

Jaargang 10
Nummer 3
September 2004

Tijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

MAGMA

DE LEVER

Bewaardossier voor de huisarts



O N S B I N N E N S T E B U I T E N



MAGMA is een uitgave van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en andere MDL-geïnteresseerde specialisten; medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. De uitgave van MAGMA wordt mogelijk gemaakt door ALTANA Pharma bv. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

REDACTIE

Chris Mulder
Wim Hameeteman
Marleen Groeneveld
Joep Bartelsman
Harry Janssen
Ad Masclee
Marten Otten

EINDREDACTIE

Frans van den Mosselaar

REDACTIEADRES

Prof. dr. Chris J.J. Mulder
VU medisch centrum
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
Fax: (020) 444 05 54
E-mail: cjmulder@vumc.nl

ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en vragen:
ALTANA Pharma bv
Postbus 31
2130 AA HOOFFDORP
E-mail: info@altanapharma.nl

VORMGEVING

M.Art, Haarlem
grafische vormgeving

DRUK

Drukkerij Koopmans
Zwanenburg

ISSN: 1384-5012

MAGMA

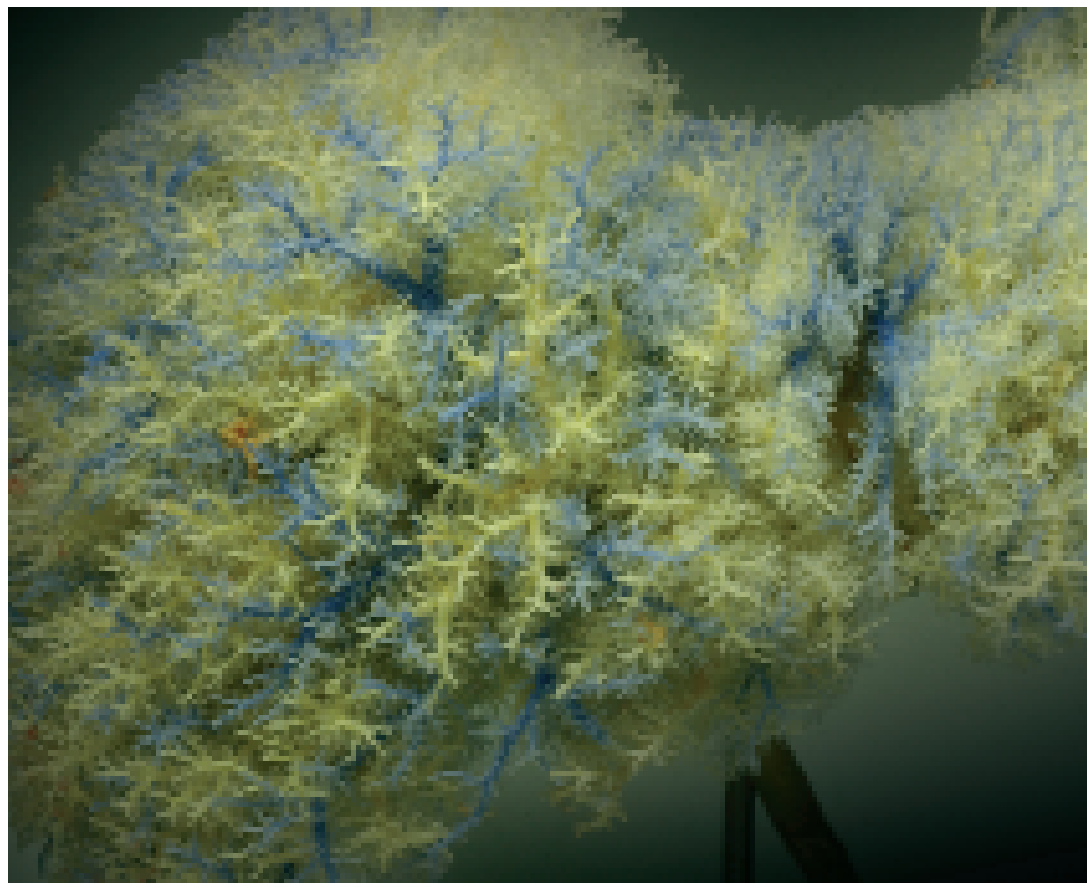
Magma is, volgens Van Dale, 'de gesmolten massa van silicaten en oxiden in het binnenste der aarde'. Het staat als naam van dit tijdschrift voor het binnenste van de mens én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

COVER

Corrosiepreparaat van de lever. De bloedvaten zijn opgespoten en het leverweefsel zelf is opgelost. Zo ontstaat een afgietsel van het vatenstelsel in de lever. Met dank aan het Anatomisch Museum te Utrecht.

Leverziekten

"Het goede nieuws is dat we tegenwoordig de kennis en de medicijnen hebben om tachtig procent van de hepatitisgevallen in Nederland effectief te behandelen. Het slechte nieuws is dat slechts weinig patiënten adequaat worden behandeld." Dat zegt prof. dr. Solko Schalm, als MDL-arts verbonden aan het Erasmus MC in Rotterdam in een van de artikelen over hepatitis in deze editie van MAGMA. Het aantal patiënten met een leverziekte in Nederland groeit, mede onder invloed van immigratie. Omdat huisartsen steeds vaker patiënten met een leveraandoening zullen zien, ontvangen ook zij deze editie van MAGMA. Voor de huisarts is eveneens van belang de discussie over het gebruik van generiek omeprazol dat, naar de waarneming van een aantal medisch specialisten, niet voor elke patiënt goed uitpakt.



Bijdragen welkom

De redactie van MAGMA stelt bijzonder veel prijs op bijdragen van een ieder die geïnteresseerd is in maag-darm-leverziekten. Zowel wetenschappelijke artikelen als casuïstische beschouwingen zijn welkom. Ook voor tips en suggesties voor te behandelen onderwerpen houdt de redactie zich aanbevolen. Wij nodigen u graag uit uw bijdrage te sturen naar het redactieadres (zie colofon).

Correspondenten Academische centra: Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Joep Bartelsman; VU medisch centrum, Elly Klinkenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Academisch Ziekenhuis Groningen, Bram Limburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Bas Oldenburg; Leids Universitair Medisch Centrum, Cock Lamers.



De maag-darm-lever-arts

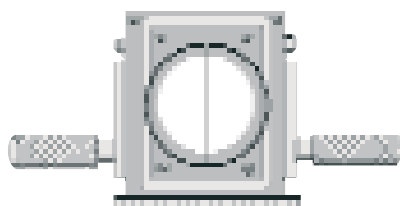
Wat is er toch zo speciaal aan de zorg voor patiënten met leverziekten, dat er een jarenlange discussie is geweest of deze wel bij de maag-darm-leverziekten als geheel hoorde? De lever is een buikorgaan en via diverse systemen zeer nauw aan de tractus digestivus verbonden. Alleen al kijkend naar het portale systeem, lijkt de lever onlosmakelijk bij de functie van de darmen betrokken. Met betrekking tot het galwegsysteem is er ook weinig twijfel dat dit uitstekend past binnen de maag-darm-leverziekten. Toch is er een jarenlange discussie gevoerd over de lever en over de 'status' van diegenen die zich met name met leverziekten bezighouden.

Naast de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie bestaat er een afzonderlijke Nederlandse Vereniging voor Hepatologie. Vele maag-darm-leverartsen zijn van beide verenigingen lid en gelukkig vergaderen beide verenigingen meestal gezamenlijk.

Misschien voelden hepatologen zich niet altijd thuis bij de gastro-enterologen in de vorige decennia? De enorme opkomst van ons vak ging gepaard met stormachtige ontwikkelingen van onder andere de flexibele endoscopieën; daarmee werden vele wetenschappelijke bijeenkomsten gevuld. En dat in een tijd waarin de leverziekten voor een belangrijk deel onbenoembaar (bijvoorbeeld de non-A/non-B-hepatitis) en onbehandelbaar waren. Dat heeft mogelijk geleid tot een soort Calimero-gevoel ('zij zijn groot en ik is klein').

Inmiddels mag worden aangenomen dat dit gevoel verdwenen is, want juist op het terrein van de leverziekten

zijn de ontwikkelingen enorm. Bijna iedere MDL-arts brengt een deel van zijn tijd door met het analyseren en behandelen van patiënten met leverziekten. En het ligt in de verwachting dat juist patiënten met leverziekten in de komende jaren een nog groter deel van de werkbelasting voor MDL-artsen gaan vormen.



De beschermde titel gastro-enteroloog is vorig jaar officieel ingeruild voor die van maag-darm-leverarts

(*Staatscourant* 2003). Dat ging niet zonder slag of stoot, maar we konden uitleggen dat deze naam een beter beeld van onze werkzaamheden en van ons vak gaf. Verder is er inmiddels binnen het bestuur van ons genootschap een nieuw bestuurslid benoemd met een duidelijke 'leversignatuur', namelijk dr. Harry Janssen uit Rotterdam. Daarnaast was professor Peter Jansen uit Amsterdam de laatste jaren voorzitter van het Concilium en hij heeft zich ook uit dien hoofde sterk gemaakt voor een goede basiskennis van leverziekten en hun behandeling voor elke MDL-arts. Kortom: de maag-darm-leverziekten vormen één vak waarin door de beoefenaren individuele accenten worden gelegd, maar waar separatisme niet meer thuishoort. Ik hoop dat op niet al te lange termijn onze drie verenigingen: de NVGE, de NVvH en het NGMDL zullen samensmelten tot één vereniging. Dat is voor iedereen veel duidelijker, zowel naar binnen als naar buiten, en past in deze tijd van transparantie.

Was getekend,
Paul Fockens
- voorzitter -

Het Academisch Ziekenhuis Groningen zoekt drie MDL-artsen, waarvan twee met de lever als aandachtsgebied. Ook MDL-artsen in opleiding met specifieke belangstelling voor de hepatologie kunnen zich voor een jaar stage in Groningen melden.

Het Amphia-ziekenhuis in Breda/Oosterhout is het grootste algemene ziekenhuis in Nederland. Het ziekenhuis telt zeventien internisten, van wie er nog tien scopiëren. Hier wordt nu een derde MDL-arts gevraagd. Er lijkt daar ruimte voor een top MDL-groep van zes of zeven mensen. In Zuidwest-Brabant is verder alleen nog collega Van Roermund in Roosendaal als MDL-arts actief. Hij mag een tweede MDL-arts aantrekken. De advertentie verschijnt in september, parttimers zijn welkom. Scopiërend internist Piet Stokkers vertrekt begin 2005 uit de Lievensberg in Bergen op Zoom. Het ziekenhuis zoekt nu de eerste MDL-arts. Een MDL-maatschap Zuidwest-Brabant kan wellicht stimulerend werken op het krijgen van voldoende kandidaten voor de zorg in deze regio.

Peter Berghuis uit Elkerliek in Helmond gaat met pensioen, hier scopiëren nog vijf internisten. Men zoekt zijn eerste MDL-arts.

Het ziekenhuis van Almere mag vanwege de, hopelijk tijdelijke, afwezigheid van Martin Wagtmans versneld een derde MDL-arts aantrekken. Het werk in de polder neemt snel toe als gevolg van de vergrijzing. Het ziekenhuis ligt achteraf op een verkeerde plaats qua bereikbaarheid en uitbreidingsmogelijkheden. Ziekenhuisgroep Twente (Almelo/Hengelo) wil van twee naar vier MDL-artsen, de advertentie verschijnt nog dit jaar. Gelre Ziekenhuizen trekt voor Apeldoorn een derde MDL-arts aan. Op de locatie Zutphen wil het ziekenhuis over drie jaar een MDL-arts aantrekken. Er is nu gekozen voor een internist. Bij de Gelre Ziekenhuizen werken overigens veertien internisten van wie er acht scopiëren doen. Scopiërend internist Peter Buis vertrekt uit Hilversum. Hier wil men in 2005 een tweede MDL-arts aantrekken. Het Haarlemse Kennemer Gasthuis wil volgend jaar de MDL-groep uitbreiden tot vijf fte's. In Heerlen lopen de wachttijden voor MDL-zorg snel op. Joop Rijken, die na zijn opleiding in Groningen 25 jaar de fakkel heeft gedragen, is per 1 april vertrokken. De groep telt nu vier artsen (Bakker, Bievre, Goedhard en Van de Schaar) en een interventie-endoscopische internist (Van Deursen). Tevens scopiëren er nog vijf internisten. Heerlen beraadt zich over het starten van een MDL-opleiding en uitbreiding naar zes MDL-artsen. Kristien Tytgat gaat van het AMC naar Alkmaar als vierde MDL-arts. Willem Thijs uit Groningen wordt de eerste MDL-arts in Emmen. De directie daar wil snel naar een groter team. Het IJsselland Ziekenhuis in Capelle aan den IJssel heeft vanaf september een vacature. Maarten Jacobs blijft in het VUMC. Amersfoort wacht met het openstellen van een vacature tot het vertrek van Onno Cluysenaer begin 2006.

Wist u trouwens dat Sophie Schrijver uit Den Haag is een project gestart is om MDL-artsen die met VUT of pensioen zijn, tijdelijk in te zetten op plaatsen in Nederland waar behoefte is aan ervaren endoscopisten? Inlichtingen: 06-51295889 of sophie.schrijver@planet.nl.

De MDL-zorg groeit dus gestaag, maar wordt nog vrij vaak afgeremd door de besluitvorming in gemengde maatschappen waarin de meerderheid van internisten kiest voor bijvoorbeeld een oncoloog in plaats van een extra MDL-arts. Ook budgettaire overwegingen rond de invoering van DBC's lijken een rol te spelen bij de besluitvorming over capaciteitsuitbreiding.

C.M.

Chirurgen blij met resultaat, niet met operatie

Eerste levende-donorlevertransplantatie bij volwassenen in Nederland

DE EERSTE LEVENDE-DONORLEVERTRANSPLANTATIE BIJ VOLWASSENEN IN NEDERLAND IS EEN FEIT. EEN MIJLPAAL. DE CHIRURGEN HUUG TILANUS EN GEERT KAZEMIER VAN HET ERASMUS MC IN ROTTERDAM HEBBEN GEMENGDE GEVOELENS: “WE ZIJN BLIJ MET HET RESULTAAT, MAAR GEVEN DE VOORKEUR AAN POSTMORTALE DONOREN.”

Nederland heeft een probleem op levergebied. Jaarlijks staan zo’n honderd-twintig leverpatiënten op de wachtlijst voor een nieuwe lever. Van hen sterft vijftientig tot dertig procent, omdat er te weinig postmortale donoren zijn. Vaak gaat het om jonge mensen die met een nieuwe lever nog lang en gelukkig hadden kunnen leven. “Met jaarlijks twee à drie postmortale donoren per honderdduizend inwoners heeft Nederland een bijzonder lage score”, zegt Tilanus. “Een belangrijke oorzaak daarvoor is te zoeken in de Wet op de Orgaandonatie van de Nederlandse overheid. Alleen van mensen die expliciet hebben aangegeven dat ze donor willen zijn, de geregistreerde

donoren, kan de gezondheidszorg organen krijgen. In alle overige gevallen beslissen de verwanten. En die weigeren meestal. Zij denken dat de overledene dat gewild zou hebben. Anders had hij dat toch wel tijdens zijn leven aangegeven.”

“Dat is jammer,” meent Kazemier, “want vaak is er bij mensen wel een donorbereidheid en voldoen ze medisch gezien na overlijden aan orgaandonatie.” Beide chirurgen zijn daarom fel voorstander van het ‘niet-geregistreerd’-systeem, dat wil zeggen: iedereen is donor tenzij hij of zij daar bezwaar tegen maakt. “Dat systeem hanteren ook landen om ons heen, zoals België en Duitsland. Je ziet dan ook dat daar tweemaal zoveel donoren

zijn als in Nederland. Hadden we hier ook maar een geen-bezwarensysteem.” Waarom de overheid het geen-bezwarensysteem niet wil, is een raadsel. “Als je nuchter nadenkt, kun je haast niet anders beslissen. Politiek gezien is orgaandonatie geen populair onderwerp. Dat zal meespelen. Het verkoopt niet goed. De politiek vindt dat overledenen ‘van de familie zijn’ en die moet beslissen wat ze met hen willen doen. Het gevolg is dat er een tekort aan donoren en organen is en we andere wegen moeten zoeken, zoals de levende-donorlevertransplantatie”, aldus Kazemier.

LEVENDE-DONOR-LEVERTRANSPLANTATIES

Op vijf mei bevrijdingsdag hebben beide chirurgen de eerste levende-donorlevertransplantatie bij volwassenen in Nederland uitgevoerd. Bij de twee operaties was een multidisciplinair team van twaalf chirurgen, hepatologen en anesthesiologen betrokken. De transplantatie kende drie à vier jaar voorbereiding van het protocol, de patiënt-donorselectie, de analyse en daarna de operatie. Tilanus: “Levende-donorlevertransplantaties zijn in Nederland al eens eerder uitgevoerd, maar dan van volwassenen naar kinderen. Van volwassenen naar volwassenen is een ander verhaal. Die ingreep is risicovoller, vooral voor de donor. Voor een kind heb je ‘slechts’ 15% van de lever van een volwassene nodig. Die 15% staat gelijk aan een 100% nieuwe lever voor het kind. Een volwassene heeft meer lever nodig. Grofweg moet een donor 65% van zijn lever afstaan aan degene die een nieuwe lever nodig heeft. Dat volume is nodig, omdat tijdens de transplantatie een deel van het functioneel leverweefsel verloren gaat en de conditie van de ontvanger slechter is dan die van de donor. Het betekent wel dat de ontvanger van een nieuwe lever nog 35% te weinig heeft om 100% te hebben en de donor maar liefst 65% van zijn eigen lever mist. In die situaties zijn de risico’s voor de donor dan ook een stuk groter dan die voor de ontvanger.”



Bij de twee operaties en de voorbereidingen voor de levende-donorlevertransplantatie was een multidisciplinair team van twaalf chirurgen, hepatologen en anesthesiologen betrokken.



De chirurgen Huug Tilanus (l) en Geert Kazemier van het Erasmus MC in Rotterdam.

Maar hoe groot is groot? Kazemier: “De mortaliteit bij deze ingreep ligt op 1%, de kans dat complicaties optreden is 10%. Die complicaties kunnen gevarieerd zijn, zoals galwegvernauwing, blaasontsteking, longembolie of ontsteking van de infuusplaatsen. De eerste fase is cruciaal. Dan moet blijken of alles verloopt zoals de bedoeling was. In het beste geval groeit de lever in drie weken aan tot een volwaardige lever en treden geen complicaties op. In de praktijk gaan we uit van drie à zes weken.”

WIE GEEFT?

Rijst natuurlijk de vraag wie een deel van zijn lever afstaat. Kazemier: “Levende donoren moeten zich op de eerste plaats goed realiseren dat zo’n ingreep risico’s met zich meebrengt en consequenties kan hebben. Bij levende-donorlevertransplantaties denk je misschien al snel aan niertransplantaties die op een gegeven moment een hoge vlucht hebben genomen. Maar die vergelijking gaat op vele plaatsen mank. Een mens heeft twee nieren en kan met één nier prima leven. Eén nier is net zo goed als twee nieren. Daarnaast weet je bij een niertransplantatie direct of die werkt. En werkt de nier niet, dan heb je nog altijd het vangnet van de dialyse. Dat is bij de lever totaal anders, zo niet het tegenovergestelde.” Het is moeilijk te voorspellen hoeveel levende-donorlevertransplantaties dit jaar nog zullen plaatsvinden. Tilanus schat het aantal op vier of vijf. Maar welke gezonde mensen geven dan een deel van hun lever af? Tilanus: “Ik denk dat je het antwoord eerst in de familie moet zoeken. Mensen die altruïstisch zijn. Mensen met angst doen het niet.” En zijzelf? Tilanus: “Voor mijn familie zou ik mij meteen aanmelden voor een levende-donorlevertransplantatie. Postmortaal ben ik van iedereen.” Kazemier huldigt hetzelfde standpunt: “Maar als het even kan, willen we alleen maar postmortale donoren. Dat moet kunnen.”

Concilium werkt richtlijnen uit Hepatologie in de opleiding MDL-arts

Het aantal patiënten met leverziekten in Nederland neemt toe. Er is, vooral door immigratie, een aanmerkelijke groei van het aantal patiënten met hepatitis B- en C-geassocieerde levercirrose. Patiënten met een leverziekte doen steeds vaker een beroep op de MDL-arts, die zich immers steeds meer profileert als specialist op dit gebied. Ook zijn de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met leverziekten sterk verbeterd. Reden genoeg voor het Concilium Gastroenterologicum om nog eens goed te kijken naar het ‘leveraandeel’ binnen de opleiding tot MDL-arts.

Het Concilium stelt vast dat er in Nederland twee niveaus moeten zijn in de opleiding. Het basisniveau, dat elke MDL-arts zich eigen moet maken, en een hoger niveau dat opleidt tot MDL-arts met hepatologie als aandachtsgebied, of kortweg: leverarts. Van deze laatste categorie zou een klein aantal zich in de daarvoor aangewezen centra nog verder kunnen specialiseren tot levertransplantatiearts.

Gelet op de patiëntenpopulatie zouden alle academische ziekenhuizen een of twee MDL-artsen moeten hebben met hepatologie als aandachtsgebied. Bij de grote niet-academische ziekenhuizen zou de verhouding moeten zijn: één leverarts op vier reguliere MDL-artsen. In totaal zou er in Nederland dus plaats zijn voor zo’n dertig leverartsen.

Basisniveau

Voor het basisniveau formuleert het Concilium als eindtermen:

- **Kennis:** fysiologie en pathofysiologie van lever en galwegen. Basale kennis van water- en zouthuishouding, nierfysiologie, voeding. Behandeling van virale hepatitis, auto-immunhepatitis, alcoholische hepatitis, patiënten met levercirrose, hepatische encefalopathie, indicatiegebied van levertransplantaties en diagnostiek en behandelingsmogelijkheden van levertumoren.
- **Vaardigheden:** leverbiopsie, ascitespunctie.

Het basisniveau moet bereikbaar zijn in een zes maanden durende fulltime hepatologiestage. Deze omvat patiëntenconsulten in kliniek en polikliniek, opvangen van leverpatiënten tijdens diensten, leren en uitvoeren van verrichtingen als ascitespunctie en leverbiopsie, deelnemen aan leverpathologiebesprekingen, kennismaken van de mogelijkheden van de interventie-radiologie bij leverziekten en het volgen van de jaarlijkse cursus van de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH).

Aandachtsgebied

Voor het niveau ‘hepatologie als aandachtsgebied’ zijn als eindtermen geformuleerd:

- **Kennis:** als bij basisniveau, maar nu met uitbreiding van kennis van de mechanismen van virale en auto-immuunpathogenese van leveraandoeningen en een diepgaande kennis van metabole leverziekten, genetische leverziekten en stapelingsziekten.
- **Vaardigheden:** uitvoeren en interpretatie van echografie van de lever; leverbiopsie; ascitespunctie; tezamen met de interventie-radioloog het uitvoeren van de transjugulaire leverbiopsie met een eventuele wedge pressure-meting en cytologische punctie van levertumoren. Bijwonen van een vijftal TIPS-procedures. Men moet in staat zijn om de leverhistologie te beschrijven en in globale categorieën te beoordelen.

De toekomstige leverarts moet ten minste één volledig jaar van zijn opleiding aan de hepatologie besteden, waarvan vier maanden in een binnen- of buitenlandse levertransplantatiekliniek. Daarnaast moet hij of zij meewerken aan een leveronderzoeksproject; een artikel publiceren in een wetenschappelijk tijdschrift; een voordracht houden op een belangrijk congres.

De opleiding op basisniveau moet aangeboden kunnen worden in elk academisch MDL-opleidingscentrum en een aantal niet-academische opleidingscentra; de opleiding tot het niveau van leverarts zal voorbehouden moeten blijven aan een beperkt aantal gespecialiseerde opleidingscentra.

Uiteraard moeten de kwaliteit van de opleiding voortdurend worden getoetst en zou de leverdeskundigheid gecertificeerd en ge-recertificeerd moeten worden.

De richtlijnen zijn door het Concilium goedgekeurd. Aan de centra nu de taak om een en ander tot uitvoer te brengen.



Verwijzing hepatitis-B-patiënten vanuit de nulde lijn naar specialist

MEER DAN EEN DERDE VAN DE WERELDBEVOLKING IS GEÏNFECTEERD MET HET HEPATITIS-B-VIRUS (HBV). ALS GEVOLG HIERVAN OVERLIJDEN PER JAAR ONGEVEER 1 MILJOEN MENSEN. DE KANS DAT DE ZIEKTE IN NEDERLAND VOORKOMT (INFECTIEPREVALENTIE) IS 0,2%. DAARMEE IS NEDERLAND EEN LAAG-ENDEMISCH LAND. DEZE PREVALENTIE VERSCHILT ECHTER STERK PER REGIO.

De infectieprevalentie ligt aanzienlijk hoger in stedelijke gebieden door de aanwezigheid van immigranten uit hoog-endemische gebieden. De infectieprevalentie in Rotterdam is ongeveer 1,8%. Het totaal aantal chronische HBV-dragers in Rotterdam wordt geschat tussen de 7.000 en 10.000. Jaarlijks worden ongeveer 300 tot 350 nieuwe HBV-patiënten gemeld bij de GGD Rotterdam.

Een chronische HBV-infectie wordt onder andere gekenmerkt door blijvende aanwezigheid van het HBs-antigeen (HBsAg). De aanwezigheid van verhoogde leverenzymen wijst op actieve leverziekte. Een chronische HBV-infectie kan in 25 tot 30% van de gevallen, na minimaal vijf en maximaal 25 jaar, leiden tot levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom (leverkanker). Behandeling van chronische HBV is mogelijk met recombinant interferon alfa en nucleos(t)ide analogen. Dit kan leiden tot een sterke reductie of zelfs complete biochemische, virologische en histologische remissie en verbetering van zowel de leverconditie als de prognose van de patiënt. Een specialistische behandeling voor chronische HBV is echter maar voor een deel van de patiënten zinvol. Alleen patiënten met een actieve leverziekte komen hiervoor in aanmerking.

DOORVERWIJZING

In 1996 heeft de afdeling infectieziekten van de GGD Rotterdam, in samenwerking met de afdeling MDL van het Erasmus Medisch Centrum, een richtlijn ontwikkeld. De richtlijn dient om chronische HBV-patiënten die in aanmerking komen voor specialistische evaluatie, al in de nulde lijn – dus bij de GGD – te kunnen selecteren. Hierin staat beschreven welke HBV-patiënten in aanmerking komen voor verder specialistisch onderzoek. Dit zijn patiënten met actieve leverziekte, gekenmerkt door aanwezigheid van het HBs-antigeen en/of een verhoogde concentratie leverenzymen in het bloed. De richtlijn wordt toegepast bij de GGD Rotterdam, waar patiënten

die binnen de richtlijn vallen, het advies krijgen zich via hun huisarts te laten doorverwijzen naar de specialist. De overige HBsAg-positieve patiënten krijgen van de GGD het advies gedurende een periode van drie jaar hun leverfuncties eens per jaar te laten controleren bij de huisarts.

EVALUATIE RICHTLIJN

Vijf jaar na de introductie is de HBV-richtlijn geëvalueerd en verbeterd. Via GGD-dossiers werd onderzocht welk advies de patiënten van de GGD kregen en of zij, indien geadviseerd, een bezoek brachten aan de huisarts (voor doorverwijzing) en eventueel de specialist.

In het eerste deel van de studie is het doorverwijstraject van 376 patiënten retrospectief onderzocht. Ongeveer een derde van de HBV-patiënten viel binnen de richtlijn. Van de 114 patiënten kregen er 70 het advies van de GGD zich te laten doorverwijzen door de huisarts. Uiteindelijk bezochten slechts 45 hiervan een specialist: 37 in het Erasmus MC, 5 in het Sophia Kinderziekenhuis en 3 in het Zuiderziekenhuis. De overige 25 patiënten met een advies tot doorverwijzing hebben geen contact opgenomen met de specialist om redenen die verbeterbaar zijn: de patiënt ging simpelweg niet naar de huisarts, werd niet doorverwezen door de huisarts of werd wel doorverwezen, maar verzuimde contact met de specialist op te nemen. Van de patiënten die geen contact opnamen met een specialist, bleek een significant hoger percentage (44%) de Nederlandse taal onvoldoende te beheersen. Dit ten opzichte van de groep die wel contact opnam met een specialist, waarvan slechts 13% niet goed Nederlands sprak.

Ook binnen de GGD zelf werden redenen geïdentificeerd waarom patiënten incorrect buiten het richtlijntraject vielen. Van 49 patiënten was het onduidelijk of ze wel of niet aan de richtlijn voldeden. Van de 114 patiënten die wel binnen de criteria vielen, ontvingen 44 niet het juiste advies. Bij ongeveer de helft van deze uitval was verbetering mogelijk. Voorbeelden zijn: ontbrekende labuitslagen, de patiënt heeft geen huisarts en onnodige herhaling van diagnostische testen.

VERNIEUWING

Naar aanleiding van bovengenoemde knelpunten in het verwijstraject zijn een drietal vernieuwingen geïmplementeerd. Ten eerste wordt gestreefd naar een zo optimaal mogelijke informatieoverdracht aan de patiënt. De mondeling gegeven voorlichting wordt daarom ondersteund door een informatiebrief voor de patiënt, waarin de mogelijke gevolgen van HBV en behandeling worden toegelicht. Deze brief, verkrijgbaar in verschillende talen, vergroot de kennis van de patiënt over zijn chronische HBV-status en daarmee mogelijk ook de motivatie voor een behandeling. Ten tweede wor-

den de Rotterdamse huisartsen beter geïnformeerd over de verwijzingsprocedure en behandelingsmogelijkheden van HBV. Deze informatie staat vermeld in de uitslagbrief die de GGD aan de huisarts stuurt. Bovendien worden huisartsen extra geïnformeerd via een bijscholingscursus. Ten slotte is een stappenplan opgesteld ter verduidelijking van de verschillende aspecten van de HBV-procedure bij de GGD. Hierdoor is vooral het beslissen van wel of niet opnemen van al bekende patiënten in het verwijstraject vereenvoudigd.

Een aanzienlijke winst zou kunnen worden geboekt door het verkorten van de duur van het verwijzingstraject. Bijvoorbeeld door het invoeren van de mogelijkheid dat de arts infectieziekten van de GGD de HBV-patiënt direct naar de specialist kan doorverwijzen, uiteraard met instemming en akkoordverklaring van de huisarts.

In het tweede deel van het onderzoek is het effect van de implementatie van de vernieuwingen op het functioneren van de richtlijn prospectief geanalyseerd. De onderzochte groep (cohort) bestond uit 232 HBV-patiënten die in de jaren 2000 en 2001 de GGD in Rotterdam bezochten. Van de 232 onderzochte patiënten kwamen 75 volgens de criteria van de richtlijn in aanmerking voor doorverwijzing. Hiervan werden 57 patiënten ook daadwerkelijk doorverwezen door de huisarts. Uiteindelijk namen 43 patiënten contact op met de specialist.

Tijdens het verwijzingstraject viel een aantal patiënten uit. Voor 25 patiënten was het onduidelijk of ze zich kwalificeerden voor de richtlijn, 18 patiënten ontvingen geen verwijzingsadvies van de GGD en 14 patiënten namen geen contact op met de specialist. Het grootste deel (75%) van deze patiënten viel uit om niet-verbeterbare redenen, zoals: de patiënt is al in behandeling of wil geen contact met de GGD.

CONCLUSIE

Dit onderzoek toont aan dat het gebruik van een richtlijn voor het selecteren van chronische HBV-patiënten voor specialistische behandeling in de nulde lijn (GGD) inderdaad functioneert. De effectiviteit van het toepassen van deze richtlijn werd sterk verbeterd door zowel patiënt als huisarts beter te informeren over chronische HBV en behandelingsmogelijkheden, en door binnen de GGD zelf de richtlijnprocedure verder te ondersteunen met een stappenplan. Het totaal aan maatregelen resulteerde er uiteindelijk in, dat 57% van de via de richtlijn geselecteerde HBV-patiënten een bezoek aan de specialist bracht. Dit in tegenstelling tot de oorspronkelijke 39% vóór de invoering van de verbeteringen.

Een groot deel van de patiënten die werden aangemeld bij de GGD, is geïdentificeerd via de zwangerschapsscreening en heeft in de meeste gevallen

op het moment van diagnose nog geen HBV-gerelateerde klachten. Doordat de richtlijn al in de nulde lijn wordt toegepast, kunnen patiënten met een actieve chronische HBV-infectie in een vroeg stadium, voordat er serieuze klachten optreden, worden geselecteerd.

Tot nu toe wordt in de NHG-standaard van de Nederlandse huisartsen geadviseerd alle patiënten met chronische HBV door te verwijzen naar een specialist. Echter door gebruik van de Rotterdamse HBV-richtlijn kunnen HBV-patiënten met actieve leverziekte in de nulde lijn worden voorgeselecteerd, waardoor een aanzienlijke hoeveelheid energie en hoge kosten voor specialistische zorg worden bespaard.

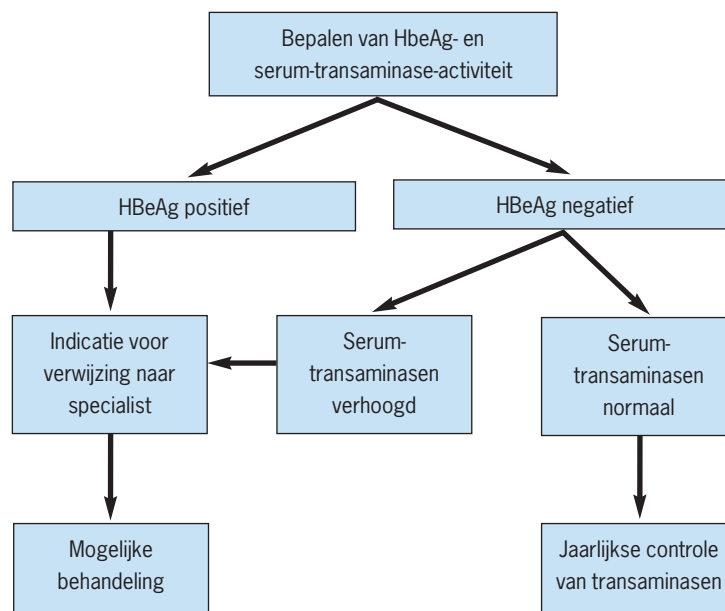
Dr. M.C. Mostert, onderzoeker afdeling infectieziekten GGD Rotterdam

Dr. J.H. Richardus, arts Maatschappij en Gezondheid - epidemioloog

Dr. R.A. de Man, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam

Meer informatie: mostertm@ggd.rotterdam.nl

of r.deman@erasmusmc.nl.



Figuur 1: Richtlijn voor de selectie van chronische hepatitis-B-patiënten voor specialistische evaluatie.

Behandeling hepatitis is mogelijk, maar gebeurt niet

Tien jaar geleden konden specialisten vijftien procent van de opgespoorde hepatitisgevallen B en C behandelen. Nu ligt dat percentage op maar liefst tachtig procent. Een gigantische stijging. Maar er schuilt een dikke adder onder het gras. Patiënten krijgen nauwelijks de behandeling die zij nodig hebben.

Het is niet eerlijk en zelfs een beetje vreemd. “Aan ziekten als SARS en aids besteden de Nederlandse media ontzagwekkend veel aandacht. Als je echter kijkt hoeveel mensen in Nederland daadwerkelijk aan deze ziekten overlijden, vraag je je af waarop die publiciteit is gestoeld. Tot nu toe is nog niemand aan SARS overleden.” Aan het woord is prof. dr. Solko Schalm, MDL-arts van het Erasmus MC in Rotterdam. Hij betreurt het dat hepatitis in Nederland zo weinig aandacht krijgt. “Ik weet niet waar het aan ligt. Misschien omdat we de laatste jaren zo’n geweldige vooruitgang hebben geboekt met succesvolle behandelingen van hepatitis en de media niet zijn geïnteresseerd in goed nieuws. Slecht nieuws scoort beter. In landen als Frankrijk en de Verenigde Staten krijgt hepatitis C net zoveel aandacht in de media als aids. En gezien de opzienbarende resultaten die de medische wetenschap onlangs met de behandeling van hepatitis B heeft geboekt, verwacht ik dat ook hepatitis B zich daar binnenkort in die belangstelling mag verheugen. En terecht.”

GOED NIEUWS

Schalm: “Het goede nieuws is dat we tegenwoordig de kennis en de medicijnen hebben om tachtig procent van de hepatitisgevallen in Nederland effectief te behandelen. Patiënten met hepatitis B en C kregen tot voor kort het medicijn interferon. Daarmee konden we aanvankelijk vijftien procent van hen genezen. Met de komst van ribavirine en de ontwikkeling van PEG-interferon is dat percentage voor hepatitis C gestegen tot ongeveer tachtig procent. Ook voor hepatitis B is het stijgingspercentage spectaculair verbeterd. Met de komst van PEG-interferon is het percentage hepatitis B met een blijvende inactivering van



Prof. dr. Solko Schalm, MDL-arts in het Erasmus MC in Rotterdam.

de leverziekte gestegen tot ongeveer dertig procent. Door nieuwe medicijnen als lamuvidine en adefovir is het effectief behandelingspercentage verder met maar liefst vijftig procent gestegen tot meer dan tachtig. En er zit nog een aantal nieuwe veelbelovende geneesmiddelen in de pijplijn.”

SLECHT NIEUWS

Maar het is niet allemaal goud dat blinkt. De daadwerkelijk bereikte behandelpercentages in ons land staan in schril contrast tot wat mogelijk lijkt. Schalm: “In een recent onderzoek in de regio Arnhem zijn er in één jaar 73 patiënten met hepatitis C opgespoord. Van hen zijn er drie adequaat behandeld. Dat is natuurlijk bar weinig. Ik zou een beetje tevreden zijn geweest, als dat er minimaal 24 waren. En dan te bedenken dat in die regio met 330.000 mensen waarschijnlijk 660 mensen hepatitis C hebben. Die kun je wel opsporen, maar waarom zou je dat doen, als er na opsporing niet een effectief behandeltraject operationeel is. Daarom moet onze eerste prioriteit zijn: laten we éérst de patiënten behandelen die we hebben opgespoord.”

Het feit dat patiënten niet de behandeling krijgen die ze nodig hebben, heeft volgens Schalm een aantal oorzaken. “Laat ik om te beginnen de hand in de eigen medische boezem steken. Patiënten komen niet altijd direct bij de juiste specialist terecht. Onderzoek wijst uit dat de meeste patiënten het best worden geholpen door een specialist met belangstelling voor leverziekten of hepatitis.

Komt een patiënt bij een specialist die niet die belangstelling heeft, dan loopt onderzoek naar de bepaling van hepatitis fors in de papieren. Gevolg is dat het onderzoek niet plaatsvindt. Ziekenhuizen waar de specialisten met interesse voor leverziekten of hepatitis werken, zijn beter georganiseerd om hepatitispatiënten adequaat te behandelen. Zaak is natuurlijk dat de huisarts weet naar wie hij een hepatitispatiënt moet verwijzen. Goede voorlichting is in dat verband essentieel. Maar mocht de huisarts die kennis niet paraat hebben, dan moet hij in ieder geval weten hoe hij daar eenvoudig achter kan komen. Door een telefoontje naar het Nationaal Hepatitis Centrum in Amersfoort bijvoorbeeld.”

KWALITEIT

Zeker niet op de laatste plaats wil Schalm het beleid van ziekenhuizen zelf noemen. Maar dan wordt het ingewikkeld. “Als we de medisch-wetenschappelijke kant verlaten, zitten we al snel bij de politiek. Dan wordt het een moeilijke en moeizame weg, zeker in deze economische tijd van besparen en bezuinigen. Grofweg kun je zeggen dat ziekenhuizen tegenwoordig vooral gericht zijn op productie en budget. Als een ziekenhuis een bepaalde productie haalt en binnen het budget blijft, heeft het zijn werk goed gedaan. Kwaliteit speelt de tweede viool. Dat is natuurlijk een doorn in het oog van elke medewerker in de gezondheidszorg. Maar hoe los je dat op? Dat is geen eenvoudige taak. Ik pleit daarom voor een organisatie die onderzoekt hoe we de gunstige ontwikkelingen voor de behandeling van hepatitis zo goed mogelijk in de gezondheidszorg kunnen integreren. In zo’n organisatie of commissie zouden alle belanghebbende partijen betrokken moeten zijn. Te denken valt aan het Nationaal Hepatitis Centrum, ziekenhuizen, overheid en wetenschappelijke verenigingen. En met zo’n initiatief moeten we zo snel mogelijk beginnen. Hoe eerder, hoe beter. Kennis vergaren en niet gebruiken is de patiënt benadelen. De kwaliteit van de medische zorg mag best weer omhoog. Dat kost geen geld, maar aandacht en organisatie.”

Hepatitis bij kinderen anders dan bij volwassenen?

De epidemiologie van virale hepatitisen op de kinderleeftijd in Nederland is lange tijd bepaald door infecties met het hepatitis-A-virus. Hoewel hepatitis A zich kan presenteren als acuut leverfalen en kan leiden tot onherstelbare beschadigingen, zijn dergelijke uitingvormen een uitzondering op een overwegend goedaardig, zelflimiterend beloop. Dit is duidelijk anders voor infecties tijdens de kinderleeftijd met hepatitis-B-virus (HBV) of hepatitis-C-virus (HCV). Aanvankelijk werden HBV-infecties vooral gediagnosticeerd bij adoptiekinderen uit gebieden met een hoge HBV-prevalentie, zoals Zuidoost-Azië. De toename van HBV-positieve volwassenen in Nederland (migratie, asielaanvragers uit HBV-endemische gebieden) heeft geleid tot een toename van HBV-positieve kinderen in Nederland.

HEPATITIS B

De overdracht van een HBV-infectie op de kinderleeftijd kan horizontaal plaatsvinden, net als op volwassen leeftijd, maar berust vaker op een verticale overdracht van moeder naar kind. Een moeder kan een HBV-infectie overdragen aan het kind in de intra-uteriene periode (transplacentair, relatief zeldzaam), tijdens de bevalling, of na de bevalling. Er zijn geen bewijzen dat een keizersnede de kans op transmissie verkleint. Inmiddels is in het rijksvaccinatieprogramma opgenomen dat pasgeborenen met een verhoogd risico op HBV-infectie neonataal passief en actief geïmmuniseerd worden. Daarnaast bestaat het advies ook op latere leeftijd een inenting te doen bij kinderen van ouders uit gebieden met intermediaire of hoge incidentie. Een verhoogd risico is gedefinieerd als de moeder HBV-draagster is of als een van beide ouders geboren is in een land met een hoge incidentie van HBV-infectie. Het hoge succespercentage van deze benadering (boven de 90%) geeft aan dat de meerderheid van de neonatale besmetting tijdens of na de bevalling plaatsvindt. Zoals te verwachten neemt het risico op een perinatale besmetting toe bij een hogere virale

load (DNA-copies/ml). Het belang van vaccinatie wordt aangetoond door het feit dat zonder vaccinatie de grote meerderheid van kinderen van HBeAg-positieve moeders (naar schatting meer dan 90%) zelf geïnfecteerd wordt. Bovendien kent de perinataal verworven HBV-infectie een aanzienlijk slechtere prognose dan de horizontaal verworven HBV (zowel op volwassen als op latere kinderleeftijd).

In een Taiwanese studie werd een spontane klaring van HBeAg waargenomen van slechts 15% in vijftien jaar na een perinataal verworven besmetting. Perinataal verworven HBV leidt dus meestal tot chronisch dragerschap en chronisch actieve of persisterende hepatitis. Naar schatting overlijdt ongeveer 25% van de perinataal geïnfecteerde kinderen uiteindelijk aan de gevolgen van HBV-infectie, vaak op volwassen leeftijd (hepatocellulair carcinoom, cirrose).

Perinataal verworven HBV-infectie kent daarmee een aanzienlijk slechtere prognose voor wat betreft seroconversie en langetermijncomplicaties in vergelijking met horizontaal verworven HBV-infectie. De meest succesvolle 'behandeling' van

perinataal verworven HBV-infectie is eigenlijk de preventie door passieve en actieve vaccinatie binnen twaalf uur na de geboorte. Het succes van neonatale vaccinatie is zeer hoog, terwijl daarentegen de resultaten van daadwerkelijke behandeling op latere (kinder)leeftijd van perinataal verworven HBV teleurstellend zijn. Enige studies van kinderen met chronische HBV-infecties zijn gerapporteerd, waaronder behandeling met interferon- α en lamivudine. De resultaten van deze studies ontmoedigen het toepassen van deze therapieën op de kinderleeftijd in situaties waarin (vermoedelijk) sprake is van perinataal verworven HBV-infectie of infectie met hoge *viral load* en lage ALAT-activiteit. Conform de richtlijnen van de AASLD/ESPGHAN zou bij een subgroep van kinderen met HBV-infectie behandeling met interferon- α of met lamivudine overwogen kunnen worden, namelijk bij kinderen met verhoogde transaminasen (ongeveer vier tot vijf maal de bovenlimiet van normaal) gedurende minimaal zes maanden, zonder spontane seroconversie in combinatie met een lage of intermediair verhoogde HBV-RNA (*viral load*). Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend over behandeling met PEG-interferon of bijvoorbeeld adefovir op de kinderleeftijd. Op grond van de epidemiologie lijkt een perinataal verworven HBV-infectie een andere ziekte dan wanneer deze op latere leeftijd, horizontaal, wordt verworven.

HEPATITIS C

Besmetting met HCV verloopt vaak via verticale transmissie of via HCV-positieve bloedproducten. Antistoffen tegen HCV worden aangetroffen in 0,2 tot 0,4% van de gezonde kinderen (0-18 jaar). Verticale transmissie gebeurt in 2,4 tot 8% bij HCV-positieve, HIV-negatieve moeders, maar transmissie is aanzienlijk hoger bij HIV-positieve moeders. Circa 85% van de HCV-geïnfecteerde patiënten ontwikkelt een chronische infectie. De oorzaak van dit hoge percentage berust op een zwakke immuunrespons op HCV-infectie en op de mutatiecapaciteit van HCV. In tegenstelling



Henkjan J. Verkade en Ekkehard Sturm.



tot HBV bestaat er geen mogelijkheid om kinderen passief of actief te vaccineren tegen HCV. De morbiditeit en mortaliteit van chronische HCV worden veroorzaakt door progressie van leverziekte tot cirrose en hepatocellulair carcinoom op volwassen leeftijd. Op grond hiervan is er uiteraard een grote behoefte aan een adequate behandeling, die het beloop van HCV in vroege stadia gunstig beïnvloedt. Aanvankelijk werd verondersteld dat HCV-infectie op kinderleeftijd een relatief goedaardig beloop heeft in vergelijking met volwassenen. Er zijn echter geen vergelijkende studies van incidentie cirrose/HCC in behandelde versus onbehandelde kinderen.

HISTOLOGIE VERBETEREN

Net als bij volwassenen beoogt de therapie van HCV op kinderleeftijd de ALAT-activiteit te verminderen, het HCV-RNA te klaren en ten slotte de leverhistologie te verbeteren. Optimaal eindpunt is *sustained virologic response* (SVR). Recent zijn studies uitgevoerd waarin interferon- α werd toegepast, al dan niet in combinatie met orale ribavirine gedurende twaalf maanden. De resultaten en design van deze studies bij kinderen met HCV wisselen, maar na zes maanden is een SVR van ongeveer 40% mogelijk, zij het ten koste van bijwerkingen. Het is voorsnog onduidelijk of PEG-interferon- α effectiever is en/of minder bijwerkingen kent. Potentiële kandidaten voor deze therapie zijn HCV-geïnfecteerde patiënten met positieve HCV-RNA, matige inflammatoire activiteit en histologisch portale of bridging fibrose. Aangezien de langetermijn-SVR nog onduidelijk is, bestaat er een voorkeur om HCV-behandeling op de kinderleeftijd te laten plaatsvinden in studieverband. Er is namelijk een duidelijke behoefte aan gecontroleerde studies over langetermijneffecten op groei en ontwikkeling van behandelde kinderen met HCV.

Henkjan J. Verkade, Ekkehard Sturm
Kindergastro-enterologie, Beatrix Kinder-
kliniek/Academisch Ziekenhuis Groningen

Spreekuur leververpleegkundige zorgt voor kwalitatief betere behandeling

Drie jaar geleden is het VU medisch centrum gestart met een verpleegkundig spreekuur op het gebied van leverziekten. Als leververpleegkundige zie ik tijdens dit spreekuur patiënten die behandeld worden voor hepatitis C/B en assisteer ik de arts bij leverpuncties. Veelal zijn de spreekuren van artsen overvol en is er niet veel tijd om patiënten regelmatig te zien, zoals voor controle van het bloedbeeld. Het verpleegkundig spreekuur zorgt voor ontlasting van het artsenspreekuur, zodat meer patiënten kunnen worden behandeld. Patiënten kunnen altijd persoonlijk contact met mij opnemen wanneer ze vragen hebben of wanneer zich complicaties voordoen. Dit maakt de zorg laagdrempeliger en de continuïteit blijft gewaarborgd.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met hepatitis C, worden behandeld met PEG-interferon alfa-2a/b in combinatie met ribavirine. De hepatitis-B-geïnfecteerde patiënten die ik zie, volgen een monotherapie met PEG-interferon alfa-a/b. De therapie duurt een halfjaar of een jaar, afhankelijk van het genotype, soort virus en de respons op de therapie. Gedurende deze periode komen de patiënten frequent terug op het spreekuur voor tussentijdse controle. Op deze manier kan de dosering tijdig worden aangepast, bijvoorbeeld als het hemoglobine- en/of leukocytegehalte te sterk is gedaald, en worden complicaties snel gesignaleerd. De therapie is intensief en de kans op bijwerkingen is groot. Naast vermoeidheidsklachten kunnen patiënten zich griepig voelen en last hebben van bijvoorbeeld huidklachten, verminderde eetlust, haaruitval en depressie en er kunnen zich psychosociale problemen voordoen. De patiënt ervaart de regelmatige controlebezoeken daarom als erg prettig.

Het werk van een leververpleegkundige bestaat voornamelijk uit het geven van voorlichting, informatie, sputinstructie, het ondersteunen van de patiënt (en zijn/haar partner) en het in de gaten houden van de laboratoriumuitslagen. Waar nodig kan ik altijd overleggen met de leverarts. Het leuke aan mijn werk vind ik het intensieve contact met de patiënten. Door de frequentie van de controlebezoeken ben je persoonlijk erg betrokken bij de behandeling.

Momenteel zijn er in Nederland al meerdere verpleegkundigen actief bij de begeleiding van hepatitis-geïnfecteerde patiënten. Toch is de differentiatie leververpleegkundige nog vrij nieuw en wordt dit spreekuur veelal gecombineerd met een spreekuur voor IBD-patiënten (*inflammatory bowel disease*). In de toekomst zullen steeds meer patiënten op verpleegkundige spreekuren gecontroleerd kunnen worden. Dit zal de kwaliteit van zorg voor deze groep sterk verbeteren. Bovendien is de kans aanwezig dat patiënten zonder goede ondersteuning hun therapie niet volledig afronden in verband met bijwerkingen.

Naar mijn mening levert de hepatologieverpleegkundige – een opkomende differentiatie – een extra bijdrage aan de kwaliteit van de poliklinische zorg.

Christa van Doorn, leververpleegkundige
VU medisch centrum, Amsterdam

De zoektocht naar het gen voor polycysteuze leverziekte

LEVERCYSTEN KOMEN VAAK VOOR, MAAR VORMEN EIGENLIJK ZELDEN EEN REDEN TOT ZORG. DAT IS ANDERS ALS HET ER BIJVOORBEELD MEER DAN TWINTIG ZIJN. IN DAT GEVAL WORDT GESPROKEN VAN EEN POLYCYSTEUZE LEVER. MEESTAL GAAT EEN POLYCYSTEUZE LEVERZIEKTE GEPAARD MET DE AANWEZIGHEID VAN CYSTEN IN DE NIEREN. IN DERGELIJKE GEVALLEN SPREEKT MEN VAN POLYCYSTEUZE NIERZIEKTE, OMDAT VOORAL DE NIERCYSTEN BIJ DEZE AANDOENING ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN VEROORZAKEN EN UITEINDELIJK DE PROGNOSE BEPALEN. DEZE LAATSTE ZIEKTE – OOK WEL ADPKD GENAAMD – KOMT IN FAMILIES VOOR EN KENT EEN AUTOSOMAAL DOMINANTE ERFGANG.

Tot voor kort was er weinig bekend over de polycysteuze lever zonder niercysten (PCLD). Wel was er een aantal families met deze ziekte, waarbij een gen voor deze ziekte was gevonden dat anders was dan voor ADPKD. Amerikaanse onderzoekers hadden bij twee families een zoektocht naar het genoom gedaan en gevonden dat het gen voor deze ziekte op chromosoom 19 moest liggen.

EEN PCLD-FAMILIE IN NIJMEGEN

In Nijmegen trok PCLD de aandacht, nadat op de polikliniek een patiënte binnenkwam met een zeer ernstige vorm van een polycysteuze lever. Het bleek dat een aantal van haar familieleden een vergelijkbare leverziekte had. Zij heeft een stamboom getekend en het leek verstandig het bloed van deze uitgebreide familie te onderzoeken, om zodoende het verant-

woordelijke gen te kunnen opsporen. Van alle genoemde familieleden is een echo gemaakt en bloed geprikt. Na een maand was voldoende informatie verzameld en kon de zoektocht naar het gen beginnen.

GENETISCHE SPEURTOCHT

Al snel bleek dat het gen voor de ziekte in deze familie ook op chromosoom 19 lag en kon het interval waarin het gen moest liggen, behoorlijk worden ingeperkt. In vergelijking met andere delen van het genoom is chromosoom 19 erg rijk aan genen, dus het was nog steeds zoeken naar de spreekwoordelijke speld in de hooiberg. In de loop van de maanden werd ook bloed verzameld van andere families van PCLD-patiënten. Uiteindelijk bleven er ongeveer 78 genen over, bestaande uit ongeveer 700 stukjes (exonen).

Inmiddels zover gekomen, leek het verstandig om alle 700 exonen na te kijken. Gezien de omvang van de zoektocht duurde het maanden voordat een resultaat werd behaald. De gedachte in het achterhoofd dat waarschijnlijk Amerikaanse onderzoekers dezelfde zoektocht hielden, dreef de spanning op. Uiteindelijk werd in één van de splijtplaatsen van een gen, PRKCSH, een verandering gevonden. Nader onderzoek leerde dat alle aangedane familieleden van de eerste familie deze afwijking hadden. In leverweefsel van deze eerste patiënte zagen we dat de mutatie ertoe leidde dat het gen niet goed afgeschreven kon worden, wat resulteerde in een afwijkend eiwit.

NIJEUWE MUTATIE

Bevestiging van de resultaten werd verkregen door onderzoek van het bloed van een andere familie. Op hetzelfde gen werd een andere mutatie gevonden, die bevestigde dat verschillende mutaties binnen dit gen de ziekte konden veroorzaken. Het onderzoek werd in maart 2003 gepubliceerd in het tijdschrift *Nature Genetics*. En zoals gedacht publiceerden Amerikaanse onderzoekers in *The American Journal of Human Genetics* tegelijkertijd een vergelijkbaar onderzoek met dezelfde resultaten.

Onderzoek

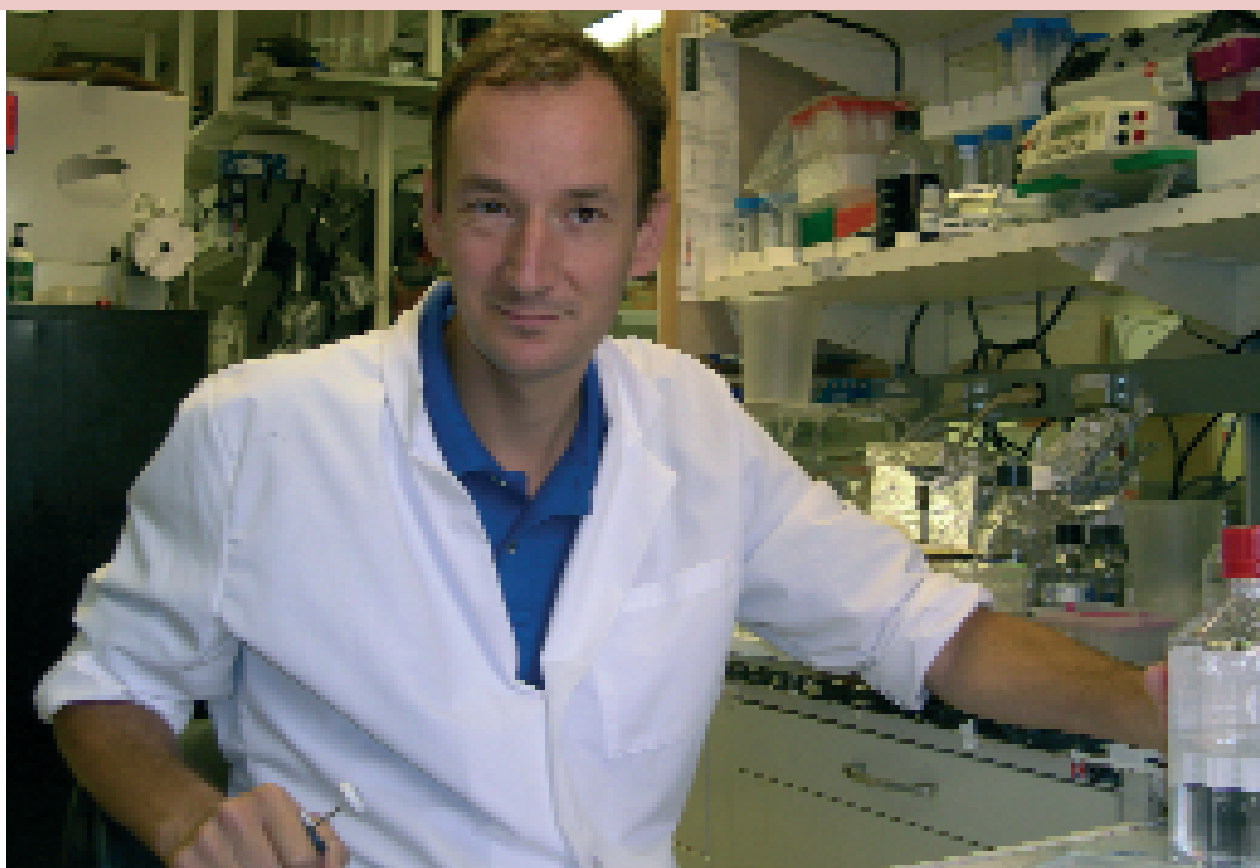
Het onderzoek is uitgevoerd door René te Morsche en professor Jan Jansen, afdeling Maag-Darm-Leverziekten in het UMC St. Radboud te Nijmegen, en door Joost Drenth in de National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Informatie

Voor meer informatie kunt u terecht bij Joost Drenth, e-mail: j.drenth@mdl.umcn.nl.

Insturen van bloed

Bloed kunt u insturen naar René H.M. te Morsche, laboratorium Maag-Darm-Leverziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.



Joost Ph. Drenth in het laboratorium van de National Institutes of Health, Bethesda (VS).

Na de ontdekking van het gen moest het eiwit dat door PRKCSH gemaakt wordt, in kaart worden gebracht. Dit deel van het onderzoek werd uitgevoerd tijdens het verblijf van Joost Drenth in de National Institutes of Health in Amerika. Met het oog op het ziektebeeld werd het eiwit hepatocystine genoemd. Hepatocystine is een onderdeel van het controlemechanisme in de cel voor zogeheten glycoproteïnen. Momenteel wordt gedacht dat een slecht functionerend hepatocystine de vorming van een specifiek regeleiwit verstoort, waardoor de balans in de celtgroe van galwegepitheel (de bron van levercysten) omslaat.

DNA-ONDERZOEK

De weg is nu vrij voor DNA-onderzoek naar deze aandoening. Wij nodigen daarom artsen uit om een heparinebloedbuis in te sturen van PCLD-patiënten die meer dan 15-20 levercysten hebben en geen, of slechts een enkele, niercyste. Er wordt onderzocht of er afwijkingen zijn binnen het PRKCSH-gen. Als dit niet zo is, wordt verder gekeken naar andere genen.

Het onderzoek naar levercysten heeft patiënten en familieleden een aantal zichtbare voordelen opgeleverd. In de eerste plaats heeft het onderzoek geleid tot een grotere herkenbaarheid van de ziekte, zowel binnen families als daarbuiten. Daarnaast is er nu voor het eerst een test die deze ziekte reeds in een vroeg stadium kan vaststellen. Kennis over de aanwezigheid van de ziekte neemt veel onzekerheid weg. Artsen weten nu exact welke aandoening ze aantreffen, waardoor de behandeling eenduidiger wordt.

Over het algemeen geven levercysten geen grote problemen. Echter bij een aantal patiënten kunnen de levercysten zodanig groeien, dat er voor andere buikorganen weinig ruimte meer is. In zo'n vergevorderd stadium is chirurgie de enige optie. Kennis over ontstaan en groei van deze cysten zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van geneesmiddelen die specifiek hierop ingrijpen, zodat het niet zover hoeft te komen.

Joost Ph. Drenth, internist
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Informed consent: maak er werk van of het wordt een zaak

ELKE ARTS WIL ZIJN WERK GOED UITVOEREN.

MAAR MEESTAL ZIJN ER RISICO'S EN KAN

IETS MISGAAN. WAT MOET DE ARTS DOEN?

DE PATIËNT VANAF HET BEGIN OPEN EN

EERLIJK INFORMEREN OF DE KOP IN HET ZAND

EN DE PATIËNT MIJDEN? OVER DE VOORDELEN

VAN INFORMED CONSENT OF HET GEVAAR VAN

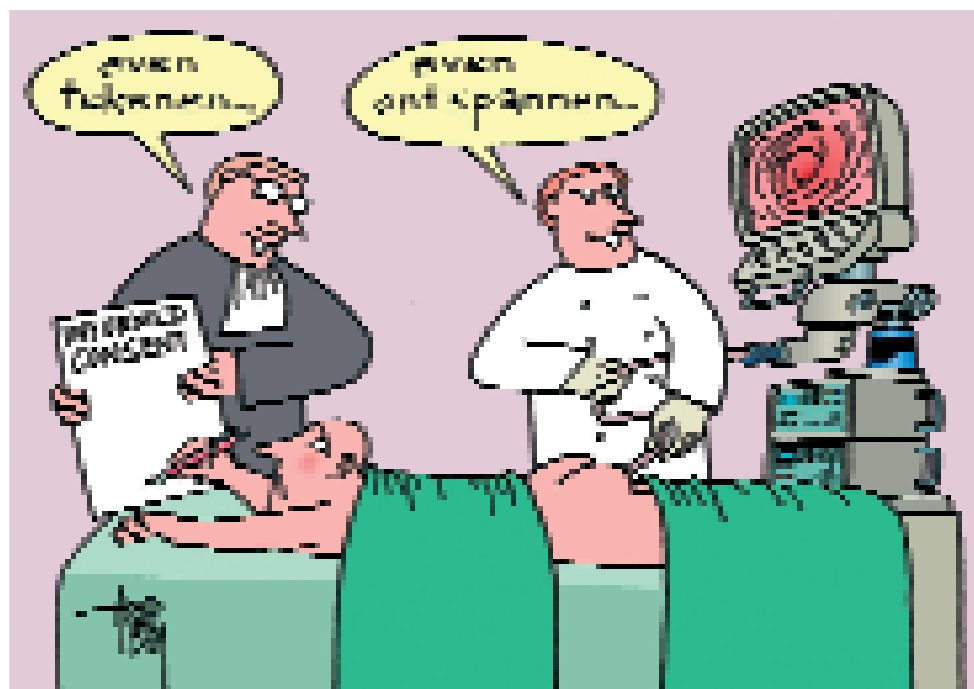
EEN RECHTSAAK.

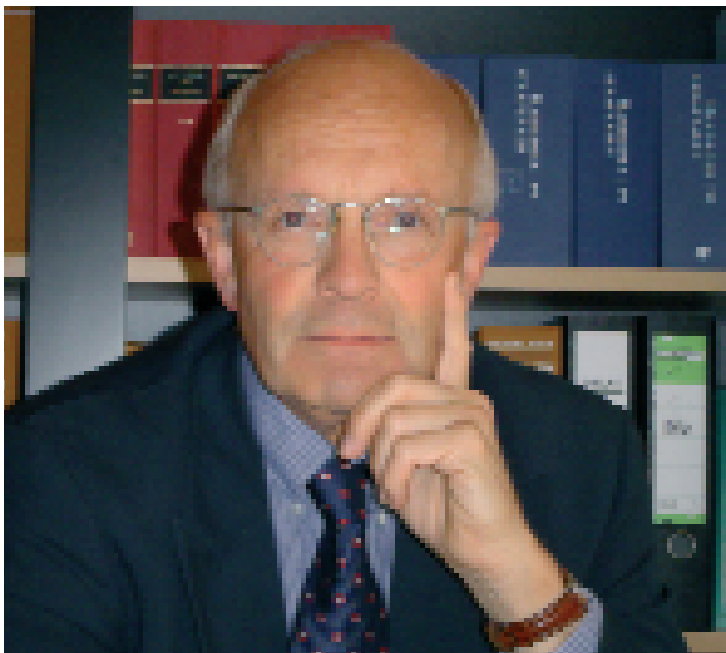
Zo'n tien tot vijftien jaar geleden kregen patiënten beperkt of geen informatie over een ingreep of behandeling van een specialist. Met de komst van de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) in 1989 is daarin verandering gekomen. Letselschade-advocaat mr. Martin de Witte van Sap.advocaten: "De WGBO is onder meer gericht op een meer evenwichtige relatie tussen arts en patiënt, verduidelijking van de rechtspositie van beide partijen en de bevordering van een goede communicatie. Daarmee wordt tegelijkertijd een bodem gelegd voor de handhaving van beroepsmatige kwaliteit en de normering van professionele deskundigheid." Om dat te bereiken, moet de arts de patiënt voldoende informatie geven en zich ervan overtuigen dat de patiënt die informatie ook heeft begrepen. Bovendien is de arts verplicht om aan de patiënt toestemming te vragen voor onderzoek, behandeling, ingreep of begeleiding. Daarnaast heeft de arts een dossier- en geheimhoudingsplicht.

Volgens MDL-arts Marten Otten van het Meander Medisch Centrum in Amersfoort weten artsen nog niet zo veel van informed consent af. Dat bleek ook tijdens het symposium dat enkele jaren geleden onder de titel 'Doctor, see you in court' in Amsterdam plaatsvond. "De belangstelling voor dat symposium was bijzonder groot", zegt Otten. "Zo groot zelfs, dat we naar aanleiding daarvan een boekje hebben uitgegeven met belangrijke informatie en praktische tips over dit onderwerp. Ik raad artsen het boekje nog steeds aan, niet alleen MDL-artsen, maar ook andere specialisten en verpleegkundigen."

OPTIMAAL INFORMEREN

Volgens Otten is het op de eerste plaats van groot belang dat artsen weten dat ze patiënten optimaal moeten informeren. "Tot op zekere hoogte zijn specialisten op hun vakgebied *Einzelgänger*. Er is niemand die hen controleert. Een arts die al jaren zijn werk naar behoren doet, zal die werkwijze vasthouden en daarin niet zo snel veranderingen aanbrengen. Het is veelal aan de arts zelf zich goed te oriënteren op ontwikkelingen. Toch ben ik blij dat informed consent steeds meer vaste voet aan de grond krijgt, al mag het wat mij betreft sneller en structureler. Daarom ben ik blij met de introductie van de 'stempel' die MDL-artsen vorig jaar met toestemming van de commissie Kwaliteit hebben ontvangen. Deze stempel is een soort checklist, die een arts kan volgen in gesprekken met de patiënt. De lijst geeft aan wat in zo'n gesprek aan de orde moet komen: het onderzoek, de indicatie, alternatieve behandelingen, complicaties, het feit of de patiënt de informatie begrijpt, toestemming van de patiënt en een paraaf van de arts dat hij de checklist heeft uitgevoerd. De informatie die in het dossier komt, is zowel voor de patiënt van belang alsook voor de behandelende arts of artsen. MDL-artsen zouden standaard met deze checklist moeten werken. Daarom ben ik er een voorstander van om informed consent als een vast onderdeel in de opleiding van MDL-artsen en artsen in het algemeen te integreren. Juist bij jonge collega's ontbreekt kennis over informed consent nogal eens, omdat zij





MDL-arts Marten Otten: "Ik ben er een voorstander van om informed consent als een vast onderdeel in de opleiding van MDL-artsen en artsen in het algemeen te integreren."



Letselschade-advocaat mr. Martin de Witte van Sap.advocaten: "Tachtig procent van de klachten die bij het tuchtcollege terechtkomen, hebben te maken met communicatie en bejegening."

vooral zijn gericht op de verwerving van technische vaardigheden."

COMMUNICATIE

Elke arts heeft zijn manier van werken en omgaan met patiënten. Hoe eerlijker, invoelender en duidelijker de arts is ten opzichte van de patiënt, des te beter zal de relatie zijn, wat voor beide partijen prettiger is. Otten: "Een verstoorde relatie levert veel wantrouwen en achterdocht op. Daarom moet een arts beginnen met een behandeling of ingreep stap voor stap uit te leggen, zodat een patiënt die begrijpt, ongeacht zijn intellectuele niveau. Mijn ervaring is dat deze aanpak naar verloop van tijd steeds makkelijker wordt en altijd zijn vruchten afwerpt. Dat wil zeggen: er ontstaat een plezierige werksfeer en er is wederzijds vertrouwen en respect."

De Witte onderschrijft het belang van een goede communicatie tussen arts en patiënt. "Patiënten weten meer dan vroeger, zijn mondiger en willen zelf een keus maken of ze een ingreep toestaan of niet. En arts moet hun daarvoor de juiste informatie geven. Blijft een arts in dat opzicht in gebreke, dan kan dat de voedingsbodem zijn voor veel wantrouwen, zeker als een ingreep met een fout of een complicatie verloopt. De patiënt voelt zich misleid, omdat hij niet de

benodigde informatie heeft gekregen en spreekt daar de arts op aan. De arts zal er zich niet al te gemakkelijk bij voelen en de patiënt mijden, wat het proces van achterdocht versterkt. In het algemeen kun je stellen dat tachtig procent van de klachten die bij het tuchtcollege terechtkomen, te maken heeft met communicatie en bejegening. Dat is bijzonder veel en kan door een adequate werkwijze, dat wil zeggen informed consent, drastisch worden verlaagd."

INFORMED CONSENT

In de gesprekken die de arts vóór een ingreep of behandeling met de patiënt heeft, wijst hij niet alleen op de voordelen, die overigens meestal wel bekend zijn, maar ook op de nadelen en risico's. De patiënt kan zich dan nooit misleid voelen of zeggen dat hij niet van de risico's op de hoogte

was. Mocht bij een ingreep toch een complicatie optreden, dan zal de patiënt die ook eerder accepteren, want hij wist ervan. Maar zo'n complicatie zal achteraf nog eens besproken moeten worden. Ook daar heeft de patiënt recht op. Hetzelfde geldt voor eventuele fouten die worden gemaakt. Vermijdgedrag van de arts ten opzichte van de patiënt maakt in negen van de tien gevallen de situatie alleen maar erger. Een goede uitleg houdt de lucht zuiver. "De houding van de arts is belangrijk," zegt Otten, "zowel vóór als ná de behandeling of ingreep. Voor de arts mag het dan misschien de honderdduizendste keer zijn dat hij diezelfde uitleg weer geeft, voor de patiënt is het de eerste keer dat hij die informatie krijgt. Daar moet een arts rekening mee houden. Dosering en toon daarom zijn cruciaal. En vooral: op tijd beginnen."

Het Genootschap MDL-artsen is op de hoogte van de ontwikkelingen rondom informed consent. Het Genootschap is van mening dat er op dit moment te veel onduidelijke aspecten van juridische aard aan de hedendaagse praktijkvoering zitten, daarnaast ontbreekt het aan heldere jurisprudentie op dit gebied. De Orde van Medisch Specialist is dezelfde mening als het Genootschap toegedaan. Het is in de huidige omstandigheden nog te vroeg om het onderwerp informed consent ter besluitvorming op te brengen tijdens haar algemene ledenvergadering. Het Genootschap MDL-artsen onthoudt zich om deze redenen van een officieel standpunt over informed consent.

Terugblik op drie jaar Concilium

MDL-opleiding in recordtijd herzien

BINNEN ZEER KORTE TIJD IS DE OPLEIDING TOT MDL-ARTS FUNDAMENTEEL HERZIEN. PUBLICATIE VAN HET MINISTERIELE GOEDKEURINGSBESLUIT IN DE STAATSCOURANT BETEKENT DAT DE 2+4-OPLEIDING EEN FEIT IS. PROF. DR. PETER JANSEN BLIKT TERUG OP DRIE JAAR VOORZITTERSCHAP VAN HET CONCILIUM GASTROENTEROLOGICUM.

Het Concilium kwam drie jaar geleden met een raamplan voor de MDL-opleiding. Dit vormde de basis voor het voorstel de opleiding te herstructureren tot 2+4: twee jaar interne geneeskunde en vier jaar maag-darm-leverziekten. Deze fundamentele herziening van de MDL-opleiding heeft in feite in *no time* zijn beslag gekregen. Bij het formele traject is het Concilium voortvarend geholpen door mr. P.P. van der Lee, jurist van de Medische Specialisten Registratie Commissie. Ook de positieve grondhouding van de internisten heeft bijgedragen tot het snelle resultaat. Het Convenant dat tussen het Genootschap MDL en de Nederlandse Internisten Vereniging is overeengekomen en waarin de werkterreinen van de beide specialismen zijn beschreven, was hierbij een belangrijke steun in de rug.

De noodzaak voor de 2+4-opleiding kan als volgt worden samengevat:

- Een negenjarig opleidingsmodel (6+3) is maatschappelijk achterhaald.
- Er is sprake van een toename van de benodigde kennis en vaardigheden (endoscopische interventietechnieken, echo-endoscopie, oncologie, uitbreiding intensieve behandelingsmogelijkhe-

den inflammatoire darmziekten, meer aandacht voor de hepatologie-opleiding).

- Verdieping van het vak vraagt om aandachtsgebieden en dit past niet in een driejarig MDL-model, immers een aandachtsgebied vergt een vol jaar.

Het plan is echter nog niet af. Met name de aandachtsgebieden moeten verder worden uitgewerkt. De toekomst van dit alles is, dat naast algemene MDL-artsen er straks MDL-oncologen, MDL-hepatologen en superspecialisten op het gebied van de geavanceerde interventie-endoscopie en inflammatoire en functionele darmziekten zullen zijn.

PERIFERIE

Ook met het perifere deel van de MDL-opleiding is een nieuwe weg ingeslagen. Onder de niet-

academische ziekenhuizen blijkt veel belangstelling te bestaan om een deel van de opleiding voor hun rekening te nemen. Een aantal kandidaat-opleidingsklinieken is inmiddels gevisiteerd en goedgekeurd; er zullen er meer volgen. Een belangrijk – wellicht wat onderschat – punt bij het ‘perifere’ deel van de opleiding is de samenwerkingsovereenkomst met een academisch centrum.

Het Concilium heeft duidelijk niet gekozen voor een volledig perifere opleiding. Het moet altijd gaan om samenwerking tussen een academisch en een niet-academisch ziekenhuis. De toekomstige MDL-arts zal een gedeeltelijk perifere én academische opleiding hebben gehad. Dit betekent een verdieping van kennis en ervaring. In het perifere ziekenhuis krijgt de MDL-arts immers de kans de dagelijkse praktijk te verkennen, in het academisch ziekenhuis is wellicht wat meer tijd



Dr. Piet Spoelstra (links) en prof. dr. Peter Jansen (rechts), respectievelijk secretaris en scheidend voorzitter van het Concilium Gastroenterologicum.

om de kennis te verdiepen en aan een proefschrift te werken.

CAPACITEIT

De betrokkenheid van niet-academische ziekenhuizen betekent een toename van de opleidingscapaciteit. En dat is om twee redenen belangrijk. De academische centra hebben te weinig capaciteit om voor alle MDL-artsen de vierjarige opleiding te verzorgen. Bovendien moet in de komende drie jaar een eenmalige inhaalslag worden gemaakt: er moeten anderhalf keer zoveel assistenten worden opgeleid.

CERTIFICERING

Inmiddels is ook een begin gemaakt met certificering van scopiërende internisten. De niet-gecertificeerde scopiërende internist zal snel tot het verleden behoren. Het certificaat geeft de patiënt de zekerheid dat de endoscopist over de vereiste kennis en vaardigheid beschikt. Het regelmatig toetsen daarvan is de essentie van certificering.

BALANS

Zijn er alleen maar successen te melden? Nee, een heikel punt dat tot veel frustraties aanleiding heeft gegeven, is de erkenning van collega's met een gedeeltelijke MDL-opleiding. Wat dit betreft werd het Concilium het verwijt gemaakt dat er een "ijzige wind uit het noorden woei". De besluiten zijn echter door het voltallige Concilium genomen. Het bestuur was slechts spreekbuis en doorgeefluik. Dit neemt niet weg dat besluiten soms hard overkwamen. Daarvoor passen excuses.

De balans van de afgelopen drie jaar is overwegend positief. Er is door de gezamenlijke inspanning van alle betrokkenen veel totstandgekomen. Dat verdient een welgemeend woord van dank aan allen, in het bijzonder ook aan secretaris dr. Piet Spoelstra.

Peter Jansen

Scheidend voorzitter van het Concilium
Gastroenterologikum



INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE IN INTESTINAL INFLAMMATION

Gerard Dijkstra, Academisch Ziekenhuis Groningen,

26 april 2004

Stikstofmonoxide (NO) is chemisch een zuurstofradicaal en wordt vooral geproduceerd door stikstofmonoxidesynthase (NOS). De endotheliale (eNOS) en neuronale (nNOS) isoformen van dit enzym produceren voortdurend kleine hoeveelheden NO, hetgeen een belangrijke rol speelt bij respectievelijk darmdoorbloeding en peristaltiek. De induceerbare isoform (iNOS) van dit enzym maakt een grote hoeveelheid NO gedurende een beperkte periode. Grote hoeveelheden NO zouden een nadelige rol kunnen spelen bij darmontsteking zoals deze voorkomt bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Indien iNOS bij deze patiënten geïnduceerd wordt, zou het remmen van dit enzym mogelijk nuttig kunnen zijn.

Gerard Dijkstra ontdekte dat het iNOS-enzym normaal gesproken niet in de darm voorkomt. Bij patiënten met een actieve ziekte van Crohn of colitis ulcerosa bleek iNOS vooral in darmepitheelcellen en in geringere mate in circulerende monocytten voor te komen. Er waren geen aanwijzingen dat de darmepitheelcellen door het NO waren beschadigd. De inductie van iNOS was afhankelijk van activatie van de transcriptiefactor NF-κB. Deze activatie wordt geremd wanneer er veel oxidatieve stress (onder andere NO) geproduceerd wordt. Uit dierexperimenteel onderzoek kwam naar voren dat zowel bacteriën als T-cellen nodig zijn om iNOS in darmepitheelcellen te kunnen induceren. Muizen die het eNOS- of iNOS-enzym niet konden maken, hadden een ergere TNBS-geïnduceerde colitis dan de muizen die deze enzymen wel konden maken. Het NO afkomstig van eNOS en iNOS lijkt dus gunstig bij darmontsteking. Het is daarom waarschijnlijk niet zinvol om de aanmaak of de functie van het iNOS-enzym bij patiënten met inflammatoire darmlijden te remmen.

CURRICULUM VITAE

Gerard Dijkstra werd op 29 april 1964 in Dokkum geboren en studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Hij specialiseerde zich eerst tot internist in het ziekenhuis de Weezenlanden te Zwolle (opleider dr. G. Kolsters) en het Academisch Ziekenhuis te Groningen (opleider prof. dr. W.D. Reitsma) en later tot MDL-arts in hetzelfde ziekenhuis (opleider en promotor prof. dr. P.L.M. Jansen). Het promotieonderzoek werd verricht binnen het Centre for Liver, Gastrointestinal and Metabolic Diseases (CLDS) van de onderzoeksschool GUIDE (co-promotores: dr. H. Moshage en dr. H. van Goor). Sinds januari 2002 is hij als stafid verbonden aan de MDL-afdeling van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Het proefschrift is te vinden op www.med.rug.nl/mdl of per e-mail aan te vragen bij: g.dijkstra@int.azg.nl.

Substitutie van specialité maagzuurremmer door generiek!

Wel greep op generiek

GRAAG WIL IK REAGEREN OP HET RECENTE ARTIKEL VAN COLLEGA LOFFELD OVER GENERIEKE SUBSTITUTIE (MAGMA, JAARGANG 10, NR 1, MAART 2004, BLZ 17-18). DAARBIJ WIL IK OOK HET COMMENTAAR BETREKKEN GESCHREVEN DOOR COLLEGA FESTEN.

In de eerste plaats wil ik opmerken dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zwaar tilt aan het waarborgen van de kwaliteit van generieke geneesmiddelen. Orale generieken komen slechts op de markt nadat gelijke biologische beschikbaarheid (bio-equivalentie) is aangetoond. De door collega Festen genoemde mogelijkheid van farmacodynamisch onderzoek wordt slechts geaccepteerd als bloedspiegelbepalingen niet mogelijk zijn. De eisen voor het aantonen van bio-equivalentie zijn scherp en staan beschreven in een Europese richtsnoer.¹ De eisen komen er in het kort op neer dat met onderzoek bij vrijwilligers moet worden aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van het generiek vergelijkbaar is met die van de innovator. Dit wordt gemeten aan de hand van bloedspiegels. De gemeten AUC en de $C_{\max}$ moeten gelijk zijn, waarbij de 90% betrouwbaarheidsinterval moet liggen binnen de grens van 80-125%. Met enige kennis van statistiek zal duidelijk zijn dat dit iets anders is dan de genoemde acceptabele afwijking van 20% naar beneden en 25% naar boven. Indien producten die hetzelfde werkzame bestanddeel hebben, niet bio-equivalent zijn, dan wordt in de productinformatie opgenomen dat onderlinge vervanging niet gegarandeerd is. Dat is het geval bij mesalazine bevattende producten (generieken en de verschillende innovators). Een publicatie is daaraan gewijd.²

Voor alle generica van PPI's, en dus ook voor omeprazol, zal bio-equivalentie uitsluitend op basis van bepalingen van bloedspiegels worden geaccepteerd. Alle omeprazol bevattende generica zijn op basis van deze scherpe eisen geregistreerd. Het is dan ook de overtuiging van het CBG dat niets onderlinge uitwisseling van omeprazol bevattende generieken in de weg staat. Natuurlijk kunnen hulpstoffen verschillen. Dat zou kunnen betekenen dat in een enkel individueel geval er een verschil in verdraagzaamheid zou kunnen optreden. Maar dit behoort tot de uitzonderingen. De door collega Festen genoemde monolitische vormen van omeprazol zijn op dit moment niet in Nederland geregistreerd.

Collega Loffeld noemt het probleem van interacties bij generieken. Natuurlijk zijn er verschillen tussen de verschillende PPI's. Maar interacties

zijn gekoppeld aan de moleculaire structuur van het werkzame bestanddeel. Aangezien generiek en innovator wat dit betreft onderling niet verschillen, is dus geen verschil mogelijk.

Het CBG is overtuigd van de farmaceutische en farmacotherapeutische kwaliteit van de in Nederland goedgekeurde generica. Dit geldt ook voor de generica van omeprazol. De kwaliteit van generieken is ten minste even goed als die van de innovator Losec. Zoals voor innovators geldt, moeten ook eventuele bijwerkingen van generica gemeld worden. De afleverende apotheek kan daarbij behulpzaam zijn, omdat deze precies op de hoogte is welk product afgeleverd is.

Dr. J.F.F. Lekkerkerker

Voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

REPLIEK VAN DR. RUUD LOFFELD, INTERNIST

Collega Lekkerkerker reageert op het artikel in MAGMA 1/2004 aangaande de substitutie van specialité door generiek, meer specifiek op substitutie met generiek omeprazol. Hij is het duidelijk niet eens met de inhoud van dit stuk. De eisen voor bio-equivalentie staan beschreven in een Europese richtsnoer. Slechts als bloedspiegels van het generieke preparaat – bij gezonde mensen – identiek zijn aan de specialité, mag gesproken worden over bio-equivalentie en kan dus blijkbaar probleemloos worden overgestapt van de specialité naar het generieke preparaat. In het geval van protonpompremming is dit uiteraard omeprazol.

Met alle respect voor het werk van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, maar de $C_{\max}$ en de AUC zijn toch wel iets essentieel anders dan de therapeutische werkzaamheid van een preparaat. De therapeutische werkzaamheid wordt duidelijk gedefinieerd in goed gedocumenteerde onderzoeken. Alle Europese richtsnoeren ten spijt kan men toch niet zonder meer aannemen dat een preparaat dat zijn werkzame spiegel reeds na een half uur bereikt, hetzelfde is als een preparaat dat pas na twee uur een werkzame spiegel bereikt heeft. De AUC mag in dat geval dan wel gelijk zijn, het effect is dat allermist. Lekkerkerker stelt dat bio-equivalentie is aangetoond voor alle generieke omeprazolpreparaten. Misschien dat ik de afgelopen jaren veel vergelijkend onderzoek gemist heb? Mij zijn geen klinisch vergelijkende onderzoeken bekend waarin, met duidelijk gedefinieerde eindpunten, de gelijkheid van generiek en specialité is aangetoond. Iedereen zal het erover

eens zijn dat een gezonde vrijwilliger iemand anders is dan een patiënt met een kwaal of ziekte die met een medicament behandeld wordt.

Lekkerkerker heeft gelijk met de stelling dat interacties afhankelijk zijn van de moleculaire structuur. Om die reden stelt hij dat er geen verschil is tussen generiek en specialité. Hier heeft hij mijns inziens ongelijk. De vulstoffen, hulpstoffen en de afleveringsvorm, kortom de farmaceutische fase van een preparaat, zijn wel degelijk van belang met betrekking tot de farmacokinetiek van een middel en daarmee ook van belang met betrekking tot de snelheid van optreden van interacties. De farmaceutische fase kan betekenen dat de biologische beschikbaarheid verschillend kan zijn. Aangezien de meeste patiënten meer dan één medicament gebruiken, dit in tegenstelling tot gezonde vrijwilligers, is het dus voorspelbaar dat er interacties kunnen optreden. Deze zijn voor de specialités goed gedocumenteerd.

Het mag best zo zijn dat grote aantallen gebruikers van PPI's probleemloos omgezet kunnen worden op generiek omeprazol. Echter in mijn klinische ervaring blijkt dat vele patiënten een duidelijke achteruitgang van effectiviteit bespeuren en vaak een hogere dosis moeten gebruiken, dan wel vragen om het origineel.

Ruud J.L.F. Loffeld, internist
Zaans Medisch Centrum de Heel, Zaanstad

DUPLIEK VAN LEKKERKERKER OP LOFFELD

Collega Loffeld geeft mij de gelegenheid om nogmaals misvattingen over generica recht te zetten. De basis van de ontwikkeling van generica is dat er *altijd* een relatie tussen blootstelling aan de werkzame stof is en het klinische effect (farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD)-relatie). Het uitgangspunt is dat wanneer de AUC en $C_{\max}$ (dus het oppervlak én vorm van de plasmaconcentratie-tijdcurve) gelijk zijn, het therapeutische effect ook gelijk is. Voor generica wordt daarom gekeken naar bio-equivalentie op grond van plasmaconcentraties. Aangezien $C_{\max}$ sterk afhankelijk is van $T_{\max}$, wordt ook deze belangrijke parameter gecontroleerd.

Collega Loffeld stelt dat een gezonde vrijwilliger iemand anders is dan een patiënt met een ziekte die met een medicament behandeld wordt. Daar ben ik het mee eens, maar het is erg onwaarschijnlijk dat de absorptie van innovator of generiek op een andere manier verandert (als dat al gebeurt) van vrijwilliger naar patiënt. Wat betreft vulmiddelen (hulpstoffen) gaat het altijd om goed onderzochte niet-actieve stoffen en als er al effecten zijn, komen die in het bio-equivalentieonderzoek evident naar voren. De stelling dat vulmiddelen de kinetiek na opname in de bloedbaan van een actieve stof zouden beïnvloeden, is volstrekt onjuist. Wel is de opmerking terecht, dat andere PPI's niet probleemloos omgezet kunnen worden op generiek omeprazol.

Dr. J.F.F. Lekkerkerker
Voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Afgifteprofiel omeprazol

'Ze slikte een pil Losec per dag, maar van dat merkloze spul heeft ze minimaal drie tabletten nodig. Wij hebben onze specialist het verhaal verteld en hij zei: "Meneer, u bent de zoveelste die ik erover hoor"...' (Rotterdams Dagblad). Met grote regelmaat klagen patiënten over de werkzaamheid van het generieke omeprazol. De oplossing die vaak wordt gegeven, is het innemen van meerdere tabletten of het voorschrijven van een extra protonpompremmer (PPI).

Een aantal jaar geleden kwam Astra met Losec, de eerste PPI. Er was veel onderzoek gedaan naar het afgifteprofiel van omeprazol uit de formulering, waarbij de MUPS het uiteindelijke resultaat waren. Bij het huidige specialité, Nexium (esomeprazol), is de afgifte geoptimaliseerd.

Toen in maart 2002 ook generieke vormen van omeprazol op de markt kwamen, klaagden veel patiënten over de mindere werkzaamheid. In eerste instantie werd dat afgedaan als 'onzin', maar via een landelijk meldpunt werd MDL-artsen duidelijk dat er wellicht meer aan de hand was.

In het IJsselland Ziekenhuis in Capelle aan den IJssel is door de apotheek een *in vitro*-onderzoek gedaan naar de afgifteprofielen van de diverse generieke preparaten van omeprazol, Losec en Nexium. Uit analyse vooraf bleek dat alle preparaten de aangegeven hoeveelheid omeprazol bevatten. Het dissolutieonderzoek is uitgevoerd volgens de Europese Pharmacopee IV. Het middel is eerst gedurende twee uur in een zuur milieu gehouden (pH = 1, 3 en 5), waarna de oplossing met een buffer op pH = 6.8 is gebracht en de afgifte van omeprazol is gemeten. In zuur milieu vond nagenoeg geen afgifte van omeprazol plaats. Na het verhogen van de pH werd het omeprazol uit de generieke preparaten direct afgegeven, terwijl bij Losec en Nexium een meer geleidelijk afgifteprofiel werd gevonden.

Nader onderzoek moet uitwijzen of het *in vitro* gevonden afgifteprofiel ook *in vivo* gelijke resultaten laat zien. Een theorie zou kunnen zijn, dat de darm de plotselinge vrijgifte (0-5 min) van het omeprazol op één locatie niet aankan. Regelmatige afgifte (± 30 min) over een groter darmoppervlak lijkt dan veel gunstiger. Het is in ieder geval zeer opvallend, dat juist de specialités van omeprazol een ander, geleidelijker afgifteprofiel laten zien en die specialités door de patiënt als beter werkzaam worden beschouwd. Een geleidelijke afgifte van het omeprazol lijkt daarom tot een beter effect te leiden.

Dr. P. van der Zee, apotheker
IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel

¹ Guideline on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Olling M, Lekkerkerker JFF. Generieke maagsapresistente mesalazineproducten. *Pharmaceutisch Weekblad* 2002; 137: 467-7. Deels ook opgenomen in *Geneesmiddelenbulletin* 2002:13-14

MDL over de grenzen

‘Zelfs artsen halen de d’s en de t’s door elkaar!’

OP DE VRAAG WAT DE VERSCHILLEN ZIJN TUSSEN NEDERLANDERS EN BELGEN, BEGINT GUY BOECKXSTAENS, MDL-ARTS IN HET AMC, HEEL HARD TE LACHEN. “MOET IK DAT ECHT ZEGGEN?” IS ZIJN VEELBETEKENENDE ANTWOORD. MET DE HUMOR LIJKT HET IN IEDER GEVAL GOED TE ZITTEN, MAAR DAT WISTEN WIJ NEDERLANDERS EIGENLIJK WEL VAN DE BELGEN.

Tien jaar geleden kwam Boeckxstaens naar Nederland op uitnodiging van Guido Tytgat. Aanleiding was Boeckxstaens’ artikel in *Nature* over zijn promotieonderzoek naar neurotransmitters. Boeckxstaens toog naar Amsterdam, om daar het klinisch motiliteitscentrum op te zetten waar hij nu nog steeds werkzaam is als hoofd. In dit lab wordt alles onderzocht wat met het functioneren van darm en maag te maken heeft, zoals 24-uurs pH-metingen, drukmetingen van de slokdarm, de dunne darm en het anorectale gebied. Daarnaast voert hij endoscopieën uit en loopt hij spreekuur op de polikliniek inflammatoire darmziekten en gastrointestinale motiliteit.

De overgang van het Antwerpse ziekenhuis waar Boeckxstaens is opgeleid, naar het AMC verliep relatief soepel. De BIG-registratie was vlot geregeld door het inleveren van cv en diploma. Boeckxstaens legde de eed nog een keer af. Wel verbaasde het de Belgische dokter in hoge mate dat hij, ondanks zijn jarenlange ervaring met dierexperimenten, een cursus moest volgen om deze te mogen uitvoeren. Drie weken lang moest hij elke dag naar cursus. Een verplichting waar de dokter heel even niet zo blij mee was.

Later bleek dit één van de vele aanpassingen die hij zou moeten maken. Nog steeds heeft Boeckxstaens moeite met bepaalde cultuurverschillen

tussen Nederlanders en Belgen. Zo valt het hem op dat Nederlanders, ook artsen, vaak grammaticale fouten maken in het gebruik van d’s en t’s. Vreemd vindt hij, want in Vlaanderen wordt dat er vanaf groep drie tot vervelens toe ingestampt. Een ander cultuurverschil schuilt in de omgang tussen mensen. Het is met name de directheid van de Nederlanders die hem soms afschrikt. “Dat geldt overigens niet alleen voor collega’s, maar ook voor patiënten. Nederlanders zijn veel mondig, ze zeggen sneller wat ze denken dan Belgen. Voor een Belg komt die directheid soms wat onbeleefd over. Wij spreken vaak in bedekte termen of zeggen iets helemaal niet. Dat is ook niet goed, want uiteindelijk barst de bom toch. Het is dus niet per se slechter dat Nederlanders zo direct zijn, het blijft alleen wel wennen.”

Ook op professioneel gebied bemerkt hij verschillen tussen Nederland en België, of liever gezegd Vlaanderen. Het meest in het oog springend is dat er in Vlaanderen geen wachtlijsten bestaan. Boeckxstaens verklaart dat enerzijds door de andere opbouw van de gezondheidszorg, maar ook door het werkschema van de Nederlanders.



Guy Boeckxstaens.

Natuurlijk vergelijkt hij Nederland met het Vlaanderen van tien jaar geleden, hij heeft immers geen goed zicht meer op de huidige situatie in Vlaanderen. Toch vindt de Belg dat artsen in Nederland een te soepel werkschema hebben. Na een dagdienst volgt nooit direct nachtdienst of andersom, er zit altijd een aanzienlijke recuperatietijd tussen. In zijn tijd in Vlaanderen was dat wel anders.

Qua opleiding zit het grootste verschil in de houding theorie en praktijk. In Vlaanderen is de opleiding tot basisarts veel theoretischer dan de Nederlandse. Er wordt meer aandacht besteed aan theorie en wetenschap wat resulteert in meer gedegen basiskennis van de studenten. Aan de andere kant is de opleiding tot specialist in Nederland wellicht effectiever doordat het contact met de patiënt eerder in de opleiding aan bod komt. De klemtoon ligt duidelijk op praktische ervaring. Ook hier wil Boeckxstaens weer gezegd hebben dat hij weinig weet van de huidige opleiding in Vlaanderen. Inmiddels kan deze zijn veranderd.

Juist door deze verschillen tussen landen denkt Boeckxstaens veel te kunnen leren van elkaar. “Voor routine-ingrepen geldt dit misschien in mindere mate, maar voor moeilijke specialistische handelingen des te meer. Daarom ben ik verbonden aan een recent opgericht Europees orgaan dat zich richt op mijn vakgebied, gastrointestinale motoriek. Dit European Digestive Motility Center heeft een website waarop artsen elkaar kunnen vinden. Op deze site wordt de kennis gedeeld via een gemeenschappelijke database en staan protocollen voor behandelingstechnieken. Op dit moment ben ik dan ook bezig een protocol te schrijven voor deze website.”

Over het geheel genomen heeft Guy Boeckxstaens geen spijt van zijn overstap. Hij is een tevreden Belg in Nederland en een tevreden Belgische MDL-arts in het AMC. Al zou het wellicht wenselijk zijn dat de omgang net ietsjes beleefder wordt. En hiermee hoopt de Belg – weliswaar in bedekte termen – toch duidelijk te hebben gesproken.