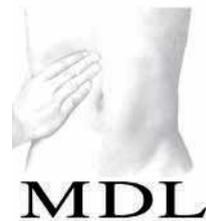


STAND VAN ZAKEN 122 / INTERVIEW: COMPLICATIES BARIATRISCHE  
CHIRURGIE 124 / LEVER 127-129 / ORATIE 129 / PEGS IN NEDER-  
LAND 131 / VOEDING 132 / CCUVN 133 / AFSCHIED: WIM HOPMAN 134  
NVMDL 135 / THEMA: ERFELIJKE DARMZIEKTEN 137-153 / COLUMN 153  
OPINIE 155 / MDL TRANSFERS 157 / CASUÏSTIEK 159-161  
WETENSCHAP 160 / DE AFDELING 163



# MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING  
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 22 / NUMMER 4 / DECEMBER 2016

**MORTALITEIT BINNEN FAMILIES MET ERFELIJKE  
DARMKANKER IS AANMERKELIJK GEDAALD**

## Droogzwemkampioenen en papierwerk

In de jaren tachtig zag ik mevrouw H.M. Dupuis binnenkomen voor de Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC)-in-oprichting in het AZL (nu LUMC). Ik zei: “Dat wordt een nieuw werkgelegenheidsproject.” Voor de artsen, voor de METC-leden enzovoort. Ze is mede hierdoor wereldberoemd geworden in Nederland en heeft het tot senator gebracht. Met dien verstande dat METC-leden voor dit extra papierwerk worden betaald en wij het erbij doen.

In 2000 diende ik mijn protocol ‘Cladribine bij refractaire coeliakie’ in bij de METC Arnhem-Nijmegen. De eerstvolgende patiënt kwam voordat de METC het protocol had gelezen, ik gaf het label *compassionate use* af. En omdat het zo goed werkte, zei de METC: “Voorleggen hoeft niet meer.” Bij alle artikelen staat dat de METC het goed vond.

Op die manier werken is nu volledig onacceptabel. Het papierwerk beslaat inmiddels weken, soms maanden. Eind 2015 startte VWS – met nog veel meer (overheids-) instanties – de actie *Merkbaar Minder Regeldruk*. Actiedagen in de rijtuigenloods in Amersfoort volgden. Patiënten, zorgverleners (geofende zwemmers), zorgaanbieders, verzekeraars en de overheid werd voorgehouden: ‘smeed het ijzer als het heet is’. Kortom, droogzwemmers als minister Schippers vertellen ons hoe we moeten zwemen en willen ons nu opnieuw helpen om beter te leren zwemen. Maar google wat en u vindt *paperwork*, *more paperwork*.

De laatste weken krijg ik weer de ene oekaze na de andere over mij heen. Het aanwijzen van PI-schap (aanstelling onderzoeker): papierwerk voor de universitair hoofddocent, anders krijgt iemand nooit een petje. Patiënten die voor iedere zorgverzekeraar een apart formulier bijvoeding nodig hebben: invullen, anders is de patiënt de dupe. Robijn-criteria van mijn patiënten invullen: *second opinion* of toch tertiaire zorg? Lokale ziekenhuizen willen niet direct doorverwijzen, bang voor rekeningen onderlinge dienstverlening en anders zijn ze géén STZ-ziekenhuis, dus verwijzingen gaan via de huisarts. Een U-bocht heet dat. Volgens de zorgverzekeraars is dat géén tertiaire zorg, dus pas op: anders frauderen we. De klachtencommissie van het ziekenhuis wil over een incident van drie jaar terug “met spoed” – maar dan ook graag gisteren – een antwoord. De patiëntveiligheid staat voorop. De wachttijden voor kanker moeten korter. Dat

mijn IBD-patiënt disfunctioneert omdat hij een symptomatische stenose heeft, is dan ‘jammer’, maar gelukkig is het géén ‘K’.

De geofende droogzwemmers adviseren: budgettair neutraal oplossen. Als je je niet houdt aan de Treek-normen, heb je een probleem. Voor IBD dan maar een treek-norm starten, dan kunnen we IBD ook uitplaatsen. Het is géén kanker. Ofwel: de oplossing is dat wij als MDL-artsen een probleem hebben dat we mogen uitplaatsen. Nog meer papierwerk.

De LIRIC-trial (topwerk van Stokkers/Ponsioen) liet zien dat eerder opereren in plaats van monoclonals misschien wel veel beter is dan monoclonals bij een nieuwe Crohn. Maar opereren kan niet, want ‘K’ is belangrijker. Hoe moet LIRIC 2 dan academisch van de grond komen? Aan kanker ga je dood, aan IBD (nog) niet.

De papieren tijgers die we produceren voor de droogzwemmers van de overheid, de inspectie, METC, klachtencommissie, directies: ze houden ons weg van ons werk.

Deze column verzuipt bijna omdat ik er géén tijd voor heb. Cynisch en badinerend? Oké, maar wel realistisch.

Oh ja, een nieuwe marsorder van de inspectie: de bekwaamheidsregistratie van mijn stafleden, assistenten en verpleging voor het gebruik van hoogrisico-apparatuur. Het is een eis van het convenant medische technologie. De IGZ handhaaft: spoed AUB, de inspectie komt dit jaar langs en wil het papierwerk zien. Format? “Geen format helaas, máák maar wat.” Gelukkig heeft Geert D’Haens in de vorige *MAGMA* al uitgelegd dat de droogzwemkampioenen het *investigators initiated* onderzoek dood drukken met hun liefdevolle omhelzing van regeldruk, dat zal ik hier niet herhalen.

Maar weet wel: ons klinisch en maatschappelijk relevante onderzoek verandert de zorg, niet oekaze na oekaze die mij als duur betaalde professional weghouden van de patiënt.

Chris Mulder

U kunt *MAGMA* 4-2016 met REFERENTIES te allen tijde raadplegen via [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA).

## Goede zorg: niet altijd dichtbij

Goede (MDL-)zorg dicht bij huis is wat patiënten wensen, wat de overheid verlangt, waar verzekeraars naar streven bij hun inkoopbeleid en waar we ons binnen de vereniging hard voor maken.

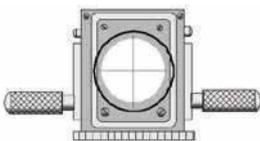
Voor algemene MDL-problemen en zelfs voor de meer gespecialiseerde MDL-zorg kan een patiënt bijna altijd in de eigen regio terecht. Waar het gaat om topreferente en academische zorg ligt dat anders. Academische ziekenhuizen maken keuzes, benoemen speerpunten en stoten meer algemene zorgtaken af. Dat kan leiden tot situaties waarbij een patiënt een rondgang maakt langs meerdere academische centra alvorens ergens gehoor te vinden.

Persoonlijk maak ik die situatie regelmatig mee. Voor complexe motoriekstoornissen worden patiënten uit het hele land naar Maastricht verwezen. Vanuit Noord-Holland of Friesland wordt de dag tevoren al naar het zuiden gereisd om voor de afspraak de volgende dag op tijd aanwezig te zijn. Ik voel me bezwaard tegenover een patiënt die twee dagen onderweg is en in een hotel overnacht voor één consult.

Maar patiënten ervaren dat niet zo. Hun probleem is soms nijpend en bij een ronde langs vele ziekenhuizen konden zij niet worden geholpen. Ergens terecht kunnen, gehoord en begrepen worden, is dan van veel waarde, nog afgezien van wat er medisch geboden kan worden.

Binnen NFU-verband vindt afstemming in aanbod van gespecialiseerde (MDL-)zorg plaats en zijn expertisecentra benoemd. Keuzes maken is verstandig, geeft diepgang, houdt volumes hoog en daarmee ook kennis en vaardigheden. Het gevolg is dat patiënten soms verder moeten reizen. Liggen Groningen en Maastricht echt zo ver weg? Dat is een Randstedelijke gedachte, maar geen bezwaar voor patiënten!

Was getekend,  
*Ad Masclee*  
- voorzitter -



## Erfelijke darmtumoren

In deze uitgave van MAGMA staan erfelijke MDL-tumoren centraal, met drie artikelen over onderzoek van het Lynch-syndroom (LS), één over familiale adenomateuze polyposis en het laatste over familiair pancreascarcinoom.

In de jaren negentig werden de 'Amsterdam-criteria' voor HNPCC/ Lynch-syndroom opgesteld. Aan deze criteria werd voldaan als drie familieleden darmkanker hadden. Studies van deze families lieten mede als gevolg van selectie hoge risico's op darmkanker zien. Sinds de invoering van screening op LS van alle patiënten met CRC <70 jaar worden ook families ontdekt met een milder ziektebeeld. Ten Broeke (LUMC) analyseert de hoogte van het kankerrisico bij patiënten met Lynch-syndroom.

Bij Lynch-syndroom kunnen ook andere tumoren dan colorectaal carcinoom optreden, zoals tumoren van endometrium, urinewegen, maag en dunne darm. De vraag is of naast screening op colorectaal carcinoom screening op deze andere tumoren ook zinvol is. Haanstra (UMCG) laat de resultaten zien van screening op dunnedarmcarcinoom door middel van videocapsule-endoscopie.

Er is toenemende belangstelling voor de rol van het immuunsysteem bij het ontstaan van Lynch-syndroom. Recent is men er in het Radboudumc in geslaagd een vaccin te ontwikkelen, gericht op het voorkomen van tumorvorming bij LS. Ekkelboom bespreekt de mogelijkheden van vaccinatie voor de toekomst.

In de afgelopen jaren is in Nederland veel onderzoek verricht naar de beste operatieve behandeling bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis. Momenteel is er veel aandacht voor medicamenteuze behandeling. Roos en Kallenberg (AMC) geven een overzicht van de huidige resultaten.

Pancreascarcinoom is een van de meest letale tumoren. Personen met een verhoogd risico op pancreascarcinoom vormen een geschikte groep om de mogelijkheid van vroege opsporing en behandeling te onderzoeken. Rotterdamse MDL-artsen zijn erin geslaagd om hiertoe nationaal en internationaal een succesvolle samenwerking op te zetten, zoals wordt beschreven door Overbeek.

Veel leesplezier!

*Hans Vasen (LUMC) en Fred Menko (NKI)*

BEZINNING OP ROL MDL-ARTS IN BARIATRIE

# Complicatiemanagement verdient hoogste prioriteit

Het aantal bariatrische ingrepen in Nederland neemt snel toe. Hoewel deze operaties al tientallen jaren worden uitgevoerd, is er over bariatricie nog de nodige onwetendheid en gebrek aan kennis bij patiënten en behandelaars. Luuk Berk (Franciscus Gasthuis Rotterdam) en Sjoerd Kuiken (OLVG Amsterdam) vinden dat MDL-artsen zich moeten bezinnen op hun rol binnen dit betrekkelijk jonge vakgebied. Volgens de twee MDL-artsen verdient complicatiemanagement de hoogste prioriteit. Om die reden hebben zij het initiatief genomen tot de oprichting van een expertisegroep. “Er is nog veel te ontdekken.”

**L**uuk Berk en Sjoerd Kuiken kwamen tijdens de afgelopen NVGE-najaarsvergadering met elkaar in contact toen zij als gastspreker optraden tijdens het NVGIC-symposium *De helpende hand tussen MDL-arts en Upper-GI-chirurg*. Onafhankelijk van elkaar liepen zij al langer rond met het idee dat het tijd was voor een gezamenlijk platform om kennis uit te wisselen over de behandeling van endoscopisch te benaderen complicaties van bariatrische chirurgie. Ook andere collega's in den lande hadden aangegeven hieraan behoefte te hebben.

“Ik raakte destijds via chirurgie bij bariatricie betrokken”, vertelt Luuk Berk. “Lange tijd heb ik er de nodige aversie tegen gehad. Voor bepaalde patiëntengroepen erken ik inmiddels het nut om zich te laten opereren. De afgelopen jaren verwees ik verschillende patiënten met onder meer levercirrose naar onze bariatriciegroep, omdat ik dacht: ‘dit gaat nooit goed komen zonder een ingreep’. Wel heb ik de indruk dat onze betrokkenheid als MDL-arts bij bariatrische ingrepen ons nog steeds als het ware ‘overkomt’. Dat sterkt mij in de overtuiging dat MDL-artsen

zich moeten bezinnen op hun rol in de bariatricie.”

Vanuit de MDL wordt in Nederland op dit moment relatief weinig gepubliceerd over de aanpak van complicaties bij en na bariatrische ingrepen, stelt Berk vast. “Laten we daarom alle complicaties bij elkaar brengen en proberen te komen tot een uniforme werkwijze. Op die manier komen we erachter welke aanpak werkt en welke niet of minder. Zo weet ik inmiddels uit ervaring dat voor het stoppen van een lekkende operatienaad waarschijnlijk andere clips nodig zijn dan die nu op de markt worden aangeboden.”

“Mogelijk,” vult Sjoerd Kuiken aan, “dat met het doorontwikkelen van de zogeheten *lumen apposing stents* de chirurg straks niet meer nodig is om ERCP uit te voeren bij patiënten met een *gastric bypass*. Wat

**Aandacht voor endoscopische mogelijkheden bij bepaalde complicaties**

ik zo waardevol vond na afloop van het symposium, was dat we met elkaar *tips & tricks* uitwisselden. Zo vertelde Luuk dat hij niet langer dan vier weken doorgaat met het plaatsen van stents. Zo'n stent is erg ongemakkelijk voor de patiënt. Die heeft pijn, kan niet eten en zit de hele dag te boeren. Ik vond het een *eyeopener* om te zeggen: tot zover en niet verder. Tot dan toe dacht ik steeds: ‘als de patiënt het nog wat langer volhoudt, dan wordt de kans van slagen groter’. In de expertisegroep kunnen we bespreken welke termijn je idealiter zou moeten aanhouden.”

Voor Berk is duidelijk dat als er na plaatsing van de eerste stent geen genezingsstendens ontstaat, deze tendens ook niet intreedt na plaatsing van een tweede of derde stent. Berk: “Dan is zo'n stent alleen nog maar nuttig om het operatiegebied tot rust te laten komen en de patiënt voor te bereiden op een ingreep. Ik ben erg benieuwd naar de ervaringen van collega's op dit gebied. Dat zijn waardevolle onderwerpen ter bespreking in zo'n expertisegroep.”

Doorgaans overlijden geen patiënten aan een bariatrische ingreep. Als dat toch gebeurt, is dat het gevolg van complicaties achteraf. Berk: “Patiënten die overleden, kwamen meestal bij ons langs met een lekkende operatienaad. Als we als MDL-artsen vinden dat deze patiënten met endoscopische therapie beter geholpen kunnen worden, dan is het noodzakelijk om daar als vakgroep over te praten. Bijvoorbeeld over de vraag wat je doet met het deel van de maag dat blijft zitten. Bij een *gastric sleeve* wordt dat deel eruit geknipt en is er sprake van een redelijk acceptabele anatomie

## OPROEP tot deelname aan expertisegroep

Luuk Berk en Sjoerd Kuiken zoeken collega-MDL-artsen die kennis en ervaring hebben opgedaan met complicaties na bariatrische ingrepen. De initiatiefnemers willen begin volgend jaar een startbijeenkomst houden van de Expertisegroep morbide obesitas.

Wie is geïnteresseerd in deelname, kan zijn of haar belangstelling kenbaar maken aan Luuk Berk via [l.berk@franciscus.nl](mailto:l.berk@franciscus.nl) en/of Sjoerd Kuiken via [s.kuiken@olvg.nl](mailto:s.kuiken@olvg.nl).

zonder verhoogd risico op bijvoorbeeld maligniteiten. Als je endoscopisch een *sleeve* aanlegt, blijft het deel van de maag zitten dat niet meer wordt gebruikt. Je kunt daar vervolgens niet meer makkelijk bij komen. We zullen dus moeten nagaan of er opties zijn om het achtergebleven deel naderhand te kunnen controleren of, zo nodig, endoscopisch te verwijderen.”

De obesitasklinieken zijn expertisecentra gericht op chirurgische volumina, niet op MDL. Verhoudingsgewijs komen bij het aantal bariatrische ingrepen in een centrum zó weinig complicaties voor dat de MDL-arts er in het algemeen niet heel vaak bij betrokken wordt. Berk: “Onze expertise blijft daardoor steeds beperkt. Daarom is het belangrijk de verrichtingen die we doen, in de expertisegroep te bespreken. Als we vaststellen welke bariatrische complicaties er zijn, dan kunnen we een soort endoscopische vaardigheid en een gezamenlijk plan van aanpak definiëren. Daar zouden we als basis mee kunnen beginnen.”

Kuiken pleit in dit verband voor aange- wezen expertisecentra met aangewezen interventie-endoscopisten voor de behandeling van deze specifieke complicaties. “De neiging bij endoscopisten bestaat om te denken: ‘hé, wat interessant, dat lijkt me ook mooi om te doen’. Ik hoorde laatst een voorbeeld hoe ontzettend dat kan misgaan met een *endobarrier*, een sok die in de *bulbus duodeni* wordt bevestigd en

ervoor zorgt dat het eten niet in contact komt met de darmwand. De sok zit met een ring vast die je er met specifieke kennis en met een specifiek apparaat uit moet halen. De expertise hieromtrent is alleen voorhanden in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem. Patiënten die met zo’n *endobarrier* in een ander ziekenhuis komen, lopen grote risico’s als een endoscopist denkt: ‘ik heb al zoveel stents verwijderd, die sok haal ik er ook wel even uit’. Die endoscopist doet er in dat geval echt verstandig aan die impuls te onderdrukken en de ingreep over te laten aan collega’s die hierin zijn gespecialiseerd.”

Kuiken ziet ook graag dat MDL-artsen zich dankzij de expertisegroep bewust worden van de endoscopische mogelijkheden bij bepaalde complicaties van bariatrische chirurgie. “Neem bijvoorbeeld een maagband die doorzweert in de maagwand. In dat geval moet de band worden verwijderd. Doorgaans stelt een MDL-arts deze diagnose aan de hand van een gastroscopie. De eerste reflex is om dat verwijderen te laten doen door de chirurg, die dan weer niet per definitie een bariatrische chirurg is.

Ik heb verschillende MDL-artsen gesproken die niet wisten dat deze ingreep heel goed endoscopisch is uit te voeren. Daarin zullen we onze collega’s duidelijk nog moeten meenemen. Een ander voorbeeld is de mogelijkheid van reguliere ERCP bij een patiënt met een *gastric bypass*, maar dan laparoscopisch geassisteerd. Deze techniek wordt in verschillende bariatrische centra inmiddels routinematig toegepast.”

De rol van MDL-artsen in het bepalen van de indicatiestelling voor bariatrische ingrepen is beperkt. Als lever-geïnteresseerden pleiten Berk en Kuiken ervoor dat ook patiënten die door overgewicht leverproblemen hebben gekregen, voor een bariatrische ingreep in aanmerking komen. “Een groot deel van de patiënten met levercirrose heeft deze aandoening als gevolg van vetstapeling in de lever”, zegt Berk. “Van deze populatie kan een serieus aantal worden geholpen met bariatrische chirurgie, ook al voldoen zij officieel niet aan de indicatiestelling. Daarom vind ik dat we ons als MDL-artsen voor deze patiëntengroep hard moeten maken.”



Sjoerd Kuiken (*links*) en Luuk Berk (*rechts*): “Ook patiënten die door overgewicht leverproblemen hebben gekregen, zouden voor een bariatrische ingreep in aanmerking moeten kunnen komen.”

# Vertrouw op Humira®

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

13 geregistreerde indicaties<sup>2</sup>

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

# Nationaal Hepatitisplan gelanceerd op Hepatitisdag 2016



De Nationale Hepatitisdag van 1 november 2016 in de Beurs van Berlage te Amsterdam stond in het teken van de lancering van het Nationaal Hepatitisplan.

Jim van Steenberg van het RIVM legde de noodzaak daarvan uit en vatte de gekozen aanpak samen.

Jaarlijks overlijden in Nederland 450–500 mensen aan de gevolgen van een infectie met hepatitis B of C. Er zijn naar schatting 40.000 personen drager van het hepatitis-B-virus en 28.000 personen zijn chronisch geïnfecteerd met het hepatitis-C-virus. Hoeveel personen in totaal ooit zijn gediagnosticeerd met hepatitis B en C is onbekend.

Preventiemaatregelen die in Nederland al worden genomen, zijn onder andere de selectie van bloeddonoren en screening van donorbloed plus hepatitis-B-vaccinatie van gedragsgebonden risicogroepen en – sinds 2011 – via het rijksvaccinatieprogramma. Toch is er veel ruimte voor verbetering, want het lukt momenteel nog niet om de ziektelast en sterfte verder terug te dringen.

Daarom hebben partijen die betrokken zijn bij de behandeling en bestrijding van hepatitis (onder anderen specialisten, GGD-artsen en huisartsen) samen een plan opgesteld dat beschrijft wat de knelpunten van de hepatitisbestrijding in Nederland zijn en wat mogelijke verbeteringen zijn. Dit Nationaal Hepatitisplan, getiteld *Meer dan opsporen*, heeft tot doel verdere verspreiding te voorkomen en de ziektelast en sterfte te verminderen. Dat kan door geïnfecteerden op tijd op te sporen én goede en snelle behandeling te bieden. Het plan focust op vijf pijlers: bewustwording en vaccinatie, opsporen van geïnfecteerden, diagnostiek en behandeling, verbeterde organisatie van de hepatitiszorg en een beter surveillancesysteem. Daarbij pleit het Nationaal Hepatitisplan voor één landelijk registratiesysteem en een kennisagenda om de hepatitiszorg in Nederland te optimaliseren.

Na de presentatie van het Nationaal Hepatitisplan volgden allerlei sessies die de vijf pijlers hierboven illustreerden. Infectiologen, microbiologen, MDL-artsen, GG&GD-artsen, verslavingsartsen en allerlei gezondheidszorgwerkers konden kennis nemen van de belangrijkste klinische onderwerpen (zoals: SVR bereikt en dan; hepatitis E; de toekomst van HBV). Daarnaast waren er meerdere sessies over screening, opsporing, preventie en het bereiken van de verschillende doelgroepen.

In de plenaire sessies lichtte Marianne Donker van het ministerie van VWS de rol van de overheid binnen het Nationaal Hepatitisplan toe. Roel Coutinho ging inhoudelijk in op het Advies van de Gezondheidsraad *Screening van risicogroepen op hepatitis B en C*, dat op 1 november

2016 ook in première ging. Rob de Knecht (EMC, Rotterdam) vertelde hoe we in Nederland de HCV-behandeling tot een succes kunnen brengen met effectieve maar dure medicatie voor alle HCV-patiënten ongeacht hun leverfibrose. Joop Arends (UMCU, Utrecht) ging in op de hepatitisbehandeling bij patiënten met co-infecties. Daarbij noemde hij een verontrustend re-infectiepercentage met HCV van 20% bij hiv-positieve homoseksuele mannelijke patiënten. Kortom: stof tot nadenken!

## Conclusie

De drukbezochte Hepatitisdag 2016 maakte opnieuw heel erg duidelijk dat de hepatitiszorg in Nederland meerdere partijen kent. Met het Nationaal Hepatitisplan is nu een strategie voor actie geformuleerd: *Meer dan opsporen*. Het zal duidelijk zijn dat we alleen succesvol kunnen zijn als we (nog) meer samenwerken.



Bert Baak, MDL-arts  
OLVG, Amsterdam

# Website helpt bij veilig voorschrijven aan patiënten met levercirrose



**T**wijfelt u weleens wat het veiligste antidiabeticum is voor uw patiënt met levercirrose? Of krijgt u vanuit de eerste lijn de vraag welke pijnstillers veilig is? Sinds oktober kunt u het antwoord vinden op [www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl). De website geeft voor de meest gebruikte geneesmiddelen een veiligheidsclassificatie en een doseeradvies. Stichting Health Base heeft deze website dankzij een Zon-Mw-subsidie kunnen realiseren. Aanleiding

hiervoor was het ontbreken van een richtlijn over geneesmiddelengebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

## Veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek

De website richt zich op patiënten met levercirrose. Uit literatuur blijkt dat er pas bij cirrose klinisch relevante veranderingen optreden in de farmacokinetiek en -dynamiek. Een belangrijke wijziging in de absorptie treedt vaak op bij geneesmiddelen met een groot *first-passe* effect als gevolg van portosystemische shunts. Hierdoor wordt de eerste extractie door de lever omzeild en kan de biologische beschikbaarheid zelfs

weer 100% worden. Een voorbeeld hiervan is budesonide, waarbij een sterke stijging in de blootstelling is waargenomen bij patiënten met cirrose. Andere farmacokinetische veranderingen zijn bijvoorbeeld een afname van de activiteit van CYP450-enzymen en een verminderde uitscheiding via de gal (met name bij cholestase). Qua farmacodynamiek treden er ook wijzigingen op bij patiënten met cirrose; van bepaalde diuretica is een verminderd effect waargenomen.

## Evidence- en expert-opinion-based

Om het effect van al deze factoren vast te stellen, is er voor ruim 200 geneesmiddelen een literatuurstudie uitgevoerd. Per genees-



In naam van alle patiënten die weer virusvrij leven



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

*Verkorte productinformatie staat elders in deze uitgave.*

middelgroep is de beschikbare literatuur over de veiligheid en de farmacokinetiek bij patiënten met levercirrose beoordeeld. Dit is besproken met een expertpanel bestaande uit MDL-artsen, (ziekenhuis) apothekers en een huisarts. Uiteindelijk leidde dit tot adviezen over de veiligheid en de dosering van geneesmiddelen bij cirrose. Geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld als onveilig zijn beoordeeld op basis van bijwerkingen (NSAID's) of op basis van een sterk vergrote blootstelling (atorvastatine). Deze methode met veiligheidsclassificatie is recentelijk gepubliceerd in *BMJ Open*<sup>1</sup>.

### Ernst levercirrose

De adviezen op de website zijn beschikbaar voor zowel zorgverleners als patiënten. Daarnaast worden ze geïmplementeerd in medicatiebewakingssystemen. Hierdoor

verschijnt er een signaal met advies bij voorschrijven of afleveren van een beoordeeld medicijn aan een patiënt met de contra-indicatie levercirrose. De adviezen zijn, afhankelijk van de ernst van de levercirrose, ingedeeld in Child-Pugh-klasse (A, B of C). Voordat u de adviezen en de website kunt gebruiken is het dus van belang dat u de Child-Pugh-klasse vaststelt van uw patiënt met cirrose. Daarnaast is het belangrijk om ook andere zorgverleners te informeren over de ernst van de cirrose. Deze kennis is nodig zodat ook zij veilig geneesmiddelen kunnen voorschrijven of afleveren.

### Conclusie

We hopen dat de website u gaat helpen bij het voorschrijven aan patiënten met levercirrose. Vragen of opmerkingen over

de website of de gegeven adviezen zijn van harte welkom.

Ten slotte: metformine is een veilig anti-diabeticum (mits geen nierproblemen) en paracetamol kan veilig, zonder aanpassing van de dosering, worden gebruikt door patiënten met levercirrose.



Rianne Weersink en Sander Borgsteede  
Apothekers bij Stichting Health Base

<sup>1</sup> <http://bmjopen.bmj.com/content/6/10/e012991.full>

## ORATIE

### ANTIVIRALE THERAPIE BIJ CHRONISCHE VIRALE HEPATITIS B EN C

## Beter laat dan nooit

Op 16 september sprak Rob de Man zijn oratie *Beter laat dan nooit* uit. Hij behandelde daarin de noodzaak tot implementatie van antivirale therapie bij chronische virale hepatitis B en C. Rob is benoemd tot bijzonder hoogleraar met als leeropdracht 'Hepatology, in het bijzonder de relatie tussen primaire levertumoren en virale hepatitis' aan het Erasmus MC, faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam. In zijn oratie schetst hij de bijzondere situatie dat ondanks de vaststaande relatie tussen de chronische virusinfectie HBV en HCV en het krijgen van HCC en de introductie van effectieve antivirale therapie voor chronische hepatitis B en C, de sterfte aan virale hepatitis, levercirrose en levercelcarcinoom (HCC) niet afneemt of zelfs licht stijgt. Dit geheel in tegenstelling tot een ziekte als HIV waar de introductie

van antivirale therapie een dramatische daling van de mortaliteit heeft laten zien.

Een van de factoren die een rol spelen, is dat de antivirale therapie de patiënt niet bereikt.

In zijn oratie beschrijft Rob de Man drie groepen:

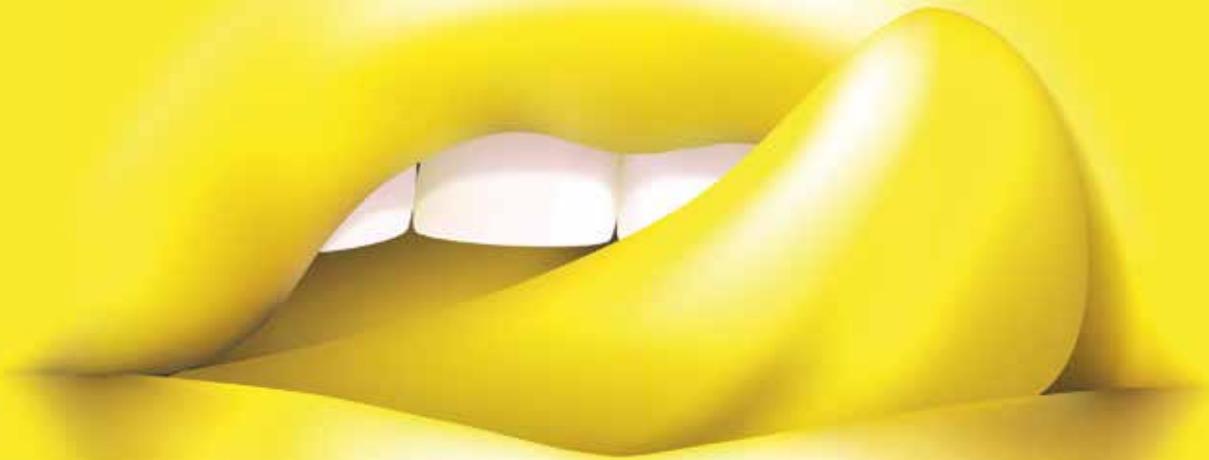
- zij die al een diagnose hebben en bij de MDL-arts of infectioloog onder behandeling zijn.
- patiënten bij wie de uitslag wel in het laboratorium is bepaald, maar die om een of andere reden niet meer in behandeling zijn. Dit is de groep die als eerste onze aandacht vraagt en waarbij de uitdaging ligt in het bereiken van deze mensen met een initiatief vanuit de curatieve sector.
- mensen met een verhoogd risico die nog nooit zijn getest. De uitdaging ligt in de samenwerking tussen de curatieve sector en de publieke gezondheidszorg, met daarnaast meer bewustwording in de eerste lijn wat het individuele risico is bij iemand die lid is van een risicogroep.

Gerichte doelgroepbenadering gecombineerd met een organisatie die zicht houdt op het uiteindelijke doel – het terugdringen van sterfte aan HCC en cirrose van de lever met gerichte antivirale therapie – kan in Nederland met zijn goed opgeleide professionals, uitstekende gezondheidszorg en de ruim beschikbare antivirale middelen werkelijk een verschil maken.



# Budenofalk® 9mg Granulaat

Met citroensmaak



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

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



## Het resultaat van steeds beter willen worden

# Wat weten we van PEGs in Nederland

De percutane gastrostomie, die chirurgisch, endoscopisch of radiologisch kan worden geplaatst, heeft de afgelopen decennia een vaste endoscopische plaats verworven in de kliniek om ondervoeding op langere termijn tegen te gaan. De meest voorkomende indicaties zijn neurologische slikstoornissen of passageproblemen door (maligne) obstructie van het hoofd-halsgebied of de slokdarm. Zoals bij veel technische interventies zijn er verrassend weinig gegevens voorhanden omtrent de aantallen aldus geplaatste katheters en de hieraan gerelateerde complicaties op korte en langere termijn.

**W**anneer patiënten hun voedingstoestand niet op peil kunnen houden door onvoldoende orale intake bij een verder intact maag-darmkanaal met een ongestoorde maaglediging, wordt in eerste instantie meestal voor een neus-maagsonde gekozen. Wanneer er langer op de maag gevoed moet worden, bestaat er vanwege de kans op sondegerelateerde klachten en complicaties (pijn, aspiratie, sinusitis, dislocatie) behoefte aan een percutane toegang tot de maag die ook thuis bruikbaar is.

Een gastrostomie werd vroeger chirurgisch geplaatst. Gangbaar is de endoscopische (percutane endoscopische gastrostomie, PEG) of, bij uitzondering, de radiologische plaatsing (PRG). De PRG behelst het percutaan echogeleid plaatsen van een ballonkatheter (*push*-methode) na (liefst) insufflatie van de maag via een neus-maagsonde. Voordeel is dat ook bij een stenose die niet endoscopisch te passeren is of bij patiënten met ernstige obesitas mogelijk beter interpositie van organen tussen maag en buikwand beoordeeld kan worden.

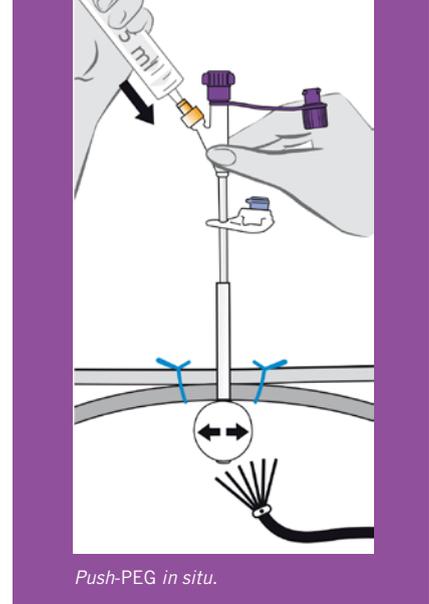
Endoscopisch wordt de maag na insufflatie percutaan al zuigend aangeprikt (*safe track*-manoeuvre) om interpositie, waarna een PEG peroraal in de maag wordt geplaatst (*pull*-methode). In toenemende mate wordt via de *push*-methode onder direct zicht van een gastroscoop percutaan

een ballonkatheter geplaatst na fixeren van de maag tegen de buikwand (gastropexie). De nasogastrische methode zoals in het VUmc wordt gebruikt bij patiënten die 'te slecht' voor sedatie zijn (laat stadium ALS, ernstige stenoses KNO/ slokdarm, pulmonaal ernstig gecompromitteerde patiënten et cetera), wint aan populariteit.

## Complicaties

Complicaties kunnen worden onderverdeeld in acute en late problemen. Acute complicaties zijn aspiratie, bloeding, viscerale perforatie en/of peritonitis en ileus. Aspiratie komt voor met als risicofactoren hogere leeftijd, neurologische comorbiditeit en sedatie. Ook bloedingen komen voor, vooral bij gebruik van anticoagulantia en bij chirurgisch gewijzigde anatomie. Ascalgebruik wordt meestal geaccepteerd bij PEG-plaatsing. Aanprikken van colon of dunne darm komt voor. Na plaatsing wordt vaak een pneumoperitoneum gezien, wat meestal geen betekenis heeft. Bij pijn, leukocytose, ileus en/of koorts moet aan intra-abdominale lekkage of perforatie naar het colon worden gedacht.

Late complicaties omvatten peristomale lekkage (huidinfecties, gastroparese en uitbundig granulatieweefsel), infecties (tot 30%), het *burried bumper*-syndroom, ulcera van de maag. Entmetastasen van maligniteiten in het hoofd-halsgebied worden gemeld



en zijn reden om bij in opzet curatie voor een *push*-PEG te kiezen. Gebruik van antibioticaprofylaxe vermindert het risico op infectie. Bij het *burried bumper*-syndroom, dat meestal pas ontdekt wordt door peristomale lekkage van sondevoeding en een vastzittende katheter, wordt de PEG-katheter al dan niet partieel door maagmucosa bedekt. Meestal lukt het de PEG endoscopisch te bevrijden met behulp van een *pre-cut*-mes.

## Conclusie

Al met al lijkt ons het toenemend gebruik van de endoscopisch geplaatste gastrostomie en de hieraan gerelateerde kans op complicaties in het kader van kwaliteitsverbetering een voldoende reden hieraan een nationale inventarisatie te wijden. We willen in 2017 over een periode van minimaal drie maanden de aantallen PEGs in Nederland inventariseren en met u bekijken of we deze ingrepen niet als hoogrisico-ingreep moeten beschouwen, liefst met een *app* om de werkbelasting voor de participerende centra zo laag mogelijk te maken. U hoort opnieuw van ons.



Geert Wanten,  
geert.wanten@radboudumc.nl  
Chris Mulder, VUmc

# Patiëntveiligheidskaart bij Totale Parentale Voeding

Een nieuwe patiëntveiligheidskaart moet ervoor zorgen dat mensen die afhankelijk zijn van Totale Parenterale Voeding (TPV), niet meer met levensbedreigende situaties in ziekenhuizen te maken krijgen. Want dat het nogal eens misgaat, bleek uit onderzoek van de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN).

**T**PV wordt steeds vaker gegeven bij patiënten met chronisch darmfalen. In Nederland krijgen ongeveer driehonderd patiënten langdurige TPV. Uit onderzoek van de CCUVN blijkt dat het in ziekenhui-

zen bij deze patiënten, juist op afdelingen waar ze niet primair onder behandeling zijn, vaak misgaat. Patiënten ervaren onveiligheid, lopen tegen onbegrip en ongelof aan en krijgen zo de verkeerde zorg. Met soms levensbedreigende situaties tot gevolg. Daarom ontwikkelde de CCUVN samen met Patiëntenfederatie Nederland, Radboudumc, AMC en een patiëntenpanel een patiëntveiligheidskaart.

## Laagdrempelig

De kaart *Veilige zorg van CVK voor mensen met thuis TPV en/of vocht* maakt op een laagdrempelige manier inzichtelijk waar de knelpunten in de zorg zitten en hoe risico's te voorkomen zijn. De tekeningen van

Gerrit de Jager spreken veel mensen aan, waardoor moeilijke onderwerpen op een luchtige manier bespreekbaar worden. "Het gaat om een kleine groep patiënten die chronisch wordt behandeld met thuis-TPV en/of vocht, en hierdoor specifieke zorg nodig heeft. Bewustwording van de risico's is belangrijk voor de kwaliteit van zorg en protocollair werken verlaagt de kans op complicaties. Niet iedereen werkt dagelijks met deze patiënten en is zich ervan bewust dat een CVK soms letterlijk een levenslijn is", vertelt Mireille Serlie, internist-endocrinoloog in het AMC.

## Patiënt als partner

"Complicaties zoals (lijn)sepsis, dislocatie,



- ▶ Ontwikkeld in samenwerking met Nederlandse MDL-artsen
- ▶ Patiëntvriendelijk<sup>4</sup>
- ▶ In het centrum van het behandelspectrum<sup>4,5</sup>

Samen, voor de kortste weg!<sup>1,2,3</sup>

**Thiosix**<sup>®</sup>  
TIOGUANINE

### Veilige zorg van centraal veneuze katheter (CVK) voor mensen met thuis TPV en/of vocht

- 1 Geef aan dat de centraal veneuze katheter (CVK) uw levenslijn is
- 2 Alleen uw zorgverlener erop dat handhygiëne bij gebruik van de centraal veneuze katheter (CVK) van levensbelang is
- 3 Volg instructies en protocollen voor een veilige zorg van uw centraal veneuze katheter (CVK) goed op
- 4 Sta er op dat uw centraal veneuze katheter (CVK) alleen gebruikt wordt voor TPV of vocht
- 5 Meld het meteen aan uw zorgverlener als u koorts krijgt
- 6 Aarzel niet om uw zorgverlener aan te spreken

Patiëntenfederatie Nederland

### Veilige zorg van centraal veneuze katheter (CVK) voor mensen met thuis TPV en/of vocht

- 1 Informeer uw zorgverlener dat u TPV en/of vocht via de centraal veneuze katheter (CVK) toegediend krijgt en leg uit waarom dat is. Bijvoorbeeld omdat u niet voldoende voeding opneemt door ernstig darmfalen. Bij onjuist en/of niet hygiënisch handelen komt de voeding/vochtvoorziening ernstig in gevaar.
- 2 Uw zorgverlener zijn op de hoogte van de hygiënevoorschriften. Hierdoor verkleint de kans op besmetting met bacteriën. Als u merkt dat iemand:
  - geen juiste handhygiëne toepast (handen wassen, afdoen met papieren handdoek, 30 seconden inwrijven met handalcohol);
  - vingers draagt;
  - geen juiste wondzorg uitvoert/loopt;
  - spreekt degenen daar dan op aan.
- 3 Handel steriel bij het wisselen van de bioconnector. Spuit de CVK na afkappen door met alcoholoplossing (bij voorkeur) af met Tauroseptil. Inspecteer dagelijks de insteking en het gebied rondom de CVK. Merk u iets opgevoerd aan uw CVK, bijvoorbeeld lekkage, neem dan contact op met uw darmfalecentrum.
- 4 Uw CVK is alleen bedoeld voor TPV- en vochttoediening en niet voor bloedafname. Bij onjuist gebruik is er een verhoogd risico op infectie. Dit geldt ook voor bloed terugtrekken voor de start van TPV. Alleen voor het maken van een bloedkweek is terugtrekken van bloed uit de CVK nodig. Toevoegen van krampenblokkers vergroot de kans op infectiegevaar, gebruik liever een Y-stuk. Spreek uw zorgverlener erop aan als er dingen mis dreigen te gaan.
- 5 Bij koorts (38 graden of hoger) of koude rilling kan de CVK geïnfecteerd zijn. U moeten bloedkweken gemaakt worden uit de CVK en ook uit de arm. Start direct met antibiotica, dit kan in overleg met uw eigen darmfalecentrum. De CVK hoeft NIET verwijderd te worden als deze goed met antibiotica behandeld kan worden.
- 6 Geef aan als iets niet duidelijk is of als u vragen heeft. Meld het als er iets gebeurt wat niet de bedoeling is. Bij is een goede hygiëne van levensbelang. Geef het aan als uw zorgverlener niet hygiënisch werken of iets niet volgens uw eigen handwijze gaat. Dit is in uw belang.

Met deze patiëntveiligheidskaart weten mensen met TPV nog beter hoe zij kunnen zorgen voor een veilige verzorging van hun bioconnector. Katheter en kunnen zij hun zorgverlener hier op aanspreken. Deze patiëntveiligheidskaart is opgesteld in samenwerking met de Coördinatie Crohn en Colitis Vereniging Nederland (CCUVN), Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam en Radboudumc in Nijmegen.

CCUVN amc Radboudumc Patiëntenfederatie Nederland

“Het zou mooi zijn als artsen en andere hulpverleners die te maken krijgen met CVK-gerelateerde problematiek, meer openstaan voor de kennis van de patiënt zelf en/of gemakkelijker advies vragen bij een expertisecentrum. Deze patiëntveiligheidskaart helpt dus zowel de professional als de patiënt.”

### Bewustwording

De kaart wordt aangeboden aan iedere TPV-patiënt en aan verschillende zorgaanbieders zoals ziekenhuizen en huisartsposten. Ook is er interesse vanuit de internationale patiëntenvereniging Pacifhan, die graag van de kaart gebruik wil gaan maken. Daarnaast wordt de kaart volgend jaar op het grote Healthy Food Congres Espen in Den Haag gepresenteerd en verspreid.

Interesse in de kaart? Deze is te downloaden vanaf [www.crohn-colitis.nl](http://www.crohn-colitis.nl).

Voor overige vragen: [info@crohn-colitis.nl](mailto:info@crohn-colitis.nl) of bel met (0348) 432 920.

Sabrina van Loon, CCUVN

verstopping of trombose, maar ook verandering van de lijn, wil je voorkomen. Veel zorgprofessionals hebben weinig tot geen ervaring met deze materie. Ook zijn ze niet gewend dat patiënten zo zelfredzaam zijn

en medisch voorbehouden handelingen uitvoeren, zoals het klaarmaken van hun eigen TPV en het toevoegen van elektrolyten”, vult MDL-arts Geert Wanten van Radboudumc aan.

## OPROEP

# Fiets mee voor IBD op 2 september 2017

In 2017 organiseert de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland (CCUVN) in samenwerking met Sportwell voor de tweede keer het evenement ‘Fiets mee voor IBD’.

Tineke Markus, directeur van de CCUVN: “Met een afstand van 200+ kilometer vestigen we de sportieve aandacht op chronische darmaandoeningen én halen we geld op voor meer onderzoek om deze ziekten onder controle te krijgen. Wie 200 kilometer te veel vindt, kan ook meedoen aan een tocht van 100 kilometer.”

Ewoud Kluyver (52) heeft Crohn en is anesthesist in het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk: “De actie ‘Fiets mee voor IBD’ is de perfecte manier om mijn ziekte uit te dragen. Ik pak iedere kans die ik krijg om te fietsen. Met een simpel WhatsAppje naar al mijn contacten haalde ik dit jaar in een paar dagen 1000 euro op. In 2017 ben ik zeker van de partij.”

### Laat u sponsoren

Naast het sportieve element is het de uitdaging om u te laten sponsoren door familie, vrienden, collega's en bedrijven. Nodig mensen uit om u financieel te ondersteunen via een actie die u zelf of laat mensen een donatie doen op het actieplatform <https://fietsmeevooribd.kentaa.com>.

### Aanmelden

Op <https://fietsmeevooribd.kentaa.com> vindt u meer informatie en kunt u zich alvast aanmelden. Dan weet u zeker dat u meefiets!



# Wim Hopman

Wim Hopman was sinds 1982 verbonden met de afdeling Maag-Darm-Leverziekten in het Radboudumc Nijmegen. In de vroege jaren tachtig was er veel werkloosheid onder artsen, Wim begon dan ook als vrijwilliger. Al snel wist hij zich te onderscheiden met zijn enorme inzet, werklust en trouw aan zijn vak. Zo bond hij zich aan de Nijmeegse MDL-afdeling, die destijds onder leiding stond van prof. dr. J.H.M. (Jan) van Tongeren.

**W**im heeft tijdens zijn carrière steeds met zijn voeten in het laboratorium én in de kliniek gestaan. Hij was ons hoofd van de functieafdeling, waarbij hij de eindverantwoordelijkheid droeg voor het functieonderzoek van slokdarm, maag, galwegen, alveesklier en dunne/dikke darm. Wim heeft met veel passie gewerkt aan de ontwikkeling en validatie van nieuwe functietesten voor de diagnostiek van motiliteitsafwijkingen van het maagdarmkanaal.

De kracht van Wim lag in het translationeel onderzoek, waarbij hij door nauwgezette studie van de menselijke fysiologie parallellen kon trekken met de pathofysiologie van het maagdarmkanaal. In een van zijn meest geciteerde bijdragen schrijft hij over het effect van cholecystokinine op de motiliteit van de galblaas (*Gastroenterology* 1985; 6: 1242-7). Hij promoveerde in 1984 met het proefschrift *Plasma Cholecystokinine and Gallbladder Responses to Nutrients in man* bij Jan van Tongeren en Cock Lamers. Met zijn onderzoek ontving hij in 1986 de Glaxo Prijs van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie.

In het laboratorium was hij supervisor van de radio-immunologische meting



van maagdashormoonbepalingen en begeleidde daarin analisten. Hij toonde steeds zijn scherpe oog voor detail en koos vaak voor een kwantitatieve benadering van de wetenschap. Daarmee wist hij vele studenten op het pad van de wetenschap te zetten. Een aantal van hen schopte het tot leidinggevende posities binnen de MDL. Zijn laatste promovendus, Robin Krol bestudeert de effecten van prostaatbestraling op de functie van het anorectum.

Wim heeft in toenemende mate last van lichamelijk ongemak. Steeds weer werd hij geconfronteerd met de beperkingen die zijn ziekte hem oplegde. Zijn uitstekende gevoel voor humor – droog, maar erg spits

– wist hem lange tijd op de been te houden. Afgelopen september heeft Wim echter de Nijmeegse MDL-afdeling verlaten.

De gepassioneerde voetballiefhebber Wim Hopman wilde graag afscheid nemen met een voetbaltoernooi. Op 29 september was hij dan ook het middelpunt van het door ons georganiseerde ‘walking soccer tournament’, dat zeer toepasselijk plaatsvond bij het NEC Goffertstadion in Nijmegen.

Namens de MDL-afdeling van het Radboudumc,

Joost PH Drenth

Ons specialisme, maag-darm-leverziekten, is de afgelopen 25 jaar stormachtig gegroeid. We waren begin jaren negentig een kleine vereniging met 100 leden, maar zijn nu meer dan middelgroot met ruim 600 leden. Die enorme groei, samen met maatschappelijke ontwikkelingen en extra eisen rond kwaliteit en veiligheid van zorg, vraagt veel meer inzet van onze organisatie. Daarom zijn aanpassingen in onze structuur en onze werkwijze nodig.

## Groei vraagt om aanpassen structuur

**T**raditioneel zijn we ‘medisch inhoudelijk’ georganiseerd met de diverse deelgebieden van de MDL-ziekten als pijlers, denk bijvoorbeeld aan endoscopie, hepatologie en oncologie. Bij het samengaan van alle beroepsverenigingen in de Federatie Medisch Specialisten eind 2014 is gekozen voor een model waarbij vier FMS-raden zijn geformeerd met deelgebied overstijgende thema’s te weten: Kwaliteit, Opleiding, Beroepsbelangen en Wetenschap & Innovatie.

Ons streven is om alle deelgebieden vertegenwoordigd te hebben in het NVMDL-bestuur, naast onze NVMDL-vertegenwoordigers in de vier raden van de FMS.

Wat betreft de inhoudelijke pijlers bestaan binnen de NVMDL al de commissies Oncologie en Hepatologie. Recent is de commissie IBD geïnstalleerd en is een taskforce Neurogastro-enterologie en Motiliteit (NGM) benoemd. Deze NGM-taskforce zal op termijn groeien naar een volwaardig deelgebied en pijler binnen de NVMDL. De endoscopie is geen aparte pijler, zij wordt inhoudelijk vrijwel geheel gecoverd door de commissie Kwaliteit.

Deze MDL-pijlers bestrijken een breed palet aan onderwerpen, dwars over de thema’s van de raden heen. Zo werkt de IBD-commissie mee aan het opstellen van IBD-richtlijnen, van prestatie-indicatoren, registraties (commissie Kwaliteit), aan beleid rond dure geneesmiddelen, aan taakherschikking (commissie Beroepsbelangen), aan invullen van uitstrooprofiele IBD in de opleiding tot MDL arts (commissie

Opleiding) en aan het opstellen van een wetenschapsagenda gericht op IBD en zorginnovaties binnen IBD (commissie Wetenschap & Innovatie). Communicatie tussen NVMDL-vertegenwoordigers van de FMS-raden met de vertegenwoordigers in de inhoudelijke pijlers dient goed te zijn geborgd evenals duidelijke afspraken over taakverdeling en verantwoordelijkheden.

Daarnaast is het onze wens om intensiever met patiëntenorganisaties te gaan samenwerken. Onze missie in ons beleidsplan *Excelleren in de breedte* (2013) kan pas geslaagd worden genoemd wanneer patiënten tevreden zijn over de door ons geleverde MDL-zorg en over het moment waarop die zorg in alle regio’s in Nederland beschikbaar is. Maar al eerder, bij het bedenken en uitvoeren van plannen dienen patiënten, nadrukkelijker dan nu, te worden betrokken. Enkele beroepsverenigingen hebben daarom een vertegenwoordiger namens patiëntenverenigingen in hun bestuur opgenomen. Wij gaan als NVMDL-bestuur in de komende maanden in gesprek met patiëntenorganisaties om hun wensen bij het ontwikkelen, aanbieden en evalueren van MDL-zorg nadrukkelijker te borgen. Daartoe is het nodig om beleidsdoelen samen met patiëntenorganisaties, met aan MDL verwante specialismen en met wetenschappelijke onderzoekers en praktijkondersteuners op MDL-gebied te formuleren en te concretiseren.

We zijn in de gelukkige omstandigheid dat veel leden zich actief en belangeloos voor

onze vereniging inzetten. Meer dan een kwart is actief in commissies of werkgroepen van onze beroepsvereniging en vertegenwoordigt de NVMDL in landelijke commissies. De tijd die zij aan NVMDL-taken kunnen besteden, is echter beperkt. De ondersteuning bij het uitvoeren van commissietaken dient dan ook optimaal te zijn, zowel secretariael, inhoudelijk als beleidsmatig.

Ook is het zaak al onze vertegenwoordigers goed geïnformeerd te houden en te zorgen dat het bestuur over ontwikkelingen direct wordt geïnformeerd. Dat vraagt om een overzichtelijke structuur en het beschrijven van taken en verantwoordelijkheden. Verder is een goede samenwerking met NVGE en NVH essentieel. Gelukkig verkeren we in de bijzondere positie dat bureau Van Gijtenbeek niet alleen NVMDL maar ook NVGE en NVH ondersteunt en faciliteert. Mede hierdoor zijn er korte lijnen tussen de verenigingen.

We gaan in de komende maanden onze bestuursstructuur tegen het licht houden, in gesprek met patiëntenorganisaties en onze ondersteuning aan commissies, aan kwaliteitsbeleid en aan een landelijke MDL-agenda uitbreiden. We streven ernaar om op onze voorjaarsvergadering in maart 2017 een uitgewerkt plan voor een sterke en toekomstbestendige structuur aan onze leden te presenteren.

namens het NVMDL-bestuur,  
*Ad Masclee*

# VERTROUWEN DOOR HELDER ZICHT

**MOVIPREP®**

UW PARTNER IN SUCCESVOLLE  
DARMVOORBEREIDING



**MOVIPREP® ORANGE**

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



**MOVIPREP®**

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



# Lynch-syndroom: wie krijgt (darm)kanker en wie niet?

## Achtergrond

Bij ongeveer 15–20% van alle patiënten met darmkanker is er sprake van een familiair voorkomen [1, 2]. Dit verhoogde risico wordt verklaard door een combinatie van factoren, waaronder leefstijl en genetische veranderingen. In ongeveer een derde van deze gevallen is er sprake van een sterk erfelijke aanleg, meestal Lynch-syndroom, aanwezig in 2 tot 5% van de darmkankers [3, 4]. Eerder werd de aandoening *hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom* (HNPCC) genoemd. Het feit dat deze laatste term is verlaten, zegt iets over het begrip van het met Lynch geassocieerde fenotype. Namelijk dat er bij deze aandoening niet alleen een verhoogd risico is op darmkanker, maar ook op andere soorten kanker. Niet alleen leren we steeds meer over het precieze kankerspectrum, maar we zien ook een verschuiving in de ernst van het fenotype in families.

## Selectie families

In 1990 zijn de Amsterdam-criteria ontwikkeld om hoogrisicofamilies te selecteren voor wetenschappelijk onderzoek naar de

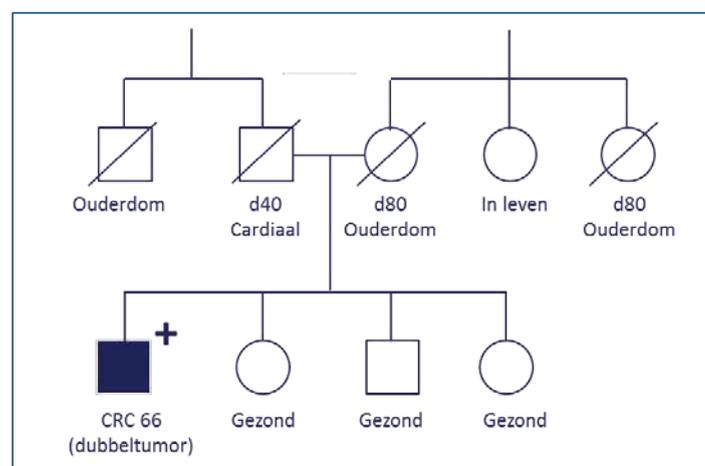
onderliggende genetische oorzaak [5]. Om die reden hebben de criteria een hoge specificiteit maar lage sensitiviteit. Hierdoor zijn veel van de geïdentificeerde Lynch-families in de vorige eeuw ernstig aangedaan en kwamen de verkregen darmkankerrisico's op basis van deze zogenaamde Amsterdam-families hoog uit, tot wel 70% [6]. Met nieuwe criteria zoals de gereviseerde Bethesda-criteria in 2002 komen/kwamen ook families met een milder fenotype aan het licht [7]. Daarnaast is een heel recente ontwikkeling de universele screening van alle darmkankers onder de 70 jaar op Lynch-syndroom. Hierdoor worden we nu geconfronteerd met families met een nieuwe type (zeer mild) Lynch-syndroom, vanwege de wijze waarop zij zijn geïdentificeerd ook wel populatiefamilies genoemd (figuur 1). Concluderend lijkt er dus sprake van families met een zeer uiteenlopend fenotype. Hoe kan deze variatie worden verklaard?

## Risico-beïnvloedende factoren

Ten eerste wordt steeds duidelijker dat voor verschillende MMR-genen (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6 en PMS2) andere risico's

gelden. Over het algemeen wordt er, volgens de richtlijn, uitgegaan van een risico op darmkanker van 25–70% [8]. Dit risico verschilt echter wel per gen: MLH1 en MSH2 geven het hoogste risico, terwijl dit voor MSH6 en PMS2 een stuk lager ligt [9–11]. Voor PMS2 lijkt het darmkankerrisico in sommige gevallen zelfs het populatierisico te benaderen. Daarom is voor dit laatste gen landelijk afgesproken om bij de counseling van de betreffende families een beduidend lager risico-interval (5–35%) te noemen. Naast verschil in darmkankerrisico is er ook een verschil in prevalentie van andere vormen van kanker tussen de verschillende MMR-genen. Zo komen bij MSH2-mutaties relatief vaak urotheelcelcarcinomen voor. Ook hebben MSH2-mutatiedraagsters een enigszins hoger risico op endometriumcarcinoom in vergelijking met MLH1- en MSH6-mutatiedragers [8].

Binnen een groep patiënten met mutaties in hetzelfde MMR-gen zou een logische eerste verklaring voor fenotypevariatie kunnen zijn, dat het uitmaakt wat voor type mutatie er in een familie voorkomt, een genotype-fenotype relatie [12]. Zo zou het zo kunnen zijn dat het uitmaakt of het hele gen gedeleteerd is of dat sprake is van een *missense* mutatie waarbij er mogelijk nog restfunctie is van het gemuteerde allel. Enkele studies beschrijven inderdaad dat bepaalde mutaties waarbij mogelijk nog restfunctie is van MLH1, zijn geassocieerd met een latere leeftijd van ontstaan van darmkanker [12] en dat mutaties in PMS2 waarbij er nog een RNA-product is, een tien jaar oudere leeftijd van ontstaan van darmkanker geven [13]. Ook is aangetoond dat *missense* mutaties relatief vaker worden gevonden in minder ernstig aangedane families [14]. Dit betreffen echter steeds studies in relatief



**Figuur 1:** Voorbeeld van een populatiefamilie, die niet voldoet aan klinische criteria voor Lynch-syndroom. Opvallend is vooral de blanco familiegeschiedenis.

d=dood

## ERFELIJKE DARMTUMOREN

kleine cohorten; voor meer duidelijkheid zijn grotere studies nodig.

Niet alleen lijkt er sprake te zijn van variatie in risico tussen families, maar ook binnen families is de variatie groot. Door *Dowty et al 2013* is berekend dat er een grote variatie zit in het kankerrisico van MMR-mutatiedragers, waarbij het cumulatieve risico een U-vormige distributie lijkt te hebben (figuur 2) [15]. Dit wil zeggen dat de meeste mutatie dragers ofwel een laag risico hebben, ofwel een zeer hoog risico. Mogelijke verklaringen hiervoor kunnen worden gezocht in zowel interne als externe factoren.

Een belangrijke externe factor voor het ontwikkelen van kanker is leefstijl. Ook voor Lynch-patiënten is gebleken dat dit kan bijdragen aan een – extra – verhoogd risico. Een grote retrospectieve studie toonde bijvoorbeeld al aan, dat een hoog BMI op 18-jarige leeftijd leidt tot een verhoogd risico op darmkanker op latere leeftijd [16, 17]. Momenteel loopt er ook een grote Nederlandse prospectieve studie, de GEOlynch-studie, om leefstijleffecten in Lynch-families te onderzoeken.

Een voorbeeld van een interne factor is het *parent-of-origin-effect* zoals beschreven bij een aantal andere genetische aandoeningen, waarbij het uitmaakt of de mutatie van vader dan wel moeder afkomstig is. In de



Sanne ten Broeke



Maartje Nielsen

studies bij Lynch-syndroom tot nu toe lijkt hiervan geen sprake [13, 18, 19]. Veelbelovender zijn studies naar de aanwezigheid van *single nucleotide polymorfismen (SNPs)* die zijn geassocieerd met de ontwikkeling van niet-erfelijke (sporadische) darmkanker en eerder in sporadische darmkankercohorten vaker voorkwamen. Zo rapporteerde een studie (die drie Lynch-cohorten combineerde) een risicomodificerend effect voor rs3802842 (11q23.1) bij MLH1-mutatiedragers. Daarnaast leidde de combinatie van deze SNP met SNP rs16892766 (8q23.3) tot een lagere leeftijd van darmkankerdiagnose (verschil: 28 jaar bij 3 risico-allelen ten opzichte van 0).

### Retrospectieve versus prospectieve studies

Tot slot is er ook veel verschil in de rapportage van kankerrisico's. Dit heeft met meerdere aspecten te maken. Ten eerste of het cohort uit populatie- of klinische families bestaat, zoals hierboven besproken.

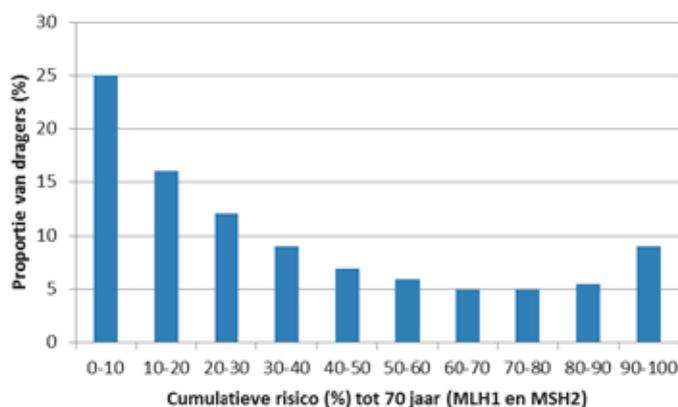
Ten tweede of er, indien inderdaad sprake is van klinische families, is gecorrigeerd voor selectiebias. Deze correctie kan op meerdere manieren plaatsvinden. Recent is een grote studie gedaan door onderzoekers uit Groningen die in een cohort van BRCA1/2-mutatiedragers een grote risicospreiding vonden (35–83% voor BRCA1, 41–86% voor BRCA2). Afhankelijk van de gebruikte methode varieerde de relatieve bias van –38% tot +16%. Belangrijk hierbij is je te realiseren dat verschillende methodes risico's kunnen geven die van toepassing zijn op populatie- of klinische families [20].

### Conclusie

Bij Lynch-syndroom (en vele andere erfelijke aandoeningen) is er sprake van een duidelijke variatie in het kankerrisico. Het is belangrijk om bij patiënten te bedenken in welk gen de mutatie zit. In de klinische praktijk blijkt het handig om het oorzakelijke gendefect in de naam te verwerken: bijvoorbeeld MLH1-Lynch-syndroom of MSH2-Lynch-syndroom [21]. In de toekomst is het hopelijk mogelijk individuele risicostratificatie toe te passen. Dit verschaft niet alleen duidelijkheid aan de patiënt, maar zou op termijn ook kunnen leiden tot persoonlijke surveillanceprogramma's.

*Sanne ten Broeke,*  
aio klinische genetica, LUMC  
*Maartje Nielsen,*  
klinisch geneticus, LUMC

De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.



**Figuur 2:** U-vormige distributie van het risico op darmkanker voor MLH1- en MSH2-mutatiedragers. Aangepaste figuur van: *Dowty et al 2013* [14].

# Surveillance op dunnedarmkanker bij Lynch-syndroom: zin of onzin?

Het Lynch-syndroom (LS), voorheen *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC) genoemd, is een autosomaal-dominant overervende aandoening veroorzaakt door een defect in een van de *mismatch repair* (MMR)-genen: MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6 of PMS2 [1]. Naast een verhoogd lifetime-risico op colorectaal carcinoom hebben mutatie dragers ook een verhoogde kans op maligniteiten van het endometrium, de ovaria, de maag, de urinewegen, de dunne darm, de galwegen, het pancreas, de hersenen en de huid (figuur 1) [2]. Vanaf de leeftijd van 20–25 jaar wordt aanbevolen om elke één tot twee jaar een colonoscopie te verrichten [3,4]. Hiermee wordt zowel de kans op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom als de mortaliteit ten gevolge hiervan significant gereduceerd [5,6]. Ook wordt jaarlijks gynaecologische surveillance bij vrouwen van 40 tot 60 jaar geadviseerd. Tevens wordt aanbevolen om mutatie dragers te screenen op *Helicobacter pylori*-infectie, als risicofactor voor maagcarcinoom, en deze bij aanwezigheid te eradiceren [3]. Het bewijs voor surveillance op deze extracolorectale maligniteiten is niet zo duidelijk aangetoond als voor het colorectaal carcinoom [3,4].

Voor de overige geassocieerde maligniteiten in het tumorspectrum, inclusief dunnedarmkanker, wordt surveillance niet aanbevolen [3]. Het lifetime-risico op dunnedarmkanker wordt geschat op 4%, wat in vergelijking met de algemene populatie meer dan honderd maal zo hoog is [7]. Mannelijke mutatie dragers lijken zelfs een fors verhoogd risico te hebben in vergelijking met vrouwen. In een recente studie met gecombineerde retrospectieve data van de Nederlandse en Duitse LS-registratie in 2118 MMR-genmutatie dragers bleek dat het cumulatieve risico op dunnedarmkanker op de leeftijd van 70 jaar bij mannen 12% was ten opzichte van 3,9%

bij vrouwen. Deze studie toonde ook aan dat MSH6- ten opzichte van MLH1- en MSH2-mutatie dragers een significant lager risico op dunnedarmkanker hebben [8]. De mediane leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, varieert tussen de 39 en 53 jaar [7]. Net als in de algemene populatie is dunnedarmkanker bij LS vaker proximaal dan distaal gelokaliseerd: 43% in het duodenum, 37% in het jejunum en 20% in het ileum [7].

Tot op heden wordt surveillance van de dunne darm bij LS zowel in Nederland [3], als internationaal [4] niet aanbevolen. Dit heeft met name te maken met de beperkte (prospectieve) data over het nut van surveillance van de dunne darm, omdat de afbeeldingsmogelijkheden van de dunne darm tot vrij recent beperkt waren. Is het nu met de vooruitgang van de techniek, mede gezien het verhoogde lifetime-risico, niet tijd voor surveillance? En zo ja, in welke vorm?

Voor afbeelding van de gehele dunne darm kan er worden gekozen voor verschillende

modaliteiten: ballon-enteroscopie, radiologisch onderzoek of videocapsule-endoscopie (VCE)-onderzoek.

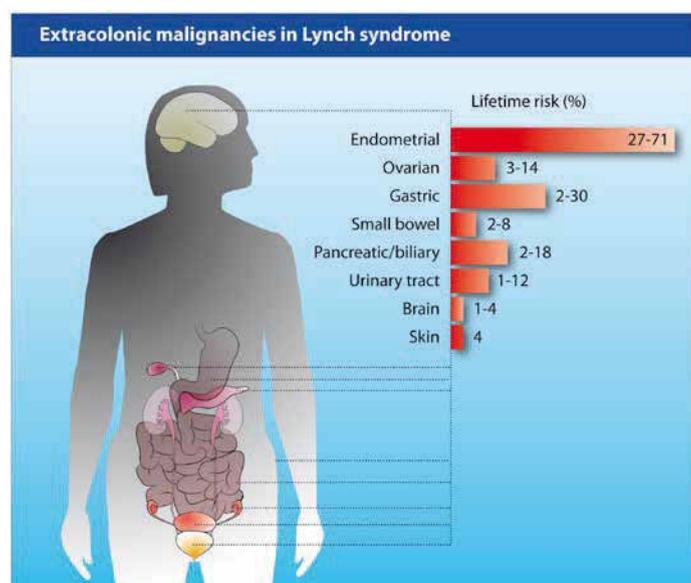
## Ballon-enteroscopie

Middels gecombineerde retro- en antegrade ballonscopie kan soms de gehele dunne darm worden afgebeeld. Gezien de invasieve aard en (tijds)belasting lijkt dit onderzoek niet geschikt als eerste keuze. Hiernaar zijn dan ook geen studies gedaan bij LS.

## Radiologisch onderzoek

In een Koreaanse studie in de algemene populatie werden 30 van de 57 dunne darmtumoren enkel gedetecteerd door VCE. Met name tumoren kleiner dan 10 mm werden gemist met conventionele radiologische technieken [9].

Uitgesplitst naar modaliteit lijkt MRI-enteroclyse retrospectief in de algemene populatie een hoge diagnostische accuratesse te hebben en specifiek (97%) te zijn dan VCE (84%) [10]. Bij patiënten met LS zijn geen studies gedaan naar MRI-enteroclyse, maar bij familiale adenomateuze polyposis



Figuur 1. Extracolorectale maligniteiten bij Lynch-syndroom.



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

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

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

Voor de verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave:

1. Handleiding Behandeling IBD 2014-2015, Moderniseren van de richtlijn IBD 2009, [www.ioc-ibd.com/richtlijn](http://www.ioc-ibd.com/richtlijn).  
2. Entyvio Samenvatting van de Productkenmerken, Takeda Pharma, Augustus 2015 3. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710 4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-721.

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

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

 **Entyvio**<sup>®</sup>  
vedolizumab



(FAP) heeft VCE een hogere sensitiviteit dan de MRI [11].

CT-enteroclyse heeft een sensitiviteit van 84,7% en een specificiteit van 96,9% in de algemene populatie [12]. Bij twee derde van de patiënten met vals negatieve bevindingen werden de aanwezige poliepen niet gedetecteerd. Dit waren juist 6 patiënten met een positieve familieanamnese [12]. Er zijn signalen/studies die suggereren dat CT-enteroclyse minder vaak dunnedarmkanker mist dan VCE in de algemene populatie [13], maar bij LS lijkt VCE juist beter om dunnedarmkanker te identificeren [14].

In een prospectieve studie werden bij 35 asymptomatische LS-patiënten 3 neoplastische laesies aangetoond (1 adenocarcinoom en 2 adenomen). Deze werden allen door VCE geïdentificeerd, terwijl bij CT-enteroclyse enkel het carcinoom werd gedetecteerd [14].

### Videocapsuleonderzoek

Is VCE dan het onderzoek van keuze gezien de hogere sensitiviteit van VCE ten opzichte van MRI-enteroclyse bij FAP [11] en een hogere sensitiviteit van VCE in vergelijking met CT-enteroclyse bij LS? [14]

Recent toonden we door een succesvolle Nederlandse samenwerking tussen negen ziekenhuizen prospectief aan dat de prevalentie van dunnedarmneoplasmie bij asymptomatische LS-patiënten 1,5% was [15]. In dit grootste (multicenter)onderzoek tot nu toe in de wereld naar surveillance van de dunne darm middels VCE in het LS, werden in 200 mutatie dragers met een mediane leeftijd van 50 jaar (range 35–69 jaar) middels VCE in één patiënt een TisN0Mx-adenocarcinoom en een tubulovilleus adenoom met laaggradige dysplasie gediagnosticeerd. Tijdens follow-up werd duidelijk dat een adenocarcinoom was gemist door VCE, die aan het licht kwam middels gastroduodenoscopie die werd verricht binnen een jaar na de VCE in verband met onverklaard gewichtsverlies. Alle neoplastische laesies werden gevonden bij mannen boven de 50 jaar en alle afwijkingen waren gelokaliseerd in het duodenum en



Jasmijn Haanstra



Jan Jacob Koorstra

binnen het bereik van een conventionele gastroduodenoscoop [15]. In een nog niet gepubliceerde follow-upstudie in dezelfde patiënten waarbij na gemiddeld twee jaar de VCE werd herhaald, werden geen nieuwe neoplastische laesies gevonden. Hoewel VCE een veilige onderzoeksmethode bleek, leveren de huidige data onvoldoende bewijs voor het nut van surveillance middels VCE.

Concluderend is er tot op heden onvoldoende ondersteuning om surveillance van

de dunne darm in LS met behulp van VCE te rechtvaardigen.

NB. Het genoemde multicenteronderzoek [15] werd mogelijk gemaakt door het KWF/Nederlandse Kankerbestrijding, subsidie RUG 2008–4187.

Jasmijn F. Haanstra<sup>1,2</sup>, Jan Jacob Koorstra<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UMCG Groningen, <sup>2</sup>Isala Zwolle

**De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.**

### AGENDA

## ACHTSTE NVMDL-SYMPOSIUM MDL kiest op 13 april 2017

In 2017 moeten wij niet alleen kiezen wie ons land gaan besturen, maar ook nadenken over de vraag aan welke onderzoeksvragen wij prioriteit geven, wat wij achteraf gezien beter niet of wel hadden kunnen doen, wie onze favoriete ondersteuner is of onze favoriete leider, en welke keuzes in onze zorg wij maken. Het programma van het symposium 'MDL kiest' sluit bij dit alles naadloos aan.

Kortom, schrijft u zich snel in, u loopt zó een jaar achter!  
 Voorinschrijving is mogelijk via [www.mdl.nl](http://www.mdl.nl).  
 Graag tot ziens op donderdag 13 april in het Tropeninstituut in Amsterdam.



STOET – STICHTING OPSPORING ERFELIJKE TUMOREN

# Mortaliteit families met erfelijke darmkanker is aanmerkelijk gedaald

“Dat darmkanker erfelijk zou zijn, werd altijd wel gedacht, maar het werd niet echt opgepikt. Soms werd het herkend als in een familie meerdere mensen aan darmkanker overleden. Maar er gebeurde verder niets mee”, vertelt Hans Vasen, medisch-directeur van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, StOET.

“Dat is gelukkig veranderd, met name dankzij Van Slooten, Griffioen en Den Hartog Jager. Zij vonden op enig moment dat als je binnen een familie erfelijke darmkanker ontdekt, je dan zo breed mogelijk de familieleden moet stimuleren zich te laten screenen. Vanuit die gedachte is in 1985 besloten een registratie op te zetten. Dat werd de StOET.”

**E**nkele jaren later wordt de registratie verbreed naar ook niet-gastro-entecologie. Nu, ruim dertig jaar later, worden families geregistreerd met erfelijke melanomen, erfelijke prostaatkanker, Von Hippel-Lindau, adenomateuze polyposis en met het Lynch-syndroom (erfelijke dikkedarmkanker). De registratie van borstkanker is recent gestopt. Dat was gegeven de omvang en het beperkte budget niet meer realiseerbaar.

“Toen we begonnen, ontvingen we vijf ton subsidie van de toenmalige Ziekenfondsraad. Guldens. Dat heeft het ministerie van VWS later overgenomen. Maar die subsidiekraan is twee jaar geleden dichtgedraaid. Geheel in lijn met de ideeën over zelfredzaamheid van haar partij, de VVD, vindt minister Schippers dat mensen een stichting

***Voorlichtingsavonden met soms meer dan vijftig man van één familie***

als de StOET niet nodig hebben. Als je weet dat in je familie erfelijke kanker voorkomt, dan laat je je heus wel screenen, redeneert de minister, daar heb je geen organisatie voor nodig die je eraan herinnert. De patiënt heeft volgens haar daarin een eigen verantwoordelijkheid. Bovendien is zij van mening dat als de beroepsgroep registratie belangrijk vindt, de financiering dan ook vanuit de zorg moet gebeuren.”

Het bleek niet het einde van de StOET. Na overleg met zorgverzekeraars, VWS en enkele ziekenhuisdirecteuren werd besloten de ziekenhuizen ‘aan te slaan’ voor het aantal patiënten dat bij de StOET is geregistreerd; zo’n 30 euro per patiënt. De ziekenhuizen kunnen het op hun beurt weer declareren bij de zorgverzekeraars. “Wel wat ingewikkelder allemaal, maar we zijn er gelukkig uitgekomen en sinds 1 januari 2015 doen we het zonder subsidie. Ruim 80% van de ziekenhuizen betaalt; een paar doen dat niet en hebben een eigen registratie opgezet. De StOET draait nu op zo’n 200.000 euro.”

“We hebben flink moeten bezuinigen, maar

zijn financieel gezond. Zelf heb ik ook een stapje teruggedaan. Ik ben nu directeur op vrijwillige basis en heb m’n StOET-dag op maandag. Van dinsdag tot en met donderdag ben ik aan het scopiëren. Ik doe er zo’n 800 per jaar. In het LUMC en andere ziekenhuizen; vooral in het kader van het bevolkingsonderzoek. Vrijdag heb ik in het LUMC een hoog-risicopoli en behandel vooral mensen met erfelijke aandoeningen zoals pancreaskanker, polyposis en Lynch-syndroom.”

Anno 2016 geeft de StOET adviezen over de juiste screening en behandeling. Zij informeert de behandelende specialisten van de geregistreerde familieleden dat het weer tijd is voor een screeningsonderzoek, eens in de twee jaar of jaarlijks wanneer dat nodig is. “Dat is belangrijk omdat in de praktijk blijkt dat een deel van de patiënten zich onttrekken aan de screening. En vaak hebben de specialisten dat niet in de gaten, ondanks digitalisering van het patiënten-

## Lynch-syndroom

Drie procent van de Nederlanders heeft het Lynch-syndroom. “Dat lijkt misschien een kleine groep,” beaamt Vasen, “maar het gaat wel om ten minste 16.000 mensen met een zeer sterk verhoogd risico op darmkanker voor wie we nog veel kunnen doen. Zij lopen niet alleen risico op darmkanker, maar ook op kanker in andere organen zoals baarmoeder, dunne darm, urinewegen en maag. Het zou daarom zinnig zijn de waarde van screening op deze tumoren verder te onderzoeken.”



## Hans Vasen

Hans Vasen is vanaf de oprichting in 1985 medisch directeur van de StOET. “Ik was net gespecialiseerd als internist en hield me vooral bezig met erfelijke endocriene tumoren. Ik heb gesolliciteerd en kon direct beginnen. Ik ben wel ook altijd binnen de universiteit blijven werken.”

Naast medisch-directeur van de StOET is Vasen vanaf 1985 stafid binnen de afdeling Maag Darm Leverziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum en van 1985 tot 2000 stafid bij de afdeling Endocrinologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hij promoveert in 1989 aan de Universiteit van Utrecht met het proefschrift *Screening for hereditary tumours*. In 2009 wordt hij benoemd tot hoogleraar Erfelijke Tumoren aan de Universiteit van Leiden.

Vasen bekleedt diverse functies in binnen- en buitenlandse organisaties die zich bezighouden met het onderzoek naar erfelijke tumoren. Hij is een van de oprichters van het International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) en van de ‘Mallorcagroep’, een succesvol Europees samenwerkingsverband op het gebied van erfelijke kanker. Daarnaast is Vasen sinds 2000 hoofdredacteur van *Familial Cancer* (Springer publishers).

***We hebben veel wetenschap gestimuleerd***

Hans Vasen: “Het bevolkingsonderzoek darmkanker maakt de StOET in het geheel niet overbodig.”

dossier. We nemen contact met hen op als ze om wat voor reden verstek hebben laten gaan. We overleggen met specialisten. Geven adviezen over een mogelijke behandeling. Kunnen vragen beantwoorden of andere familieleden met dezelfde aandoening genetisch zijn onderzocht en zo ja, waar en wat daarvan de uitkomst was.”

“Het mooie van nu is dat iedereen in elke familie waar verdenking op erfelijke darmkanker is, snel en doelmatig door eenvoudig onderzoek van de tumor kan worden gescreend om te kijken of die aanleg voor een erfelijke tumor inderdaad aanwezig is. Als dat zo is, volgt een DNA-test ter bevestiging. Dat gebeurde eind jaren tachtig, begin negentig met klinische criteria, de zogenoemde ‘Amsterdamcriteria’. Als in een familie in drie opeenvolgende generaties darmkanker voorkwam waarbij een van

hen ook nog jonger dan 50 jaar was, zeiden we: ‘dat is erfelijk’. Alle gezonde familieleden werden vervolgens verwezen naar een MDL-arts. En die werden dan elke twee tot drie jaar onderzocht.”

Met de intrede van de klinische genetica, de komst van de DNA-test, is het gedeeltelijke nattevingerwerk bij de opsporing van erfelijke darmkanker achterhaald. De acht universiteitscentra en de twee categorale kankercentra richtten de zogenoemde Poliklinieken Erfelijke Tumoren op, waar

Voor de reductie van recidiverende episodes  
van manifeste hepatische encefalopathie

**VOLLEDIG  
VERGOED\***

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



**Thuis zijn  
betekent nog  
niet veilig zijn**



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

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

familieleden snel en doelmatig worden onderzocht. Elke twee jaar een coloscopie omdat darmkanker in de familie voorkomt, is verleden tijd voor hen die het bepaalde gen niet hebben.

“Het voortraject van het familieonderzoek doen we niet meer. Dat is nu geheel aan die speciale centra. Dat is wel anders geweest. In 1985 deden we alles zelf. We hadden maatschappelijk werksters in dienst die familieleden thuis gingen opzoeken om hen ervan te overtuigen zich te laten screenen. We gaven speciale voorlichtingsavonden met soms wel meer dan vijftig man van één familie in een Van der Valk-zaaltje in het land. We brachten hele families in kaart en verwezen vervolgens door naar een MDL-arts als sprake was van een erfelijke vorm van kanker. Dat doet de StOET niet meer; wij concentreren ons sinds eind jaren negentig op de follow-up, zorgen dat mensen zich op gezette tijden laten onderzoeken

en proberen de zorg te verbeteren door het geven van voorlichting en het ontwikkelen van richtlijnen.”

“Met de StOET is zeker wat bereikt. De mortaliteit binnen families met erfelijke darmkanker is aanmerkelijk gedaald. We hebben ook veel wetenschap gestimuleerd. Er is in Nederland baanbrekend werk verricht, we zijn onze tijd ver vooruit geweest. De verzamelde data staan voor iedereen open en worden veelvuldig gebruikt. Dankzij onze gegevens is onderzoek gedaan naar de risico's voor gendragers, het beste screeningsprotocol en hoe vaak dat dan moet gebeuren. En die onderzoeken gaan maar door. Met Finland waar eens in de drie jaar wordt gescreend en Duitsland dat elk jaar screent, zetten we nu een onderzoek op dat antwoord moet geven op de vraag wat de beste termijn is zodat geen enkele tumor er meer tussendoor glipt.”

Het bevolkingsonderzoek darmkanker

## *StOET anno 2016: adviezen over juiste screening en behandeling*

maakt de StOET in het geheel niet overbodig, legt Vasen uit. De StOET richt zich op mensen die op veel jongere leeftijd darmkanker kunnen krijgen. Zo hebben patiënten met het Lynch-syndroom een kans op darmkanker van 50% of meer. Als ze 25 jaar zijn, kan er al darmkanker optreden. “Die mensen houden we in de gaten. Dat geldt ook voor familiale adenomateuze polyposis. De wel honderd poliepen die bij deze mensen vanaf jonge leeftijd in de dikke darm of de endeldarm ontstaan, zijn in het algemeen goedaardig, maar worden na verloop van tijd altijd kwaadaardig. Een totaal andere groep dan waarop het bevolkingsonderzoek zich richt.”

# Darmkanker bij Lynch-syndroom voorkomen met vaccin

Mensen met het Lynch-syndroom hebben een grote kans op dikkedarmkanker. Om zo'n tumor te voorkomen, heeft het Radboudumc een vaccin ontwikkeld. De eerste proeven bij enkele dragers van deze erfelijke afwijking stemmen optimistisch.

**A**ls binnen een familie dikkedarmkanker op relatief jonge leeftijd veel voorkomt, is de kans groot dat het Lynch-syndroom de boosdoener is. Bij deze erfelijke aandoening worden foutjes die ontstaan tijdens het kopiëren van DNA – iedere week worden al onze darmcellen vervangen – niet hersteld. Normaal corrigeert een reparatiegen deze defecten, maar dat gen werkt bij hen niet goed. Het gevolg is dat er cellen met afwijkende eiwitten ontstaan die kunnen ontaarden in kankercellen. De kans dat dit ooit gebeurt, is 70 pro-

cent. Hoeveel mensen zo'n defect gen hebben, is onbekend. Veel dragers komen er pas achter als de tumor zich openbaart. Ongeveer 4 procent van alle darmkanker is Lynch-gerelateerd.

### **Sneller kwaadaardig**

Mensen die dankzij DNA-onderzoek weten dat ze het Lynch-syndroom hebben, kunnen hun darmen om de twee jaar laten onderzoeken. Voor vrouwelijke dragers geldt tevens zo'n controle van het baarmoederslijmvlies, omdat daar eveneens het

risico van kanker is verhoogd. Eventuele poliepen – het voorstadium van kanker – kunnen dan worden verwijderd. Probleem is wel dat bij het Lynch-syndroom die poliepen veel sneller kwaadaardig worden en al op jongvolwassen leeftijd kunnen ontstaan. Deze tumoren reageren niet zo goed op chemokuren als andere vormen van darmkanker.

### **Ontremmen**

Maar er gloort een sprankje hoop. Er is inmiddels een immunotherapie die goed aanslaat bij darmkankerpatiënten met het



Gewoon weer

# MEEDOEN

Stelara  
vanaf nu beschikbaar  
voor uw patiënten  
met matig tot ernstig  
actieve ziekte  
van Crohn<sup>1</sup>

## Voor uw patiënten met de ziekte van Crohn biedt Stelara:

- ✓ een snelle respons en aanhoudende remissie<sup>1,2,3</sup>
- ✓ een stabiel bijwerkingenprofiel<sup>1,2</sup>
- ✓ de kracht van een snelle IV-werking en het gemak van subcutaan onderhoud<sup>1</sup>

*IV: intraveneus*

Stelara® (ustekinumab) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF $\alpha$ -remmer of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben.

Verkorte productinformatie staat elders in deze uitgave

 **Stelara**<sup>®</sup>  
(ustekinumab)

Lynch-syndroom. Deze behandeling is gericht op de rem die de tumor aanbrengt op het afweersysteem, dat daardoor de tumorcellen niet meer kan aanvallen. Het blijkt mogelijk met monoklonale antistoffen die rem eraf te halen. Jolanda de Vries, hoogleraar translationele tumorimmunologie in het Radboudumc, ziet hierin een bevestiging dat het immuunsysteem een duidelijke rol speelt bij het Lynch-syndroom. Door het afweersysteem preventief te versterken, hoopt zij het ontstaan van darmkanker te voorkomen.

### Dendritische cellen

Samen met collega's van haar laboratorium en in nauwe samenwerking met de Nijmeegse hoogleraar erfelijke kanker Nicoline Hoogerbrugge, heeft De Vries een vaccin ontwikkeld specifiek tegen kanker als gevolg van het Lynch-syndroom. Daarbij maakt ze gebruik van dendritische cellen. "Dit zijn de regisseurs van het afweersys-

teem. Zij kunnen T-cellen instructies geven om ontsprende cellen te herkennen en om zeep te helpen. Wij hebben die dendritische cellen zo afgericht, dat de aanval uiteindelijk is gericht op de Lynch-tumorcellen. We geven ze een stukje tumoreiwit. Dat moeten ze vervolgens presenteren aan de T-cellen, waarna deze afweercellen precies weten wie de vijand is die ze moeten killen."

Via het programma Translationeel Onderzoek van ZonMw heeft De Vries onderzocht of het vaccin het beoogde effect heeft en veilig is. Wat veiligheid betreft, had ze er al vertrouwen in. Ze heeft namelijk al eerder een gelijksoortige therapie ontwikkeld, waarmee mensen met melanomen – een agressieve vorm van huidkanker – met succes zijn behandeld. Hoewel het nieuwe vaccin preventief is bedoeld, testte ze het eerst bij drie Lynch-patiënten die al kanker hadden. Voorloper-dendritische-cellen werden bij de patiënten zelf afgenomen, om die

cellen in het laboratorium voor hun taak op te leiden. Binnen anderhalf jaar tijd kreeg ieder persoon in totaal negen vaccinaties. De Vries: "We zagen bij deze proefpersonen de T-cellen verschijnen die we wilden aanzetten tegen de verkeerde eiwitten. Mooi was bovendien dat er geen sprake was van auto-immuniteit. Het afweersysteem keerde zich niet tegen de gezonde cellen."

### Heftige respons

De volgende onderzoeksstap was het vaccineren van twintig Lynch-dragers die nog geen kanker hadden. Ook zij ondergingen dezelfde behandelingsstrategie van negen vaccinaties. De resultaten waren wederom hoopgevend, zegt de hoogleraar. "Opvallend was dat ze veel meer koorts kregen dan de drie patiënten die al kanker hadden en de melanoompatiënten uit het andere onderzoek. We zagen veel meer specifieke T-cellen ontstaan, waarschijnlijk omdat de Lynchdragers een goed functionerend immuunsysteem hadden, nog niet aangetast door de tumorcellen. Zo'n krachtige respons is natuurlijk heel gunstig."

### Meerdere centra

De vraag is of de geïnstrueerde T-cellen toekomstige tumorcellen zullen herkennen en doden en of misschien een ander stukje eiwit van de tumor een nog sterkere reactie van T-cellen oplevert. De Vries wil dat met tumorcellijnen in het lab onderzoeken. Verder wil ze weten of gevaccineerde Lynch-dragers ook daadwerkelijk geen kanker krijgen. "De groep vrijwilligers uit de pilotstudie is te klein om het langetermijneffect van vaccinatie te onderzoeken. We zouden daarom graag met meerdere centra gevaccineerde Lynch-dragers langere tijd willen volgen. Pas dan weten we of deze veelbelovende aanpak de doelgroep kan vrijwaren van kanker."

*John Ekkelboom*

**Dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Mediator* 19 (september 2016) van ZonMW.**



# Medicamenteuze therapie bij familiale adenomateuze polyposis

Familiaire adenomateuze polyposis (FAP) is een autosomaal dominante aandoening, veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het APC-gen. Het klassieke fenotype wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van honderden colorectale adenomen, wat onbehandeld in bijna 100% van de FAP-patiënten tot darmkanker (CRC) leidt [3]. Derhalve wordt endoscopische surveillance geadviseerd. Wanneer grootte en/of aantal van de adenomen surveillance onmogelijk of onveilig maakt, wordt een profylactische colectomie verricht [2].

**H**elaas zullen bij de meeste patiënten ook in het restrectum of de pouch geleidelijk weer nieuwe adenomen ontstaan, een reden voor levenslange endoscopische surveillance. Naast colorectale poliepen worden bij patiënten met FAP ook manifestaties buiten het colon gevonden. Zo krijgen vrijwel alle patiënten ook adenomen in het duodenum. Daarom wordt vanaf 25–30-jarige leeftijd ook surveillance middels gastroduodenoscopie geadviseerd [2]. De afgelopen jaren is er steeds meer onderzoek naar de medicamenteuze behandeling van FAP gedaan in de hoop vorming en groei van adenomen bij deze patiënten te voorkomen. Hieronder geven we een overzicht van de belangrijkste trials.

## NSAIDs

NSAIDs zijn de meest onderzochte medicijnen bij FAP. NSAIDs remmen de vorming van prostaglandines, die een belangrijke rol spelen in de adenoom- en carcinoomontwikkeling [4]. Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar verschillende klassen NSAIDs, zoals hieronder beschreven.

### *Sulindac*

Het effect van sulindac, een niet-selectieve COX-1- en COX-2-remmer, werd onderzocht in vier placebogecontroleerde studies bij FAP-patiënten met het colon nog

*in situ* of na een colectomie met ileorectale anastomose [5–8]. Al deze studies zijn relatief klein en het merendeel heeft een korte looptijd. Twee van deze onderzoeken beschreven een subjectieve afname van zowel de grootte als het aantal adenomen, met name in het rectum [6, 7]. De enige studie waarin de adenomen in aantal en grootte opgemeten werden, liet een afname van 44% in aantal en 35% in grootte in vergelijking met de placebogroep zien [5]. Twee van de studies bekeken ook het effect na het staken van sulindac en toonden opnieuw een toename in aantal en grootte van de adenomen [5, 6].

Het effect van sulindac op nieuwvorming van adenomen werd onderzocht bij 41 jonge FAP-patiënten met een adenoomvrij colon [8]. Na vier jaar sulindac-behandeling werd er geen significant verschil in aantal en grootte van de adenomen in vergelijking met de placebogroep gezien [8]. Eén van deze trials evalueerde ook het effect van sulindac op duodenale polyposis. Bij 24 patiënten werd na zes maanden behandeling geen significante afname in aantal duodenale adenomen gezien [7]. Wat betreft de veiligheid van sulindac, zijn in enkele niet placebo-gecontroleerde studies gastro-intestinale bijwerkingen, met name gastro-intestinale ulcera, beschreven [4].

### *Celecoxib*

In de hoop de gastro-intestinale bijwerkingen van NSAIDs – gerelateerd aan COX-1-remming – te doen afnemen, werd ook het effect van selectieve COX-2-remmers bij FAP onderzocht. Twee placebo-gecontroleerde studies met celecoxib, bij zowel volwassen als kinderen met FAP, toonden een significante afname na drie tot zes maanden behandeling van het aantal (–28 tot –44,2%) en de grootte (–30,7%) van bestaande colorectale adenomen [9, 10]. Ook was er een positief effect van celecoxib op duodenale polyposis bij een kwalitatieve beoordeling [11]. In deze stu-



Victorine Roos

dies bleek geen sprake van een verschil in bijwerkingen. In 2005 verscheen echter een 'black box-waarschuwing' voor celecoxib wegens een verhoogd cardiovasculair risico, hetgeen resulteerde in een beperkte toepassing van dit middel [12].

#### *Acetylsalicylzuur*

Gezien het cardioprotectieve karakter van acetylsalicylzuur (in tegenstelling tot de selectieve COX-2-remmers), werd ook dit middel bij FAP onderzocht. Eén grote, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bestudeerde het effect van 2dd300 mg acetylsalicylzuur bij 133 jonge patiënten met FAP met het colon nog *in situ* [13]. Na gemiddeld zeventien maanden behandeling werd er, vergeleken met de placebogroep, geen significante afname in aantal en grootte van de adenomen geconstateerd. Bij één patiënt werd recidiverende epistaxis beschreven [12].



Frank Kallenberg

### **Combinatietherapie**

Ook is er onderzoek gedaan naar het gebruik van combinatietherapieën. Het idee voor de combinatie van difluormethylomithine (DFMO, een polyaminesyntheseremmer) met NSAIDs kwam voort uit een dierstudie waarin na behandeling een afname van het aantal colorectale tumoren werd geconstateerd [14]. Vervolgens werd een gerandomiseerde studie verricht naar het effect van celecoxib en DFMO versus celecoxib op poliepen in 112 FAP-patiënten met een restrectum of een intact colon [14]. Na zes maanden behandeling werd alleen bij subjectieve beoordeling van de endoscopieën een marginale maar significante verbetering gezien van de combinatietherapie ten opzichte van monotherapie. In de combinatietherapiegroep bleek wel vaker sprake van vermoeidheid (20% versus 5%). In een recent placebogecontroleerd onderzoek werd het effect van sulindac in combinatie met erlotinib, een epidermale groeifactorreceptor (EGFR-)remmer, op duodenale poliepen in 92 FAP-patiënten onderzocht [15]. EGFR zou in combinatie met APC-inactivatie mogelijkwijs kunnen resulteren in COX-2-expressie en ontwikkeling van intestinale metaplasie. Erlotinib zou dit proces kunnen remmen. Na zes maanden behandeling met sulindac en erlotinib werd er een significante afname gezien van gemiddeld 8 adenomen en de som van de grootte van alle geobserveerde adenomen nam af met 19 mm. Beide waren in het voordeel van de combinatietherapie. Acneïforme huiduitslag was de belangrijkste bijwerking (87% versus 20%).

### **Overige middelen**

Het effect van voedingssupplementen, vitaminen en mineralen werd in enkele placebogecontroleerde studies onderzocht. Eicosapentaeenzuur, ofwel visolie, en het kruid kurkuma brachten een afname in adenoomaantal (-22,4% tot -60,4%) en -grootte (-29,8% tot -50,9%) teweeg [16] [17]. Vitamine C, vitamine E en ranitidine bleken niet effectief [4].

### **Conclusie en discussie**

In de afgelopen jaren is een aantal middelen voor de medicamenteuze behandeling van FAP onderzocht. Sulindac en celecoxib lijken beide tot enige afname van aantal en grootte van colorectale adenomen te leiden, maar het effect lijkt tijdelijk en behandeling gaat gepaard met bijwerkingen. Deze beide medicamenten hebben, net als de combinatietherapie erlotinib met sulindac, eveneens een effect op duodenale adenomen. Nieuwvorming van adenomen wordt echter niet voorkomen en langetermijneffecten zijn onbekend.

Het uiteindelijke doel van medicamenteuze therapie voor FAP-patiënten is het voorkomen van kanker of van invasieve ingrepen. Of de aangetoonde regressie van adenomen op de korte termijn inderdaad een langetermijneffect heeft, is nog onduidelijk. Idealiter zouden nieuwe studies dergelijke klinisch relevante eindpunten onderzoeken, maar dit impliceert grote en langlopende studies in een patiëntengroep met een relatief zeldzaam ziektebeeld [2]. Momenteel loopt er een grote internationale studie in onder andere het AMC, waarin het effect van drie jaar behandeling met DFMO, sulindac en combinatietherapie op klinisch relevante eindpunten wordt vergeleken. Om bovenstaande redenen is er vooralsnog geen plaats voor standaard medicamenteuze behandeling voor patiënten met FAP. Behandeling met NSAIDs zou overwogen *kunnen* worden bij patiënten met ofwel multipole adenomen in het restrectum of de pouch na eerdere colectomie, ofwel met ernstige duodenale polyposis, zoals ook vermeld in de Nederlandse richtlijn *Erfelijke darmkanker* uit 2015 [4].

*Victorine Roos, Frank Kallenberg*  
(arts-onderzoekers)  
*Evelien Dekker* (MDL-arts)  
AMC, Amsterdam

**De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.**

# BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

Vergoed voor GT1,  
GT3 en GT4 ongeacht  
de fibroscore.

UP TO **99%** CURE

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

**99%**

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

**ONE**

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



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

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

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

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

Referenties en productinformatie elders in deze uitgave.

# Familiair pancreascarcinoom: op weg naar surveillance

**T**egenover u zit een vrouw van 58 jaar. Aanleiding voor haar polibezoek is het recente overlijden van haar jongere zus aan pancreascarcinoom. Ook haar vader is op jonge leeftijd aan de gevolgen van een pancreascarcinoom overleden. Een bezoek aan de klinisch geneticus heeft reeds plaatsgevonden, maar de genetische analyse leverde geen pathogene mutatie op. Desondanks speelt er bij mevrouw een grote angst voor het ontwikkelen van pancreascarcinoom. Zij heeft het gevoel op een tijdbom te zitten en maakt zich zorgen over de toekomst van haar kinderen. Zij komt bij u voor het bespreken van de mogelijkheden van surveillance. Wat kunt u haar vertellen?

## Erfelijke vormen van pancreascarcinoom

In ongeveer 5 tot 10% van de gevallen van pancreascarcinoom speelt erfelijkheid een rol. Soms is sprake van een oorzakelijke mutatie, zoals een CDKN2A/p16-mutatie, maar meestal kan geen mutatie worden aangetoond die de familiale clustering verklaart. Deze laatste categorie wordt ook wel geduid als familiair pancreascarcinoom [1–3]. Het lifetime-risico op pancreascarcinoom in de algemene populatie bedraagt 1 tot 1,5% [4, 5]. Bij mutatie dragers en leden van families met familiair pancreascarcinoom kan dit risico oplopen tot 40%, afhankelijk van het soort mutatie en het aantal aangedane familieleden. Om deze reden lijkt surveillance voor de hand liggend.

## Hoe vindt surveillance plaats

De manier waarop surveillance het best kan plaatsvinden, staat nog niet vast. Op dit moment zijn hiervoor alleen beeldvormende technieken beschikbaar, zoals MRI en endosonografie. Helaas zijn deze onderzoeken niet alleen belastend, maar ook beperkt

wat betreft hun vermogen om relevante afwijkingen tijdig aan te tonen. Om deze reden is de hoop gevestigd op moleculaire biomarkers. Mogelijke kandidaten hiervoor zijn specifieke eiwitprofielen, micro-RNA's, DNA-methylmarkers, DNA-mutaties of circulerende tumorcellen in serum, speeksel of pancreassap. Tot nu toe is nog geen van de (panels van) biomarkers bruikbaar gebleken voor de detectie van precursorlaesies of vroegcarcinomen.

## Voor- en nadelen surveillance

Het is van belang te realiseren dat de effectiviteit van surveillance van personen met hoog risico op het ontwikkelen van pancreascarcinoom nog niet is aangetoond. Als (meerdere) familieleden aan pancreascarcinoom zijn overleden, is het begrijpelijk dat men ongerust is en aandringt op surveillance. Het tijdig stellen van de diagnose in een asymptomatisch stadium maakt immers

de kans op overleving het grootst. Er kleven echter ook belangrijke nadelen aan surveillance, waarvan overdiagnostisering met onnodige pancreasresecties en de daarbij behorende morbiditeit en mortaliteit het meest belangrijk lijken. Om deze reden moet surveillance vooralsnog alleen in studieverband worden aangeboden aan personen die voldoen aan specifieke inclusiecriteria en na uitgebreide voorlichting over de voor- en nadelen van surveillance in studieverband.

## Wetenschappelijke voortgang in Nederland

In Nederland lopen al jaren twee studies naar het vroegtijdig opsporen van pancreascarcinoom. Sinds 2000 volgt het LUMC een groot cohort met CDKN2A/p16-Leiden-mutatie dragers. De eerste resultaten laten zien dat door surveillance pancreascarcinomen vaker in een operabel stadium

Figuur 1. Inclusiecriteria FPC-studie.

### Familial Pancreatic Cancer Surveillance Study

**Inclusie criteria:**

*Patiënten met:*

1. Familiair cutaneus malignant melanoma (CDKN2A), ongeacht familiale belasting voor pancreascarcinoom (PC)
2. Peutz Jeghers Syndroom (LKB1/STK11/klinische diagnose), ongeacht familiale belasting voor pancreascarcinoom
3. HBOC (BRCA1/2)
4. Lynch syndroom (MLH1/MSH2/MSH6)
5. Li Fraumeni syndroom (p53)

} met  
≥2 familieleden met PC,  
≥1 histologisch bewezen

*Eerstegraads verwanten van patiënten met:*

6. Familiair Pancreas Carcinoom

Families met PC bij:

1. ≥ 2 1e graads verwanten
2. ≥ 3\* familieleden
3. ≥ 2\* familieleden, 1 < 50 jr

\*1e of 2e graads verwantschap

} ≥1 PC histologisch bewezen

**Leeftijdscriteria:**

- Start surveillance: vanaf 50 jaar OF vanaf 10 jaar jonger dan jongste familielid met PC (afhankelijk van welke van deze twee leeftijden eerder valt)
- vb: jongste familielid 57 jaar → start 47 jaar, jongste familielid 63 jaar → start 50 jaar
- Stop surveillance bij 75 jaar

**Doel:**  
Prospectieve evaluatie van de effectiviteit van surveillance van het pancreas op pancreascarcinoom en voorloperstadia in asymptomatische hoog-risico individuen.

Surveillance d.m.v. endo-echografie met sedatie (EUS) en MRI

**Opzet:**

```

graph TD
    A[Consult Klinische Genetica] --> B[Hoog-risico individuen]
    B --> C[Jaarlijkse surveillance (EUS en MRI)]
  
```

**Anmelden bij:**  
**Kasper Overbeek** [k.overbeek@erasmusmc.nl](mailto:k.overbeek@erasmusmc.nl) / 010-7032983

**Benodigd voor aanmelding:**

- Eindbrief van genetische counseling + stamboom
- Voorkeurscentrum kandidaat (Erasmus MC, AMC, UMCU)

Graag **iedereen** aanmelden die aan de criteria voldoet, ook degenen die aangeven niet te willen deelnemen. Dit i.v.m. een vragenlijst die we willen opsturen om de redenen van afzien van deelname in kaart te brengen.

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

## ENDOCUFF VISION®

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



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

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



**NORGINE**  
Partner for a healthy life

worden ontdekt. Vanaf 2008 wordt een tweede cohort gevolgd door het Erasmus MC, AMC, UMC Utrecht, UMCG en NKI-AvL tezamen. Deze Familial Pancreatic Cancer (FPC) surveillancestudie omvat tevens dragers van andere mutaties en personen met een familiair bepaald verhoogd risico. Hoogrisico-individen die binnen één van deze categorieën vallen, worden door de klinisch geneticus gecounseld en verwezen voor surveillance. Momenteel bestaat dit cohort uit 275 personen uit 165 verschillende families, van wie de eerste personen nu bijna tien jaar zijn gevolgd middels een jaarlijkse MRI en EUS.

### Samenwerking

Gezien de relatief lage incidentie van pancreascarcinoom is een grote inspanning nodig om de benodigde patiëntenaantallen en follow-updata te verzamelen alvorens wetenschappelijk betrouwbare conclusies kunnen worden getrokken. Nationale en internationale samenwerking tussen

verschillende onderzoeksgroepen is hierbij heel belangrijk. Zo zijn recentelijk de uitkomsten samengevoegd van pancreasoperaties die werden verricht in het kader van surveillanciprogramma's van een groot aantal internationale centra. Daarnaast zijn de voorbereidingen voor een prospectieve online registry in volle gang. Hiermee zal het mogelijk zijn de resultaten van surveillanciprogramma's wereldwijd te bundelen.

### OPROEP: Blijf includeren

Nieuwe inclusies voor de FPC-studie blijven zeer welkom. Hoe meer hoogrisico-individen in studieverband worden gevolgd, hoe eerder de effectiviteit van een surveillanciprogramma voor pancreascarcinoom kan worden aangetoond. Mogelijke kandidaten (*figuur 1 p.151*) kunnen worden verwezen naar een klinisch geneticus. CDKN2A/p16-Leiden-mutatie dragers kunnen ook via de huisarts worden verwezen naar de afdeling MDL in het LUMC (prof. dr. Hans Vasen).

Voor vragen over de FPC-studie kunt u terecht bij Kasper Overbeek, coördinerend arts-onderzoeker, via

[k.overbeek@erasmusmc.nl](mailto:k.overbeek@erasmusmc.nl)

of (010) 703 2983.



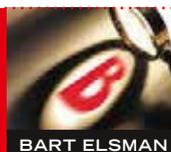
*Kasper Overbeek<sup>1</sup> (foto), Djuna Caben<sup>2</sup> en Marco Bruno<sup>3</sup>*

Erasmus MC, Rotterdam

<sup>1</sup>arts-onderzoeker; <sup>2</sup>MDL-arts; <sup>3</sup>afdelingshoofd MDL

**De literatuurverwijzingen bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.**

## COLUMN



BART ELSMAN

### TIME OUT

*Hebben jullie dat ook wel eens meegemaakt? Er zitten twee mensen van ongeveer dezelfde leeftijd naast elkaar in een verder lege wachtkamer. Je roept mevrouw X naar binnen en zegt tegen de man naast haar: "U mag ook wel met haar meekomen." Zonder protest komt hij mee. In de spreekkamer blijkt het niet om een echtpaar te gaan, sterker nog, ze blijken elkaar helemaal niet te kennen! Wijzer geworden vraag ik nu bij het begin van elk gesprek of de meegekomen persoon echtgenoot, vader, zoon of buurman is.*

*Overigens, toen ik ooit met mijn 85-jarige moeder voor bloedafname meeging in het VUmc, vroeg de analiste 'of haar echtgenoot even op de gang wilde wachten'. Een geweldige opsteker voor mijn moeder.*

*Het gebeurt nog wel eens, dat ik een nieuwe patiënt uit de wachtkamer roep en niet goed heb gekeken of het een man of vrouw zou moeten zijn. Zo ook die keer in het oude Wilhelmina Gasthuis. Patiënten wachtten op stoeltjes in de gang. Ik nam de heer X mee naar de proctoscopiekamer, destijds het center court van de afdeling MDL. Hij kreeg een 'gatdoek' van de verpleging en onderging – zonder te protesteren – een proctoscopie, die niet afwijkend bleek. Pas toen ik hem terugbracht naar de gang, werd duidelijk dat de aanvraag voor zijn vrouw bedoeld was.*

*De meeste patiënten zijn tegenwoordig gelukkig wel wat mondiger. Maar toch is de huidige time out-procedure zo gek nog niet. Ook bij het begin van een consult op de polikliniek.*

# 4

# snaren waar muziek in zit!

Pentasa Compact 4g

**1 Sachet, 4g éénmaal daags!**

- Hoogste single dose
- Bewezen effectief
- Voor het patiëntgemak



**PENTASA**<sup>®</sup>  
MESALAZINE  
Zet de toon, met passie



**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

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

OVER DE ONEIGENLIJKE LAST VEROORZAAKT DOOR BESTUURDERS EN MANAGERS

# Unieke relatie tussen dokter en patiënt uitgehold

Het zorgen voor zieken, stervenden en hun dierbaren is een taak die de maatschappij heeft neergelegd bij dokters en verpleegkundigen. Dokters hebben een jarenlange opleiding met levenslange bij- en nascholing om zo de hoogst mogelijke kwaliteit van zorg, met compassie, gepaste bescheidenheid en discretie te kunnen leveren. Geneeskunde is een zaak tussen- en van de patiënt en zijn of haar dokter.

**D**eze bijzondere relatie tussen dokter en patiënt wordt echter aan alle kanten ondermijnd. Ziekenhuisbestuurders, managers, verzekeringsmaatschappijen, kwaliteitsorganisaties en hordes van regelgevende en controlerende organisaties dicteren in toenemende mate hoe dokters moeten werken. Zij beschouwen de dokters (en verpleegkundigen) als handarbeiders die werken in een soort apparaatjes fabriek of MacDonalds, die precies volgens protocol en checklijsten een gestandaardiseerd product moeten leveren, terwijl geneeskunde een ambacht is zoals een chef-kok gerechten bereidt. Daarmee laten de mensen die al deze regels maken en afdwingen, zien dat zij te weinig tot geen kennis hebben van de complexiteit van de geneeskundige praktijk. Het gevolg is dat de dokters hun autonomie hebben verloren en dat de unieke relatie tussen dokter en patiënt wordt uitgehold.

De maatschappij vraagt terecht dat dokters verantwoording afleggen over hun werk in termen van de kwantitatieve, kwalitatieve en financiële aspecten van de patiëntenzorg. En daar hoort ook toezicht bij. Vanuit de illusie totale controle te kunnen hebben over de gehele patiëntenzorg door alles in getallen en regels te vervatten, is nu echter sprake van toenemende bemoeienis van niet-medisch geschoolden bij vrijwel alle aspecten van de zorg. Dit heeft zeker ook

te maken met het gestolde wantrouwen jegens 'de geneeskunde' dat is gecreëerd en waaraan de dokters overigens ook zelf mede debet zijn.

Als maatschappij willen wij bovendien alle risico's uitsluiten. Maar geneeskunde is geen exacte perfecte wetenschap. Patiënten krijgen complicaties en gaan uiteindelijk dood, hoe goed er ook wordt gewerkt. Daarenboven bestaat het misverstand dat er maar één waarheid is voor dat wat goed is. En dat wat voor de gemiddelde patiënt geldt, voor alle patiënten geldt.

Door dit alles wordt er een bric-à-brac aan protocollen, checklijsten, regels, accreditaties, inspecties, en verplichte opleidingen door allerlei instanties ingevoerd waarvoor bij goede beschouwing onvoldoende onderbouwing is. Protocollen gaan altijd over gemiddelde patiënten en zijn per definitie gebaseerd op oude gegevens. Protocollen werken veelal alleen maar gunstig wanneer de uitgangssituatie slecht was. Rigide invoering ervan leidt tot *regression to the mean* en staat vooruitgang in de weg. Natuurlijk is dit geen pleidooi tegen het gebruik van protocollen en checklijsten, want voor basale routinematige taken en problemen is er zeker een plaats. Maar zoals voor alles, het is de dosis die het gif maakt.

Werkelijk alles moet bovendien nauwkeurig worden vastgelegd in het medisch dossier,



Armand R.J. Girbes

waarmee dit zijn doel – de behandeling van de patiënt bevorderen – geheel voorbij-schiet. Dokters zitten tegenwoordig verscholen achter een computerscherm en in plaats van goed te luisteren naar het verhaal van de patiënt en met hem of haar verbinding te maken, moeten zij vinkjes plaatsen in gestandaardiseerde lijsten. Zo hebben dokters steeds minder tijd voor waar het eigenlijk om gaat: de patiënt en de relatie patiënt-dokter, het team. De Amerikaanse medisch specialist besteedt 15 uur per week alleen om lijstjes van externe kwaliteitseisen in te vullen. Ofwel: \$ 40.000 per jaar aan extra kosten.

Inmiddels zijn er ook voldoende publicaties die laten zien dat voorheen verplichte, afgedwongen protocollen en regels, schadelijk waren voor de patiënt.

Een onvoldoende onderkend probleem is

## VERKORTE PRODUCTINFORMATIE THIOSIX®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan Teva snel nieuwe veiligheidsinformatie vaststellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [dso.nl@tevanederland.com](mailto:dso.nl@tevanederland.com).  
**Handelsnaam:** Thiosix, tabletten **Kwalitatieve & kwantitatieve samenstelling:** Thiosix 10 mg bevat 10 mg tioguanine per tablet.  
Thiosix 20 mg bevat 20 mg tioguanine per tablet. **Indicaties:** onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine, mercaptopurine). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de stoffen. Vrouwen die borstvoeding geven. **Belangrijkste waarschuwingen/voorzorgen:** Tioguanine is een actief cytotoxisch middel en mag alleen onder supervisie van een arts met ervaring gebruikt worden. Er is een verhoogd risico op levertoxiciteit met vasculaire endotheelbeschadiging. Behandeling met tioguanine dient gestaakt te worden bij bewezen levertoxiciteit, omdat bij tijdig staken de levertoxiciteit meestal omkeerbaar is. Routinematige controles, zoals omschreven in de volledige SPC, worden ten sterkste aanbevolen. Patiënten met erfelijke deficiëntie van het enzym tiopurinemethyltransferase (TPMT) kunnen ongewoon gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van tioguanine en snel neigen tot beenmergsuppressie na de start van de behandeling. Patiënten dienen tijdens de tioguanine therapie onder zorgvuldige controle te staan met bloedcel tellingen. Vaccinatie met levende vaccins wordt ontraden. Gebruik van tioguanine bij patiënten die het enzym hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase missen, zoals in het geval van Lesch-Nyhan syndroom, wordt ontraden. **Belangrijkste bijwerkingen:** De hierna beschreven bijwerkingen en bijbehorende frequenties zijn geobserveerd in leukemie patiënten die behandeld werden met hogere doseringen. Gewoonlijk wordt tioguanine bij deze patiënten in combinatie met andere cytotoxische middelen toegepast. Hierdoor is het niet altijd mogelijk om bijwerkingen aan één specifiek geneesmiddel toe te schrijven. Dezelfde bijwerkingen, mogelijk met andere frequenties, zijn geobserveerd in patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld werden met 20-80 mg tioguanine per dag. Beenmergsuppressie komt zeer vaak voor. Stomatitis, gastro-intestinale intolerantie en levertoxiciteit met vasculaire endotheelbeschadiging komen vaak voor. De volgende ernstige bijwerkingen komen zelden voor: intestinale necrose en perforatie en centrilobulaire hepatitis necrose is beschreven bij patiënten met combinatietherapie, orale contraceptiva, hoge dosering van tioguanine en alcohol. **Afleverstatus:** UR. **Registratiehouder:** Teva Nederland BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland. **Datum laatste herziening SPC:** 10 april 2015. Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde samenvatting van productkenmerken [www.cbmg.nl](http://www.cbmg.nl) of neem contact op met Teva Nederland BV. Tel. 0800 0228 400. NL/TSX/16/0002.



Nederland

Improving health,  
making people feel better



## Verkorte productinformatie Daklinza®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** Daklinza filmomhulde tabletten bevatten daclatasvir dihydrochloride overeenkomend met 30 mg of 60 mg daclatasvir. **Farmacotherapeutische categorie:** direct werkend antiviraal middel, ATC-code J05JA14. **Indicaties:** Daklinza is in combinatie met andere geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C-virus (HCV) infectie bij volwassenen. Zie verder SPC voor compleet overzicht van de verschillende combinatietherapieën met Daklinza en behandelduur (rubriek 4.2, 4.4 en 5.1). **Dosering:** De aanbevolen dosis Daklinza is 60 mg eenmaal daags, oraal ingenomen, met of zonder maaltijd. Daklinza moet worden toegediend in combinatie met sofosbuvir. **Speciale populaties:** Er is geen dosisaanpassing voor Daklinza nodig bij ouderen (patiënten  $\geq 65$  jaar), patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten met lichte (Child-Pugh A, score 5-6), matige (Child-Pugh B, score 7-9) of ernstige (Child-Pugh C, score  $\geq 10$ ) leverfunctiestoornissen. **Pediatriese patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en P-glycoproteïne-transporter (p-gp) sterk induceren en daarom kunnen leiden tot een lagere blootstelling aan en verlies van werkzaamheid van Daklinza. Deze groep van geneesmiddelen wordt toegediend in combinatie met sofosbuvir. **Speciale voorzorgen:** tenofovir, ribavirine, rifabutine, rifampicine, systemisch dexamethason en het kruidenmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*). **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Daklinza mag niet als monotherapie worden toegediend. Daklinza moet worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische HCV-infectie. De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza is niet vastgesteld voor de behandeling van patiënten met gelijktijdige infectie met hiv of HBV. De werkzaamheid van Daklinza als onderdeel van een herbehandelingsregime bij patiënten met eerdere blootstelling aan een NSSA-remmer is niet vastgesteld. **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Daklinza in combinatie met sofosbuvir en amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten, die Daklinza en sofosbuvir gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn en wordt nauwlettende controle aanbevolen. Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Daklinza in combinatie met sofosbuvir. **Genotype-specifieke activiteit:** De gegevens van het ALLY-3 (A1444218) onderzoek ondersteunen een behandelduur van 12 weken van Daklinza + sofosbuvir voor behandelnieuwe en al eerder behandelde patiënten met genotype 3-infectie zonder cirrose. De gegevens van *Compassionate Use* programma's, inclusief patiënten met genotype 3-infectie en cirrose, ondersteunen het gebruik van Daklinza + sofosbuvir gedurende 24 weken bij deze patiënten. De relevantie van het toevoegen van ribavirine aan deze behandelcombinatie is onduidelijk. De klinische gegevens die het gebruik van Daklinza en sofosbuvir ondersteunen bij patiënten die zijn geïnticeerd met HCV genotype 4 en 6 zijn beperkt. Er zijn geen klinische gegevens bij patiënten met genotype 5. **Patiënten met Child-Pugh C leverziekte:** De veiligheid en werkzaamheid van Daklinza voor de behandeling van HCV-infectie bij patiënten met Child-Pugh leverziekte is vastgesteld in het ALLY-1 (A1444215), Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 12 weken) klinische onderzoek; de SVR-percentage's waren echter lager dan in patiënten met Child-Pugh A en B. Daarom wordt een conservatief behandelingsregime van Daklinza + sofosbuvir + ribavirine gedurende 24 weken voorgesteld voor patiënten met Child-Pugh C. Ribavirine kan worden toegevoegd op basis van een klinische beoordeling van een individuele patiënt. **Zwangerschap en anticonceptieadviezen:** Daklinza dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Het gebruik van zeer effectieve anticonceptie dient gecontinueerd te worden gedurende 5 weken na voltooiing van de Daklinza behandeling. **Interacties met geneesmiddelen:** Gelijktijdig gebruik van Daklinza kan de concentratie van andere geneesmiddelen beïnvloeden en andere geneesmiddelen kunnen de concentratie van daclatasvir beïnvloeden. Zie rubriek 4.3 voor een overzicht van de geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn voor gebruik met Daklinza wegens mogelijk verlies van therapeutisch effect. Zie rubriek 4.5 voor bekende en andere mogelijk significante geneesmiddelinteracties. **Pediatriese patiënten:** Daklinza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiënten. **Belangrijke informatie over bepaalde bestanddelen van Daklinza:** Daklinza bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-6-phosphatase malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Bijwerkingen:** Daklinza in combinatie met sofosbuvir  $\pm$  ribavirine: De meest gemete bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn en misselijkheid. Bijwerkingen van graad 3 werden bij minder dan 1% van de patiënten gemeld en er waren geen patiënten met een graad 4 bijwerking. Vier patiënten zijn met het Daklinza behandelingsregime gestopt wegens bijwerkingen, waarvan maar één als gevolg van de Daklinza behandeling werd beschouwd. Bij de behandelcombinatie Daklinza + sofosbuvir werden de volgende bijwerkingen zeer vaak gemeld: hoofdpijn en vermoeidheid. Vaak werden gemeld: insomnie, duizeligheid, migraine, nausea, diarree, buikpijn, artralgie en myalgie. Bij de behandelcombinatie Daklinza + sofosbuvir + ribavirine werden de volgende bijwerkingen zeer vaak gemeld: anemie, hoofdpijn, nausea en vermoeidheid. Vaak werden gemeld: verminderde eetlust, insomnie, prikkelbaarheid, misselijkheid, migraine, opvliegers, dyspneu, inspanningskortademigheid, hoesten, neusverstopping, diarree, braken, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, constipatie, droge mond, flauwte, rash, alopecia, pruritus, droge huid, artralgie en myalgie. Het veiligheidsprofiel van daclatasvir in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine is vergelijkbaar met wat wordt gezien bij peginterferon alfa en ribavirine alleen, ook bij patiënten met cirrose. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijzen:** voor prijzen zie Z-index. Voor volledige productinformatie, zie Samenvatting van de Productkenmerken. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrecht, SPJ Januari 2016.

### Referenties

1. Nelson DR, et al. Hepatology 015:61:1127-35.
2. Wyles DL et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients 3. *Daklinza*® Summary of Product Characteristics.
3. HCV richtsnoer [www.hovrichtsnoer.nl](http://www.hovrichtsnoer.nl) update mei 2016.
4. HCV guidelines: Journal of Hepatology 2015 vol. 63, 199-236. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection European Association for the Study of the Liver.



Bristol-Myers Squibb

1392NL16PR10187



## Verkorte SPC-tekst Budenofalk® 9 mg maagsapresistent granulaat.

**Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Sachets met budesonide 9 mg maagsapresistent granulaat. **Therapeutische indicaties:** Inductie van remissie bij milde tot matige ziekte van Crohn waarbij het ileum en/of colon ascendens is aangedaan. Inductie van remissie bij actieve collagen colitis. **Dosering:** Aanbevolen dosis bedraagt eenmaal daags 9 mg (1 sachet van 9 mg), in de ochtend ongeveer een half uur voor het ontbijt, duur van de behandeling dient beperkt te worden tot 2 weken. **Ouderen:** doseren als onder 'volwassenen', de ervaring bij ouderen met Budenofalk® is echter beperkt. Kinderen (18 jaar of jonger): Budenofalk® moet niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanwege onvoldoende ervaring in deze leeftijdsgroep. Patiënten met verminderde nierfunctie: er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen voor patiënten met nierniersufficiëntie. Patiënten met verminderde leverfunctie: er kan geen specifieke doseringsaanbeveling worden gemaakt omdat informatie over deze patiëntenpopulatie ontbreekt. **Wijze van toediening:** De inhoud van de sachet moet ingenomen worden voor het ontbijt. Het granulaat moet op de tong gelegd worden en in zijn geheel doorgeïst worden met veel vloeistof (bv. een glas water). Het granulaat moet niet gekauwd of gebroken worden ter voorkoming van de afbraak van de maagsapresistente coating van het granulaat. Vroegtijdige desintegratie zal de vrijgifte van het geneesmiddel op een onvoorspelbare manier beïnvloeden. Stoppen van de behandeling: De behandeling dient niet abrupt gestakt te worden in verband met mogelijk optreden van bijverschorsufficiëntie. Aan het einde van de behandeling moeten Budenofalk® in verlenende intervallen gegeven worden, bv. om de dag gedurende 2 weken. Daarna kan de behandeling gestaakt worden. **Bijwerkingen:** Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Cushingsyndroom (bv. met vollemansgicht, obesitas van de romp, afgenomen glucocorticosteroiden, diabetes mellitus, hypertensie, natriumretentie met oedeem, toegenomen kaliumexcretie, inactiviteit of atrofie van de adrenale cortex, rode striae, steroïden acne, versterking van de secretie van geslachtshormonen (met als gevolg bv. amenorroe, hirsutisme, impotentie) (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Groeiachterstand bij kinderen (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Oogaandoeningen: glaucom, cataract (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Immunisysteemaandoeningen: toegenomen risico op infectie (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Skeletpijn (stelsel-, bindweefsel-aandoeningen: spier- en gewrichtspijn, spierzwakte en stuipstrekking, osteoporose (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Aseptische botnecrose (femur en kop van de humerus) (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Zenuwstelselaandoeningen: hoofdpijn (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Pseudotumor cerebri inclusief papillair oedeem bij jongvolwassenen (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Psychische stoornissen: depressie, prikkelbaarheid, euforie (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Meervoudige psychiatrische effecten zoals een gedragsstoornis (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Huid- en onderhuidsaandoeningen: allergisch exantheem, petechiën, ecchymose, vertraagde wondgenezing, contact dermatitis (vaak  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ). Bloedvataandoeningen: toegenomen risico op trombose, vasculitis (ontwenningsverschijnsel na langertijdbehandeling) (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid, malaise (zeer zelden  $< 1/10.000$ ). Incidenteel kunnen bijwerkingen optreden die karakteristiek zijn voor systemisch werkzame glucocorticosteroiden. Deze bijwerkingen zijn afhankelijk van dosering, behandelingsduur, gelijktijdige of eerdere behandeling met andere glucocorticosteroiden en individuele gevoeligheid. In klinische studies is aangetoond dat de frequentie van glucocorticosteroid gerelateerde bijwerkingen bij gebruik van oraal Budenofalk lager is dan bij orale behandeling met equivalente doseringen prednison. Een exacerbatie of recidive van extra-intestinale manifestaties (met name gericht op de huid en gewrichten) kan optreden wanneer de patiënt wordt overgezet van systemisch werkzame glucocorticosteroid naar het lokaal werkzame budesonide. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor budesonide of voor één van de hulpstoffen. **Levercirrose.** **Waarschuwingen:** Behandeling met Budenofalk® resulteert in lagere systemische corticosteroiden spiegel dan behandeling met conventionele orale corticosteroiden. Overschakeling van andere corticosteroid therapie kan leiden tot symptomen die gerelateerd zijn aan de verandering van de systemische corticosteroiden spiegel. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met tuberculose, hypertensie, diabetes mellitus, osteoporose, ulcus ventriculi, glaucom, cataract, een familie-anamnese van diabetes mellitus of glaucom, of elke andere aandoening waarbij glucocorticosteroiden ongewenste effecten kunnen hebben. Gelijktijdig gebruik met ketoconazol of andere CYP3A4 remmers dient te worden vermeden. Budenofalk® maagsapresistent granulaat bevat lactose, sucrose en sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie, sucrose-isomaltase insufficiëntie, Lapp lactasedeficiëntie of congenitale lactase deficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Verpakking:** Doos met 30 sachets. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. en volledig vergoed. RVG 106117. **Registratiehouder:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg, Duitsland. **Voor informatie:** Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Breda, 076-5244200, of raadpleeg de volledige SPC. **Versie verkorte SPC-tekst:** 20140627.

### Referenties

1. SPC Budenofalk® granulaat RVG 106117. 2. SPC Budenofalk® capsules RVG 22557. 3. Dignass et al. J Crohn's Colitis 2014; 8: 970-80.

Focus op perfectie



17-2015-NL

## Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

**Naam van het geneesmiddel:** Xifaxan® 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep:** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm:** Filmomhulde tablet. **Indicaties:** Vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten  $\geq 18$  jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan®. Gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine behandeling gepaard gaat met CDAD of pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige verstoring van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornissen en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score  $\geq 25$ . Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en P-glycoproteïne remmers zoals ciclosporine nodig is. **Bijwerkingen Infecties en parasitaire aandoeningen:** Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. Zelden: Pneumonie, cellulitis, bovenste luchtweg-infectie, rhinitis. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Soms: Anemie. Niet bekend: Trombocytopenie. **Immunisysteemaandoeningen:** Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkaliëmie. Zelden: Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersomnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn. Soms: Evenwichtsstoornissen, amesie, convulsie, aandachtstoornissen, hypo-esthesie, geheugenvermindering. **Bloedvataandoeningen:** Soms: Opvliegers. Zelden: Hypertensie, hypotensie. Niet bekend: Presyncope, syncope. **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie. Zelden: Chronische obstructieve longziekte. **Maagarmstelsel-aandoeningen:** Vaak: Boevenbuik-pijn, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. Zelden: Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. Niet bekend: Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. Zelden: Rugpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, pollakiurie. Zelden: Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. Zelden: Asthenie. **Onderzoek:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsets, intoxicaties en richtingscomplicaties:** Soms: Val. Zelden: Kneuzing, procedurepijn. **Afleverstatus: UR. Datum van herziening van de tekst:** 20 oktober 2015. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine BV.

### Referenties

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

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

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

NORGINE is het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.  
NL/XIF/0616/0042 - juli 2016 - XIF1069

bovendien, dat individuen en instanties die regels maken die verplicht zijn, ook nauw betrokken zijn bij trainingen, scholingen, invoeringstrajecten en controle van diezelfde regels. Met andere woorden: men creëert zijn eigen werk. Momenteel geven steeds meer ziekenhuizen grote bedragen uit aan accreditatieprogramma's (NIAZ, JCI) waarvan het zeker is dat ze leiden tot een enorme bureaucrativering van de zorg. Maar onzeker is of dat de kwaliteit van zorg voor de patiënt ook verbetert. Het recente voorbeeld van het UMCU dat trots announceerde de JCI-accreditatie te hebben verkregen en even later onder verscherpt toezicht van IGZ werd geplaatst, zou toch moeten leiden tot herbezinning over deze

veramerikanisering van de zorg. Ik verwijs hiervoor graag naar het boek *Stop de Amerikanen* van de auteurs Versnel en Brouwer (2011).

In tegenstelling tot wat je zou verwachten, hebben de wetenschappelijke verenigingen van de medisch specialisten in de afgelopen jaren gretig meegewerkt aan deze afbraak van de inhoud van het ambacht van de dokter. De tijd is nu gekomen dokters en verpleegkundigen op te roepen in opstand te komen tegen deze gang van zaken.

De vraag blijft uiteraard hoe we vooruitgang kunnen boeken in de geneeskunde en hoe we fouten en verkeerde behandelingen

kunnen voorkomen. De sleutel vormen goede scholings- en trainingsprogramma's en een werkomgeving waarin iedereen elkaar continu feedback geeft. Het vak en ambacht moet aantrekkelijk blijven voor toptalenten met een academische passie. De bureaucratistische protocol- en checklijstgeneeskunde is dat zeker niet.

*Armand R.J. Girbes*  
hoogleraar Intensive Care Geneeskunde,  
VUmc, Amsterdam  
[a.girbes@planet.nl](mailto:a.girbes@planet.nl)

**De literatuur bij dit artikel vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.**

## MDL TRANSFERS

Namens het secretariaat van ons Concilium het vriendelijke verzoek aan alle vakgroepen om hun vacatures door te geven via [concilium@mdl.nl](mailto:concilium@mdl.nl) voor de NVMDL-website. En ook – HEEL BELANGRIJK – doorgeven wanneer ze vervuld zijn PLUS de datum waarop de nieuwe collega start!

### *Westen*

Het Centraal Militair Hospitaal, onderdeel van UMCU, is op zoek naar een nieuwe MDL-arts. Frank Vleggaar, 44 jaar, wordt het nieuwe afdelingshoofd van het UMCU. Jan Monkelbaan gaat op 1 mei 2017 met militair pensioen, maar zal in het UMC Utrecht 'doorgaan' als staflid en waarnemend opleider, drie dagen per week. Fiona van Schaik blijft in het UMCU voor de IBD. Paul Didden (EMC) gaat van het IJsselland Ziekenhuis in Capelle naar het UMCU voor interventies. De groep heeft nu nog ruimte voor drie extra benoemingen, waarmee de groep op 11/12 stafleden zal uitkomen. Op korte termijn valt in Utrecht de benoeming van een 2<sup>de</sup> hepatoloog te verwachten plus een aantal hoogleraarbenoemingen.

Lorenza Alvares (UMCU) start op 1 april in het Antonius Ziekenhuis Nieuwegein als chef de clinique. Ook Petra van Boeckel (UMCU) zal daar op 1 mei beginnen, daarmee zijn zij tweeën de eerste vrouwen in een groep van 15 MDL-artsen.

Carolien den Hoed blijft in het Erasmus MC, als 14<sup>de</sup> MDL-arts met als aandachtsgebied waarschijnlijk de hepato-oncologie. Sandra Coenen (Radboud) gaat per 1 januari 2017 naar EMC Rotterdam als *follow* hepatologie. Robert Roomer (EMC) stapt over naar het Maasstad Ziekenhuis als 6<sup>de</sup> MDL-arts met aandacht voor ERCP en IBD. Karam Boporai (AMC) gaat naar het Maasstad Ziekenhuis voor interventies, met aantoonbare expertise in colorectale screening.

In verband met de pensionering in augustus 2017 van Chris Mulder (VUmc) wordt gezocht naar extra fte aldaar. Binnen de nieuwe alliantie UMCA wordt gestreefd naar éénafdelingshoofd over beide locaties. Gijs van den Brink, hoogleraar experimentele gastro-enterologie, verlaat het AMC op 1 januari 2017 om vice-president R&D bij GSK in Cambridge te worden. Hij was samen met Gerd Bouma ook directeur van de onderzoeksschool Metabole Ziekten en MDL van de Amsterdamse alliantie.

Erik Rauws gaat 1 mei met pensioen; zijn interventietaken zullen worden overgenomen door Rogier Voermans (AMC). Maarten Tushuizen (VUmc) verlaat Ziekenhuis Amstelland en start per 1 maart 2017 in het LUMC als 12<sup>de</sup> staflid met als belangstelling interventies en lever (NASH).

### *Oosten*

Bert den Hartog stopt op 1 april aanstaande in Rijnstate, maar gaat elders door als pre-pensionado. Rijnstate zoekt een opvolger die geïnteresseerd is in bekkenbodetherapie.

### *Zuiden*

Jasper Smalberg (Erasmus MC) start per 1 februari 2017 in het Amphibia Ziekenhuis Breda als 9<sup>de</sup> MDL-arts. Dominique Clement (chef de clinique MDL, Amphibia) gaat op 2 januari 2017 als *follow* MDL-oncologie naar het Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam.

### *Noorden*

Paul van Putten (Erasmus MC) gaat per 1 januari 2017 naar Medisch Centrum Leeuwarden als 6<sup>de</sup> MDL-arts, met interesse in oncologie en hepatologie.

### *Conclusie*

Het berekenen van de aantallen is een stuk ingewikkelder geworden. Door alle verschillen in uitstroom door kortingen en/of zwangerschappen wordt het een crime. De aantallen per 1 januari 2017: 496 MDL-artsen in Nederland (van wie 11 niet-leden van de NVMDL), 21 pensionado's (die nog werkzaam zijn), 262 aios-MDL. Het lijkt erop dat we pas in maart kunnen zeggen wie onze 500<sup>ste</sup> MDL-arts is.



# Hepatitis in verschillende gedaanten

**1** Op de polikliniek Maag-, Darm- en Leverziekten is een Turkse patiënte (thans 50 jaar) bekend, die sinds de leeftijd van 13 jaar woonachtig is in Nederland. Haar voorgeschiedenis vermeldde obesitas, hypertensie en diabetes mellitus type 2.

Zij werd in 2003 naar onze polikliniek verwezen in verband met een chronische hepatitis-B-infectie met geringe activiteit (HBsAg+, HBeAg-, anti-HBe+, anti-HBc+, *viral load* >14x10<sup>6</sup> IU/ml, mild verhoogde transaminasen, geen levercirrose op echo abdomen). In 2005 werd bij een stijgende *viral load* en oplopend ALAT gestart met behandeling van de hepatitis B met lamivudine met in eerste instantie goed resultaat. In 2007 echter werd een sterke stijging van de *viral load* en het ALAT waargenomen. In verband met mogelijke resistentie voor lamivudine werd adefovir toegevoegd aan de behandeling met als resultaat het dalen van de *viral load* en het ALAT.

In 2010 bleek de *viral load* onder behandeling toch hoger dan verwacht. Mutatie-analyse van het hepatitis-B-virus toonde een YMDD-mutatie in het polymerase B gen, wat zorgt voor verminderde gevoeligheid voor lamivudine. Daarop werd entecavir gestart en werden de andere middelen gestaakt. De *viral load* daalde, maar het verhoogde ALAT persisteerde. Een echo abdomen toonde evidente *steatosis hepatis*. Aanvullend onderzoek naar mogelijke andere oorzaken van het persisterende hepatitis-beeld toonde dat patiënte hepatitis A had doorgemaakt en geen hepatitis C had. Destijds is niet gekeken naar het deltavirus. Zij had geen auto-immuun-antistoffen of stapelingsziekte, gebruikte geen alcohol, maar gebruikte al wel lange tijd geneesmiddelen die een hepatitis-beeld kunnen veroorzaken (simvastatine, metformine en glimepiride). De meest waarschijnlijke oorzaak was NASH bij haar overgewicht en slecht gereguleerde diabetes. Er is geen leverbiopt verricht om deze diagnose te bevestigen.

Patiënte werd geadviseerd af te vallen en onderging in 2013 een Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Haar BMI daalde van 40 in 2010 naar 27 postoperatief. Postoperatief werd onder entecavir-gebruik een hoge *viral load* en hoog ALAT gezien, terwijl deze eerder laag waren. Patiënte had een opvlamming van de hepatitis B ten gevolge van de veranderde anatomie. Veel geneesmiddelen worden opgenomen in het proximale deel van de dunne darm. Na een RYGB kunnen voedingsdeficiënties

ontstaan, daarnaast zijn er ook geneesmiddelen met een verminderde beschikbaarheid na RYGB [1, 2]. Over absorptie van antivirale middelen zoals entecavir na RYGB is weinig bekend, maar we weten wel dat bij normale anatomie de opname snel gaat ( $T_{max}$  is ongeveer 1 uur). Dit suggereert dat een deel van de absorptie proximaal, bijvoorbeeld in het duodenum, plaatsvindt. Na RYGB zou de biologische beschikbaarheid daardoor lager kunnen worden. *Ex vivo* is in rattendarmen aangetoond dat entecavir voornamelijk wordt geabsorbeerd in de proximale dunne darm [3]. Het is niet mogelijk om bij patiënten de opname van entecavir te meten. Mogelijk wordt tenofovir meer distaal opgenomen. Om deze reden werd bij deze patiënte na overleg met de ziekenhuisapotheker de medicatie omgezet van entecavir naar tenofovir. De meest recente bepalingen laten zien dat zowel de *viral load* als het ALAT nadien weer zijn gedaald.

## Conclusie

Het is van belang om bij een hepatitis-beeld, ook bij patiënten met bekend leverlijden, opnieuw na te denken over de oorzaak van de hepatitis. Daarnaast zal het aantal patiënten in uw praktijk met status na RYGB mogelijk toenemen, waarbij gebruikte geneesmiddelen een minder goede biologische beschikbaarheid kunnen laten zien.



Rian Nijmeijer, AIOS MDL (inmiddels in Radboudumc)  
Matthijs van Luin, ziekenhuisapotheker  
Jan Maarten Vrolijk, MDL-arts  
Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

De literatuurverwijzingen bij deze casus vindt u op [www.mdl.nl/MAGMA](http://www.mdl.nl/MAGMA) bij MAGMA 4-2016.

## Sacrale neuromodulatie bij idiopathische slow-transit-obstipatie

Sacrale neuromodulatie is effectief gebleken voor patiënten met urinewegaandoeningen en fecale incontinentie. Voor patiënten met therapieresistente idiopathisch *slow-transit*-obstipatie is het bewijs voor sacrale neuromodulatie echter van suboptimale kwaliteit.

Daarnaast is er geen schatting van kosten en kosteneffectiviteit in deze patiëntengroep.

Op 1 oktober 2016 is in het Maastricht UMC+ een studie gestart naar sacrale neuromodulatie voor patiënten met idiopathische *slow-transit*-obstipatie, in samenwerking met het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda en Medtronic.

Het ministerie van VWS heeft deze behandeling in onderzoeksverband voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van vier jaar en negen maanden. Aan de hand van de resultaten van deze studie wordt besloten of sacrale neuromodulatie definitief in het basispakket wordt opgenomen. Deze beslissing zal omstreeks juni 2021 worden genomen.

### Beschrijving studie

Het betreft een multicenter open label pragmatische RCT waarin de (kosten)effectiviteit van sacrale neuromodulatie in vergelijking met gepersonaliseerde conservatieve behandeling wordt onderzocht in patiënten met idiopathische *slow-transit*-obstipatie die therapieresistent zijn voor medicamenteuze behandeling. Er zullen 64 patiënten worden gerandomiseerd met een beoogde inclusieduur van 32 maanden (t/m juni 2019). Patiënten die zijn gerandomiseerd in de controlegroep of die na afloop van de inclusieperiode worden verweten, kunnen in aanmerking komen voor deelname aan een prospectief cohortonderzoek waarin zij worden behandeld met sacrale neuromodulatie. Zo hopen we meer informatie en inzicht in de behandeling van deze patiëntengroep te verkrijgen.

### Oproep

Voor deze studie zoeken we patiënten van 14 tot 80 jaar met idiopathische *slow-transit*-obstipatie. Heeft u patiënten met *slow-transit*-obstipatie behandeld of wilt u meer informatie over deze studie?

Neem dan contact op met:

Studiecoördinator:

[stella.heemskerk@mumc.nl](mailto:stella.heemskerk@mumc.nl), (043) 387 7286

Zuid&Oost-Nederland:

[s.breukink@mumc.nl](mailto:s.breukink@mumc.nl), (043) 387 5492

Noord&West-Nederland:

[Coen.Baeten@ghz.nl](mailto:Coen.Baeten@ghz.nl), (018) 250 5050

Stéphanie Breukink, colorectaal chirurg  
Maastricht UMC+



### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE HARVONI<sup>®</sup>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

**SAMENSTELLING:** 90 mg ledipasvir en 400 mg sofosbuvir. **FARMACEUTISCHE VORM:** filmomhulde tablet **INDICATIES:** Harvoni is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen. Voor specifieke activiteit tegen de verschillende genotypes van het hepatitis C-virus (HCV), zie SmPC. **DOSERING:** De therapie met Harvoni moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met CHC. De aanbevolen dosering van Harvoni is één tablet eenmaal daags met of zonder voedsel. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met rosuvastatine of met krachtige P-gp-inductoren. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Harvoni mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die sofosbuvir bevatten. **Specifieke activiteit tegen verschillende genotypes:** zie SmPC. De klinische gegevens die het gebruik van Harvoni bij patiënten geïnfecteerd met HCV-genotype 2, 3 en 6 ondersteunen zijn beperkt **Ernstige bradycardie en hartblok:** Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van Harvoni met amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten die Harvoni gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn. Patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en beginnen met Harvoni dienen aan geschikte monitoring te worden onderworpen. Zie voor meer informatie de SmPC **Behandeling van patiënten met eerdere blootstelling aan direct werkende antivirale middelen tegen HCV:** Bij patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalt, wordt in de meeste gevallen selectie van NS5A-resistentie-mutaties gezien die de gevoeligheid voor ledipasvir aanzienlijk verminderen. Er zijn op dit moment geen gegevens die de effectiviteit ondersteunen van herbehandeling van patiënten bij wie de behandeling met ledipasvir/sofosbuvir faalde met een daaropvolgend regime dat een NS5A-remmer bevat. Patiënten kunnen daarom afhankelijk zijn van andere geneesmiddelen- klassen voor klaring van HCV-infectie **Nierfunctiestoornis:** De veiligheid van Harvoni is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ESRD die hemodialyse vereist. Raadpleeg de SmPC van ribavirine voor patiënten met een creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min **Gedecompenseerde cirrose/levertransplantatie:** zie SmPC **Gebruik met matige P-gp-inductoren:** matige inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) in de darm (bijv. oxcarbazepine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van ledipasvir en sofosbuvir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Harvoni. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. **Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen HIV:** Het is gebleken dat Harvoni de blootstelling aan tenofovir verhoogt, met name bij gebruik in combinatie met een HIV-regime dat tenofoviridisoproxilfumaaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofoviridisoproxilfumaaraat in het kader van een behandeling met Harvoni en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Harvoni met de tablet met de vaste-dosiscombinatie die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat bevat of tenofoviridisoproxilfumaaraat in combinatie met een gebooste HIV-protease-remmer (bijv. atazanavir of darunavir), vooral bij patiënten met verhoogd risico op een nierfunctie-stoornis. Patiënten die Harvoni gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat of met tenofoviridisoproxilfumaaraat en een gebooste HIV-protease-remmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de SmPC van tenofoviridisoproxilfumaaraat, emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaaraat voor aanbevelingen over niercontrole **Gebruik met HMG-CoA-reductaseremmers:** Gelijktijdige toediening van Harvoni met HMG-CoA-reductaseremmers (statines) kan leiden tot een significante stijging van de concentratie van het statine, wat het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt **Hulpstoffen:** Harvoni bevat de azokleurstof zonnegeel FCF aluminiumpigment (E110), die allergische reacties kan veroorzaken. Het bevat ook lactose **INTERACTIES:** Voor een compleet overzicht en informatie over geneesmiddeleninteracties van Harvoni met potentieel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zie SmPC **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING:** Het heeft de voorkeur het gebruik van Harvoni te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij gebruik van Harvoni in combinatie met ribavirine moet uiterste voorzichtigheid worden betracht om een zwangerschap te vermijden bij vrouwelijke patiënten en bij vrouwelijke partners van mannelijke patiënten. Significante teratogene en/of embryocide effecten zijn aangetoond bij alle diersoorten die aan ribavirine werden blootgesteld. Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten een effectieve vorm van anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling, zoals wordt aanbevolen in de SmPC van ribavirine **BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN VAN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN:** Harvoni (alleen toegediend of in combinatie met ribavirine) heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet echter worden verteld dat vermoeidheid vaker voorkwam bij patiënten behandeld met ledipasvir/sofosbuvir in vergelijking met placebo **BIJWERKINGEN:** Zeer vaak: vermoeidheid, hoofdpijn. Vaak: huiduitslag **Harvoni en ribavirine:** zie SmPC van Harvoni en ribavirine **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP:** Direct werkend antiviraal middel, ATC-code: J05AX65 **AFLEVERSTATUS:** U.R. **PRIJS:** Zie Z-index **VERGOEDING:** Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens en onder de voorwaarden van de Nederlandse Zorgverzekeringswet en begeleidende uitvoeringswetgeving. **VERGUNNING:** EU/1/14/958/001-002 **REGISTRATIEHOUDER:** Gilead Sciences International Ltd., Verenigd Koninkrijk **LOKALE VERTEGENWOORDIGER:** Gilead Sciences Netherlands B.V., Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam **DATUM:** deze tekst is het laatst herzien in juli 2016. HAR/NL/16-04/PM/1439a. Voor de volledige productinformatie zie de geregisteerde Samenvatting van de Productkenmerken.

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



# Er is meer dan vlokatrofie door coeliakie bij niertransplantatie

**2** In augustus 2016 zagen wij in het VUmc voor een derde mening over coeliakie een 55-jarige patiënte. Patiënte onderging in 2011 een niertransplantatie in verband met een auto-immuungerelateerde glomerulonephritis.

In hetzelfde jaar ontwikkelde zij een diarree waarvoor zij werd gezien in het academisch transplantatiecentrum. Daarbij duidde men de diarree als een bijwerking van CellCept® (Mycofenolaat). In de jaren daarna had zij diarree en werd de dosering CellCept® in het streekziekenhuis verder niet verlaagd.

Patiënte ontwikkelde in 2014 het beeld van een axonale polyneuropathie bij hypovitaminose en persisterende diarree. In 2014 werd zij wederom gezien in het academisch transplantatiecentrum vanwege een recidief van de proteïnurie. In 2015 werd de proteïnurie gediuid als antistof-gemedieerde rejectie en recidief van haar auto-immuunglomerulopathie in haar donornier. De dosering CellCept® 2 gram per dag werd gecontinueerd. Patiënte viel af van maximaal 58 kilo tot 50 kilo bij een lengte van 1,67 m.

In 2015 werden biopten genomen uit de dunne darm waarbij een totale vlokatrofie werd gevonden. Het tissue transglutaminase was 7 bij een afkapwaarde van 10. Patiënte startte een glutenvrij dieet, wat geen invloed had op de algemene conditie en haar lichaamsgewicht verminderde gaandeweg in het laatste jaar van 50 tot 45 kilo. Onderzoek na fecesvetbalans liet zien dat zij per 114 gram vet verloor bij een fecesoutput van 4 liter per 3 dagen. Het elastase was verlaagd. Vanwege de problemen van de nier werd er tacrolimus bij gegeven.

Patiënte werd naar ons verwezen vanwege een verdenking van Enteropathy Associated T-cell Lymphoma (EATL) bij veronderstelde coeliakie. Bij een MRI-enteroclyse was een diffuse wandverdickking gevonden van duodenum en proximale jejunum, met het beeld van een mesenteriale lymfadenopathie. Men vond het beeld suspect voor lymfoomlokalisatie.

## Bespreking

Wij zagen patiënte op de polikliniek en deden een gastroduodenoscopie met afname van T-cell-flow van intra-epitheliale lymfocyten. Hierbij werden géén gammadeltacellen gezien, en géén aberrante celpopulatie ( $\alpha\beta$ ). Zij bleek DQ2- en DQ8-negatief te zijn. Er was een totale vlokatrofie. Behoudens de vlokatrofie was er geen enkel argument voor coeliakie. Gezien de al in 2009 veronderstelde diarree als gevolg van mycofenolaat en het feit dat men ondanks een gewichtsverlies van 13 kilo in de afgelopen jaren de mycofenolaat gecontinueerd had in de oude dosering van 2 gram, leek er ons sprake van een vlokatrofie secundair aan

mycofenolaatintoxicatie. Een en ander werd kortgesloten met de verwijzende MDL-arts. De lokale nefroloog was niet op de hoogte van de veronderstelde mycofenolaatgerelateerde diarree, welke veronderstelling al in 2011 was geuit. Hierop werd mycofenolaat gestaakt en werd overgegaan op thiopurines. Patiënte had binnen één week eigenlijk geen diarree meer en haar gewicht nam snel toe tot 54 kilogram in november 2016. Het moge duidelijk zijn dat het glutenvrije dieet werd gestopt.

## Discussie

Mycofenolaat wordt véél gebruikt bij niertransplantaties, diarree wordt bij tot 50% van de patiënten gezien. In enkele artikelen wordt vlokatrofie als bijwerking gerapporteerd tot 20%. Dat men de vlokatrofie en secundaire diarree accepteert in de nefrologie, is een gegeven. Een beleid gericht op bestrijden van hypovitaminose met neuropathie, vitamine D-deficiënties met een zeer ernstige osteoporose bij patiënte ondanks haar leeftijd, en een progressieve cachexie met een BMI van 16, werden niet herkend. De vraag is dan ook: hoeveel patiënten hebben vlokatrofie bij mycofenolaatgebruik? Waarom wordt deze diarree door nefrologen min of meer geaccepteerd en wordt deze beïnvloed door het verminderen van het mycofenolaat? Prospectief onderzoek naar de absorptiecapaciteit onder mycofenolaat bij de Nederlandse transplantatiepatiënten en laagdrempeliger doen van biopten van het duodenum lijken beide gewenst.

Met patiënte gaat het nu naar omstandigheden goed. Het hoofdprobleem volgens de nefrologen is de afstotingsreactie van haar nier met recidief van de oorspronkelijke auto-immuunziekte, wat al gebeurde onder mycofenolaatgebruik. We hopen dat haar iatrogene spieratrofie, neuropathie, osteoporose en cachexie herstellen.



Chris Franca, aios MDL (foto)

Chris Mulder, MDL-arts  
VUmc, Amsterdam

## STELARA (ustekinumab) – Verkorte productinformatie: Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie; STELARA 90 mg oplossing voor injectie; STELARA 45 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit; STELARA 90 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie: Elke injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. STELARA 90 mg oplossing voor injectie: Elke injectieflacon bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml. STELARA 45 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: Elke voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. STELARA 90 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml. Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23, geproduceerd in een muizen-myeeloomcijn met behulp van recombinant-DNA-technologie. **FARMACEUTISCHE VORM:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie; STELARA 90 mg oplossing voor injectie; Oplossing voor injectie. STELARA 45 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit; Oplossing voor injectie. STELARA 90 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit; Oplossing voor injectie. De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel. **Therapeutische indicaties:** Plaque psoriasis: STELARA is aangewezen voor de behandeling van milde tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrefaat (MTX) of PUVA (psoralen en ultraviolet A). Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten: STELARA is aangewezen voor de behandeling van milde tot ernstige plaque psoriasis bij pediatrische patiënten met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrefaat (MTX) of PUVA (psoralen en ultraviolet A). Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten: STELARA is niet bij deze patiëntpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA bij kinderen met psoriasis jonger dan 12 jaar of bij kinderen met arthritis psoriatica (PsA): STELARA is, alleen of in combinatie met MTX, aangewezen voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten bij wie de respons op eerdere niet-biologische disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapie inadequaat is gemiddeld. **Ziekte van Crohn:** STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF-remmer die deze behandelingsmodi niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben. **Dosering en wijze van toediening:** STELARA is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor STELARA is geïndiceerd. **Dosering: Plaque psoriasis:** De aanbevolen dosering van STELARA is een aanvangsdoos van 45 mg subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken dient men te overwegen om de behandeling te stoppen. **Patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg:** Voor patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg is de aanvangsdoos 90 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 90 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief geboden. **Patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg:** Voor patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg is de aanvangsdoos 90 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Als alternatief kan 90 mg gebruikt worden bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg. Bij patiënten die geen respons hebben vertoond na 28 weken behandeling dient men te overwegen om de behandeling te stoppen. **Outliers (n = 65 jaar):** Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten. **Nier- en leverinsufficiëntie:** STELARA is niet bij deze patiëntpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA bij kinderen met psoriasis jonger dan 12 jaar of bij kinderen met arthritis psoriatica jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (12 jaar en ouder): De aanbevolen dosis STELARA op basis van het lichaamsgewicht is hieronder weergegeven (tabel 1 en 2). STELARA dient te worden toegediend in de weken 0 en 4, en vervolgens iedere 12 weken. **Tabel 1: Aanbevolen dosis van STELARA voor psoriasis bij pediatrische patiënten: Lichaamsgewicht op het moment van toediening: Aanbevolen dosis. < 60 kg: 0,75 mg/kg; ≥ 60 - 100 kg: 45 mg; > 100 kg: 90 mg.** Gebruik de volgende formule om het injectievolumen (ml) voor patiënten van < 60 kg te berekenen: lichaamsgewicht (kg) x 0,0083 (ml/kg) of raadpleeg tabel 2. Het berekende volume dient te worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,01 ml en worden toegediend met een geëgraderde 1 ml spuit. Voor pediatrische patiënten die met een lagere dosis moeten worden behandeld dan de volledige dosis van 45 mg is er een 45 mg-injectieflacon verkrijgbaar. **Tabel 2: Injectievolumen van STELARA bij pediatrische psoriasispatiënten < 60 kg: Lichaamsgewicht op het moment van toediening (kg): Dosis (mg): Injectievolumen (ml): 30: 22,5: 0,25 - 31: 23,2: 0,26 - 32: 24,0: 0,27 - 33: 24,8: 0,27 - 34: 25,6: 0,28 - 35: 26,3: 0,29 - 36: 27,0: 0,30 - 37: 27,8: 0,31 - 38: 28,5: 0,32 - 39: 29,3: 0,32 - 40: 30,0: 0,33 - 41: 30,8: 0,34 - 42: 31,5: 0,35 - 43: 32,3: 0,36 - 44: 33,0: 0,37 - 45: 33,8: 0,37 - 46: 34,5: 0,38 - 47: 35,3: 0,39 - 48: 36,0: 0,40 - 49: 36,8: 0,41 - 50: 37,5: 0,42 - 51: 38,3: 0,42 - 52: 39,0: 0,43 - 53: 39,8: 0,44 - 54: 40,5: 0,45 - 55: 41,3: 0,46 - 56: 42,0: 0,46 - 57: 42,8: 0,47 - 58: 43,5: 0,48 - 59: 44,3: 0,49.** Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken dient men te overwegen om de behandeling te stoppen. **Ziekte van Crohn:** Volgens het behandelingschema wordt de eerste dosis STELARA intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie "Dosering en wijze van toediening" van de SmPC voor STELARA 130 mg concentrat voor oplossing voor infusie. De volgende subcutane toediening van 90 mg STELARA dient 2 weken na de intraveneuze dosis plaats te vinden. Vervolgens wordt toediening om de 12 weken aanbevolen. Patiënten die worden behandeld met een aanvangsdoos met voldoende respons hebben vertoond, mogen op dat tijdstip een tweede dosis ontvangen. Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om de 8 weken. Patiënten kunnen vervolgens om de 8 weken of om de 12 weken een dosis ontvangen, op basis van klinische beoordeling. Bij patiënten die na 16 weken na overschakeling op de 8-weekelijkse dosis geen baat blijken te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen. Behandeling met immunomodulatoren en/of corticosteroïden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met STELARA. Bij patiënten die na tevredenheid reageren op de behandeling met STELARA kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt. Bij onderbreking van de behandeling is hervatting van de behandeling met subcutane toediening om de 8 weken veilig en effectief. **Outliers (n = 65 jaar):** Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten. **Nier- en leverinsufficiëntie:** STELARA is bij deze patiëntpopulaties niet onderzocht. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening:** STELARA 45 mg en 90 mg injectieflacons of voorgevulde spuiten zijn uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. Indien mogelijk dienen huidzones met tekenen van psoriasis te worden vermeden als injectieplaats. Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren met behulp van een spuit. STELARA injecteren als een arts beschikt over de juiste kennis en vaardigheden. De arts dient echter te zorgen voor een veilige opstelling van de patiënt. Patiënten of verzorgers worden verzocht alle vermeldde bijwerkingen te melden. **België:** Federale agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagb.be). **Nederland:** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). **Aard en inhoud van de verpakking:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie: 0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een van coating voorzien butylerubberspuit. STELARA 90 mg oplossing voor injectie: 1 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een van coating voorzien butylerubberspuit. STELARA 45 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een van coating voorzien butylerubberspuit. STELARA 90 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstaal naald en een beschermend dopje van de naald met droog natuurrubber (een latexderivat). De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme. STELARA 90 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstaal naald en een beschermend dopje van de naald met droog natuurrubber (een latexderivat). De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme. STELARA is beschikbaar in verpakkingen met één injectieflacon of één voorgevulde spuit. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, België. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie: EU/1/08/494/001. STELARA 90 mg oplossing voor injectie: EU/1/08/494/005. **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** November 2016. *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** STELARA 130 mg concentrat voor oplossing voor infusie. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml). Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23, geproduceerd in een muizen-myeeloomcijn met behulp van recombinant-DNA-technologie. **FARMACEUTISCHE VORM:** Concentrat voor oplossing voor infusie. De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel. **Therapeutische indicaties:** Ziekte van Crohn: STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF-remmer die deze behandelingsmodi niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben. **Dosering en wijze van toediening:** STELARA concentrat voor oplossing voor infusie is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de ziekte van Crohn. STELARA concentrat voor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden gebruikt voor de intraveneuze dosis voor inductiebehandeling. **Dosering: Ziekte van Crohn:** De behandeling met STELARA moet worden begonnen met een eenmalige intraveneuze dosis op basis van het lichaamsgewicht. De infusieopstelling moet worden samengesteld met het aantal injectieflacons van STELARA 130 mg zoals vermeld in tabel 1. **Tabel 1: Aanbevolen intraveneuze toediening van STELARA: Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening: Aantal injectieflacons van STELARA 130 mg: < 55 kg tot < 55 kg: 2, > 55 kg tot < 55 kg: 3, > 55 kg tot < 55 kg: 4.** De eerste subcutane dosis dient 8 weken na de intraveneuze dosis te worden toegediend. Uiteindelijk wordt de dosering van 90 mg subcutaan toegediend. **België:** Federale agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagb.be). **Nederland:** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). **Aard en inhoud van de verpakking:** STELARA 130 mg oplossing voor injectie: 0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een van coating voorzien butylerubberspuit. STELARA 130 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 2 ml, afgesloten met een van coating voorzien butylerubberspuit. STELARA 130 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstaal naald en een beschermend dopje van de naald met droog natuurrubber (een latexderivat). De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme. STELARA 130 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstaal naald en een beschermend dopje van de naald met droog natuurrubber (een latexderivat). De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme. STELARA is beschikbaar in verpakkingen met één injectieflacon of één voorgevulde spuit. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, België. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** STELARA 45 mg oplossing voor injectie: EU/1/08/494/001. STELARA 90 mg oplossing voor injectie: EU/1/08/494/005. **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** November 2016. *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

**Referenties:** 1. SmPC Stelara. 2. EPAR rapport Stelara ziekte van Crohn. 3. Feagan B.G. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease, N Engl J Med 2016;375:1946-60

**Telefoon:** 0800 242 42 42 - **E-mail:** [janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com) - **Internet:** [www.janssen.com/nederland](http://www.janssen.com/nederland)

Janssen-Cilag B.V. PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

© Janssen-Cilag B.V. - PHN/ST/06/106/2020

RÖPCKE-ZWEERS ZIEKENHUIS

# Onze korte lijnen komen de zorg absoluut ten goede

“**W**e vormen samen met de zeven internisten en vier longartsen een maatschap. Of beter gezegd: samen met hen zijn we een organisatorische eenheid binnen de coöperatie die de gezamenlijke specialisten met elkaar vormen.” Aan het woord zijn Jürgen Wöhler en Karsten Thürnaeu, de twee MDL-artsen van het Röpcke-Zweers Ziekenhuis in Hardenberg. Zoals de namen doen vermoeden, komen beide MDL-artsen uit Duitsland, waar Karsten Thürnaeu ook nog woont. “In Nederland is het werken als specialist veel interessanter en leuker. Je bent niet alleen klinisch bezig, zoals een Duitse *Oberarzt*, maar hebt ook te maken met acute bloedingen, patiënten op de IC, je scopieert, hebt je reguliere poliklinische werk, noem maar op.”

Het verzorgingsgebied van het Röpcke-Zweers Ziekenhuis telt zo’n 130.000 mensen. “Wat dat betreft is er plaats voor vier MDL-artsen, we zijn dan ook op zoek naar nieuwe collega’s.” Om al het werk aan te kunnen, worden de MDL-artsen met hun zeven endoscopieverpleegkundigen bijgestaan door twee scopiërende internisten en een waarnemend internist. “Die is eigenlijk al met pensioen, maar we zijn blij dat hij bij ons nog de nodige hand- en spandiensten wil verrichten.” De internisten doen ook eenvoudige MDL-ingrepen. De IBD’s en de gecompliceerde endoscopieën doen Wöhler en Thürnaeu. “Ja, dat kan vaak erg veel zijn; een derde en vierde MDL-arts erbij zou geen overbodige luxe zijn.” Vanwege de uitgestrektheid van het verzorgingsgebied heeft het ziekenhuis uit Hardenberg een polikliniek in Coevorden, Ommen en in Westerhaar.

“We doen alles”, begint Thürnaeu zijn

antwoord op de vraag wat ze níet doen, om er direct aan toe te voegen: “Bijna alles. Endo-echografie en ERCP’s doen we niet. Daarvoor werken we nauw samen met het Isala in Zwolle. Na de behandeling aldaar komt de patiënt bij ons weer terug voor de nabehandeling.”

“Natuurlijk werken we mee aan en zijn we gekwalificeerd voor het bevolkingsonderzoek (bvo). Onze endoscopieafdeling is speciaal daarvoor volledig vernieuwd. We hebben nu twee kamers met de modernste apparatuur waarop we erg trots zijn. Naast het reguliere scopiëren doen we zo’n 500 bvo-scopieën per jaar. En niet alleen bij mensen uit onze regio. Men komt ook van daarbuiten. Het kleinschalige spreekt de mensen aan. Zeker als er een endoscopie moet worden gedaan, voelen de mensen zich bij ons meer op hun gemak. Ze zijn

hier geen nummer, maar hebben een naam en worden altijd door dezelfde arts of verpleegkundige geholpen.”

Naast het reguliere overleg met de internisten, chirurgen, oncologen en radiologen kent de MDL-afdeling een wekelijkse regionale rectum/coloncarioombespreking. “In de vorm van een videoconferentie bespreken we over en weer de moeilijke en meest in het oog springende gevallen van darmkanker die we de afgelopen week hebben meegemaakt.”

“Wij hebben zeer korte lijnen met chirurgen, radiologen, internisten en andere specialisten, wat de zorg absoluut ten goede komt. Er kan zeer snel verwezen worden naar een collega, de beeldvorming is snel gerealiseerd en er wordt laagdrempelig overleg gevoerd. De werksfeer wordt mede hierdoor als zeer prettig ervaren.”



Van links naar rechts: (zittend) Harmke van den Honert<sup>1</sup>, Karsten Thürnaeu<sup>2</sup>, Jürgen Wöhler<sup>2</sup>, Edith Bremmer<sup>1</sup>; (staand) Lichelle Groen<sup>1</sup>, Marloes Polderman<sup>1</sup>, Anouk Boksem<sup>1</sup>, Maaïke Wegkamp<sup>1</sup>, Andrea van't Holt<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> endoscopieverpleegkundige, <sup>2</sup> MDL-arts



**Daklinza**<sup>®</sup>  
(daclatasvir)

IN COMBINATIE MET SOFOSBUVIR:

**97% VAN DE  
PATIËNTEN MET GT3  
ZONDER CIRROSE  
BEREIKT SVR12**

(ZONDER TOEVOEGING VAN RIBAVIRINE)<sup>1,2,3</sup>

- Daklinza in combinatie met sofosbuvir, inzetbaar bij volwassen patiënten met chronische hepatitis C<sup>\*3,4</sup>
- Ook voor patiënten met HIV/HCV co-infectie, cirrose, pre- en post-levertransplantatie<sup>2,3,5</sup>

[www.daklinza.nl](http://www.daklinza.nl)

\*Conform richtlijnen en product SmPC's.<sup>3,4,5</sup> Productinformatie zie elders in dit blad. 1392NL16PR10817