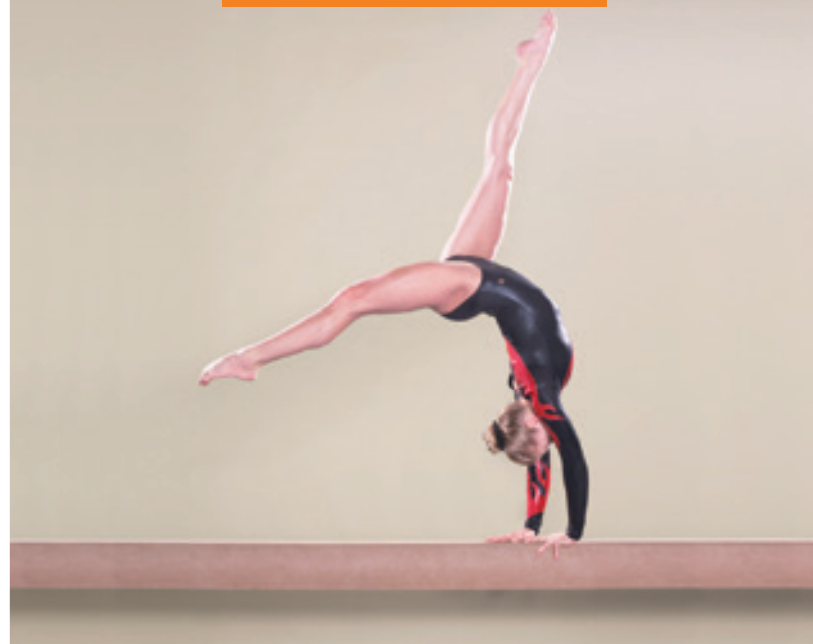
50 mg

25 mg

Nieuw

Azafalk® (azathioprine)
75 mg en 100 mg tablet

Budenofalk®



Budenofalk® (budesonide)
3 mg capsule, 9 mg granulaat en schuimklysma

Salofalk®



Salofalk® (mesalazine)
3 g Granu-Stix®, 500 mg tablet, 1 g zetpil, klysma's

Ursofalk®



Nieuw

Ursofalk® (ursodeoxycholzuur)
500 mg tablet en 50 mg/ml suspensie

“Er is een vacature voor een vijfde MDL-arts. Dat moet nog worden aangegeven op de website, maar Gudrun Müller is terug naar Duitsland wegens ernstig zieke familie”, vertelt Willemien Erkelens. Samen met Joost Scherpenisse vertrok ze begin 2011 naar het Gelre ziekenhuis in Apeldoorn. Beiden waren gevraagd de MDL-afdeling nieuw leven in te blazen. “De afdeling bestond al, alle faciliteiten waren aanwezig met een moderne endoscopie-afdeling, maar wel zonder MDL-artsen. Die waren verdwenen.”

Gelre is klaar om verder uit te breiden

Gelre bestaat uit twee ziekenhuizen. Eén in Apeldoorn – sinds 2009 volledig gerenoveerd – en één in Zutphen, nieuw gebouwd en in oktober 2010 in gebruik genomen. Gelre ziekenhuizen bestrijkt de regio Apeldoorn–Zutphen, een verzorgingsgebied van bijna 300.000 inwoners. Met zo’n 3.500 medewerkers, onder wie 180 specialisten, behoort het tot de grotere ziekenhuizen van ons land. Scherpenisse en Erkelens werkten alle twee in Delft. Hij begon er in 1988 en zag daar de afdeling groeien van één naar zeven MDL-artsen. Erkelens startte daar in 2003. “Het groen en de rust trokken me naar het oosten”, legt ze uit. “Ik was toe aan een nieuwe uitdaging”, verklaart Scherpenisse zijn overstap naar Apeldoorn.

Lever

MDL in het Gelre in Apeldoorn doet “bijna alles”, zegt Erkelens. “Manometrie en dun-nedarmonderzoek doen we nog niet. Maar wel ERCPs en endo-echo’s.” De afdeling behoort tot één van de hepatitisbehandelcentra. Hiervan telt ons land er momenteel veertig. Ze zijn gecertificeerd door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Internisten Vereniging op grond van de aanwezigheid van uitgebreide expertise met betrekking tot virale hepatitis. In Apeldoorn worden jaarlijks zo’n twintig patiënten behandelt met een antivirale therapie.

Behalve de vier MDL-artsen kent de afdeling twee verpleegkundig endoscopisten, drie MDL-verpleegkundigen en twee ver-

pleegkundigen die de opleiding tot physician-assistant volgen. Eén keer per week wordt spreekuur gehouden in Zutphen.

Bevolkingsonderzoek

De afdeling is klaar voor het bevolkings-

onderzoek darmkanker. “We hebben voldoende gecertificeerde artsen en verpleegkundigen en zijn volledig goedgekeurd als endoscopiecentrum. Kortom, de afdeling staat weer op de rit en nu willen en kunnen we gaan uitbreiden.”



Onderste rij: Joost Scherpenisse, Daan de Koning. Bovenste rijen: Hans van Manen (PA), Trudy Rijnveld (VE), Tim Froger (PA), Wilma Vis (VE), Willemien Erkelens, Hendrien Westerink (MDL-vpk), José de Haan (VS), Jeanine Elzerman (MDL-vpk). Ontbrekend op de foto: Roland Schröder.

We zijn voor steeds meer indicaties bij IBD geregistreerd.¹

Zo boekt Remicade elke dag vooruitgang in IBD.¹⁻⁵

Toen Remicade twaalf jaar geleden werd geïntroduceerd, betekende dit een belangrijke stap vooruit in de behandeling van Crohn. Het was de eerste tnf-alfablokker voor Crohn en bood patiënten verlichting zoals nooit tevoren. Inmiddels zijn er wereldwijd meer dan anderhalf miljoen mensen met Remicade behandeld⁵ en het worden er elke dag meer. Maar de vooruitgang stopte niet twaalf jaar geleden. Sindsdien is er met Remicade meer klinisch onderzoek gepubliceerd dan met welke tnf-alfablokker voor IBD dan ook.⁶ Hierdoor worden voortdurend nieuwe mogelijkheden ontdekt om patiënten nog beter te behandelen. Remicade is inmiddels dan ook niet alleen geregistreerd voor ernstige Crohn, maar ook voor matige Crohn, Crohn bij kinderen, Crohn met fistelvorming en colitis ulcerosa bij volwassenen en nu ook bij kinderen.¹ Momenteel wordt bovendien onderzoek gedaan naar het verbeteren van de respons bij Crohn-patiënten door doseringen te personaliseren.⁷ Zo blijft Remicade vorm geven aan vooruitgang. Voor uw patiënten en u, nu en in de toekomst.

Remicade geeft vorm aan vooruitgang.  **Remicade**[®]
(infliximab)



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

