

STAND VAN ZAKEN 122 / VAN DE REDACTIE 122 / PERISCOOP 123
DARM 124 / ORATIE ANDRÉ BOONSTRA 127 / LEVER 128-131
PASSENDE ZORG 132 / LEVER 134 / MDL TRANSFERS 135
ESGE DAYS 2024 137 / THEMA: GENEESMIDDELEN 138-166
INTERVIEW: GENEESMIDDELENTKORTEN 152 / COLUMN 161
ENDOSCOPIE 166 / DARM 169 / ONTWIKKELING 169 / OVER DE
GRENZEN 173-175 / PROEFSCHRIFTEN 177 / DE AFDELING 181

MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 30 / NUMMER 3 / SEPTEMBER 2024



GENEESMIDDELEN
Geneesmiddelen tekorten:
een veelkoppig monster



REDACTIE MAGMA

De inhoud van *MAGMA* wordt bepaald door een onafhankelijke Redactieraad van 10 à 12 NVMDL-leden, inclusief 1 à 2 leden van NVMDL i.o. Deze onafhankelijkheid houdt in dat de artikelen in *MAGMA* niet noodzakelijkerwijs het standpunt van de NVMDL weergeven.

Wil je reageren op een artikel en/of een bijdrage insturen? Wend je dan tot de redactie via r.deknecht@erasmusmc.nl.

MDL-echografie: het begin is er!

Steeds meer niet-radiologische medisch specialisten verrichten echografisch onderzoek. Op levergebied doen MDL-afdelingen van enkele UMC's dit al langer. De internisten gingen ons voor in het ontwikkelen van specifieke cursussen gericht op 'acute geneeskunde'. Binnen ons specialisme bestaat de wens om meer echografisch onderzoek te doen en dat de echografie geïmplementeerd wordt in de opleiding. In het nieuwe NOVUM is er weliswaar extra aandacht voor, maar wordt het nog niet verplicht gesteld.

Net als in het buitenland zien we een toenemende interesse die met name wordt ingegeven door de ontwikkelingen binnen de inflammatoire darmziekten. Dat is niet verwonderlijk, want voor de patiënt vereist echografie geen voorbereiding. Er wordt geen gebruik gemaakt van röntgenstralen of chemische contrastmiddelen. Bovendien vereist echoapparatuur minder ruimte en verbruikt minder energie. Tot slot kan echografie zowel bij abdominale echografie in het algemeen als meer specifiek bij IBD worden ingezet als POCUS (Point Of Care UltraSound, gerichte vraagstelling gevolgd door gericht onderzoek). Vandaar dat Charlotte Peters en medeauteurs in dit nummer uitgebreid aandacht hieraan geven (*pagina 124-126*).

Een nieuwe onderzoekstechniek vereist gedegen onderwijs en training. Beide komen nu goed van de grond en scheppen daarmee kansen voor MDL-echografie. Eind september en begin oktober worden verschillende cursussen aangeboden: vanuit de NVH voor de lever, vanuit de NVMDL voor algemene abdominale echografie en vanuit IBUS voor darmechografie. Voorafgaand aan het komend Europees congres over inflammatoire darmziekten (ECCO 2025, Berlijn) biedt de NVMDL een introductiecursus darmechografie aan.

MDL-echografie vereist ook praktische training. Dit betekent dat er een grote verantwoordelijkheid komt te liggen bij de echotutores, van wie er op dit moment relatief weinig zijn. Idealiter volgt nog dit jaar de oprichting van een echo-commissie binnen de vereniging, met vertegenwoordigers van de diverse onderdelen van de MDL: opleiding, lever, en darm. Net als bij andere onderzoekstechnieken gebeurde, moeten voor MDL-echografie ook opleidings- en kwaliteitseisen worden geformuleerd. Het lijkt me verstandig om hiervoor ook over de grens te kijken en te leren van wat DEGUM (Duitse echovereniging), EFSUMB (Europese echovereniging) en IBUS hebben ontwikkeld. Denk aan een basis-, vervolg- en differentiatie-cursus met hieraan gekoppelde training. Alle UMC's, aangevuld met perifere ziekenhuizen met specifieke interesse, moeten worden geholpen om deze trainingen te kunnen verzorgen. De belangstelling voor de cursussen die op dit moment worden aangeboden, is overweldigend. We mogen dus aannemen dat MDL-echografie een belangrijk onderdeel van onze werkzaamheden gaat vormen. Voor het huidige, kleine clubje MDL-echografisten betekent dit een enorme verantwoordelijkheid, maar tegelijkertijd ook een prachtige uitdaging.

Rob de Knecht

► **REFERENTIES** bij artikelen vind je in de **DIGITALE** editie. Kijk op www.mdl.nl/MAGMA/ alle-edities en download de pdf. De verwijzingen zijn bijgevoegd vanaf pagina 185.

VAN DE REDACTIE

Naar aanleiding van een column die eerder dit jaar in *MAGMA* verscheen wil de redactie graag laten weten dat het nooit onze bedoeling is dat iemand persoonlijk, op een vervelende manier wordt geraakt door artikelen of columns. Als dat wel het geval is betreuren we dat ten zeerste.

De redactie van MAGMA

COLOFON

MAGMA is een uitgave van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en MDL-geïnteresseerde specialisten, medische bibliotheken en besturen van patiënten-organisaties. *MAGMA* verschijnt vier keer per jaar.

Oplage

2700 exemplaren

Redactie

Kirill Basiliya
Geert Bulte
Sietske Corporaal
Renée Duijzer
Carina Verstraete
Marina Grubben
Clasine de Klerk
Rob de Knecht
Ger Koek
Lieke Koggel
Govert Veldhuijzen
Fanny Vuik
Rachel West

Interviews

Monique Koudijs
Erik Visser

Eindredactie

Van Luyken

Redactieadres

Dr. R.J. de Knecht,
hoofdredacteur *MAGMA*
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM
E: r.deknecht@erasmusmc.nl

Abonnementen

Secretariaat NVMDL
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E: secretariaat@mdl.nl

Vormgeving

M.Art, Haarlem
grafische vormgeving

Druk

Deltabach Grafimedia BV
Nieuw-Vennep
ISSN: 1384-5012

MAGMA

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

COVERFOTO

iStock

Estafette

Deze *Periscoop* is alweer de laatste die ik schrijf. Na vijf en een half jaar zwaai ik af als voorzitter van de NVMDL. Het was een bijzonder interessante periode. Een periode ook die voorbij is gevlogen. Ik vond het een eer dit te hebben mogen doen.

Terugkijkend is er binnen en buiten de vereniging veel gebeurd in de afgelopen jaren. Denk aan de overname van het secretariatsbureau, de nieuwe kennisagenda en beleidsplan 2024-2028 (*in press*) en het Integraal Zorgakkoord. Maar wat bij mij verre weg de meeste indruk heeft gemaakt, is de Coronapandemie.

Ondanks alle ellende die we hierdoor hebben meegemaakt, is het voor mij maar zeer de vraag of we iets hebben geleerd van deze pandemie. Heeft het onze blik op ons systeem van gezondheidszorg permanent veranderd, zoals veel wordt gezegd? Wat ik zie, is dat het nu toch weer vaak *business as usual* is. Over de lange-termijngevolgen horen we nog maar weinig.

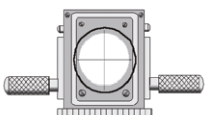
Een recente studie van het Nivel en het RIVM (*Nivel & RIVM-rapport 2023-0432*) laat zien dat de mentale gezondheid van jongeren nog niet terug is op het niveau van voor de pandemie. De uitgestelde zorg heeft ertoe geleid dat de gezondheid van mensen na een hartinfarct meer is afgenomen dan gebruikelijk en dat patiënten met kanker meer metastasen hadden door latere diagnostiek en therapie. Ook was door uitgestelde operaties de kwaliteit van leven lager dan voor de pandemie.

Interessante informatie allemaal, maar wat gaan we ermee doen? Hoe zetten we de bevindingen van deze ongeplande ultieme stresstest van het hele land, in om te innoveren? Eén ding dat we zeker niet moeten herhalen, is het rigoureuze afschalen van andere belangrijke zorg. Wat we wel met z'n allen méér moeten gaan doen, is ons inzetten voor gepaste, effectieve zorg. De beperkte middelen, vaak het personeelstekort, dwingt ons nog scherpere keuzes te maken en daardoor ruimte te creëren voor zinnige zorg. Onze kennisagenda is daarbij een uitstekende leidraad.

Graag stel ik Manon Spaander (Erasmus MC, Rotterdam) tijdens de komende ALV voor als mijn opvolger. Met groot vertrouwen denk ik het stokje aan haar over te kunnen dragen. Ik wens onze vereniging een geweldige toekomst.

Was getekend,

Frank Vleggaar -voorzitter-



Geneesmiddelen

De introductie van maagzuurremmers heeft de behandeling van zuurgerelateerde aandoeningen ingrijpend veranderd en het vakgebied MDL een impuls gegeven. Chirurgische interventies verdwenen naar de achtergrond, terwijl endoscopische diagnostiek belangrijker werd door de ontdekking van *Helicobacter pylori* (HP). Meldingen van zeldzame bijwerkingen kwamen binnen bij Lareb. "Nog steeds zijn meldingen van bijwerkingen een belangrijk onderdeel van ons werk zodat ook zeldzamere complicaties kunnen worden opgespoord", aldus Agnes Kant. PPI's worden te vaak en te lang voorgeschreven, wat vraagt om een actief restrictiebeleid.

Bismuth, gebruikt voor HP-eradicatie, was op een gegeven moment niet meer beschikbaar in Nederland. Nu zijn veel geneesmiddelen moeilijk verkrijgbaar, wat apothekers veel tijd kost. In een interview worden oorzaken besproken, waaronder het preferentiebeleid en te strikte kostenbeheersing. China en India domineren de markt: een Europese aanpak en gezamenlijke inkoop zouden een oplossing kunnen zijn.

Het elektronisch recept, dat met de snelheid van het licht bij de apotheek is, is niet langer het monopolie van de arts. De vraag rijst of de groep zorgprofessionals die medicatie mag voorschrijven ook binnen de MDL moet worden uitgebreid, en waar de grenzen liggen.

Hoewel de kennis over medicatie-afbraak en -eliminatie is toegenomen, worden farmacokinetiek en farmacogenetica nog te weinig gebruikt om geneesmiddelen beter af te stemmen op de individuele patiënt. Het genetisch paspoort is beschikbaar en relatief goedkoop, en kan helpen bijwerkingen en complicaties te verminderen, wat kostenbesparend werkt. Een gepersonaliseerde medicatie-applicatie, die fysieke, genetische en metabole factoren combineert, zou bijvoorbeeld kunnen berekenen dat na drie eenheden alcohol, hetgeen effect heeft op cytochroom P450, slechts 50% van het medicament moet worden ingenomen. Dit is theoretisch al mogelijk en brengt precision medicine dicht bij de patiënt, zorgprofessional en apotheker. Hierdoor kunnen kosten beter onder controle worden gehouden en kan meer geïnvesteerd worden in het op peil brengen van het arsenaal medicamenten, waardoor ook geen tijd meer verloren gaat aan frustrerende administratie.

Veel inspirerend leesplezier!

Ger Koek en Rob de Knegt

Darmechografie in Nederland

Inge, een meisje van 18 jaar, komt op uw spreekuur. Ze wordt behandeld voor een stenoserende Crohnse ileitis. Ze was in remissie met infliximab, met recent nog een adequate dalspiegel. Ze vertelt hevige buikpijn te hebben die optreedt een aantal uur na het eten. U maakt direct een darmecho en ziet net proximaal van de ileocecaal klep een darmwand verdikking passend bij een ileitis van drie centimeter in lengte. Proximaal hiervan ziet u een prestenotische dilatatie waarbij het ileum een diameter heeft van vier centimeter, en er is reflux van darminhoud. Zij wordt opgenomen voor behandeling met intraveneuze steroïden en een dag later wordt een coloscopie met ballondilatatie van de stenose verricht. In verband met verlies van respons op infliximab wordt vedolizumab opgestart en kan zij snel worden ontslagen.

De volgende patiënt is een 69-jarige man bekend met de ziekte van Crohn van het rechtszijdige colon. Hij heeft na jarenlange remissie in goed overleg, zijn onderhoudsbehandeling met azathioprine gestaakt. De patiënt ervaart geen klachten, maar bij follow-up blijkt het calprotectine gestegen van <50 naar 257 mg/kg. Er wordt een darm echo verricht, waarbij de wand van het gehele colon alsook terminale ileum mooi slank is (<3 mm). We kunnen hem geruststellen, er is geen exacerbatie. Bij follow-up van het calprotectine drie maanden later blijkt deze weer genormaliseerd. Er vindt geen medicatiewijziging of coloscopie plaats.

Bovenstaande casuïstiek illustreert de toepasbaarheid van non-invasieve monitoring middels darmechografie in de dagelijkse praktijk. In dit artikel zullen wij ingaan op meerdere aspecten die van belang zijn bij het toepassen van darmechografie in de IBD-zorg in Nederland.

Waarom darmechografie?

Middels darmechografie kan op een betrouwbare manier de aan- of afwezigheid en mate van ontsteking van het ileum en colon worden beoordeeld.¹ Uit onderzoek is gebleken dat darmechografie bij zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa accuraat en reproduceerbaar is, maar veel toegankelijker dan ileocoloscopie en MRI.²⁻⁴ In vergelijking met de gouden standaard (ileocoloscopie) blijkt darmechografie met grote nauwkeurigheid een opvlamming te kunnen vaststellen. Dit geldt zowel voor de ziekte van Crohn (sensitiviteit 92 procent, specificiteit 87 procent) als colitis ulcerosa (sensitiviteit 89 procent, specificiteit 77 procent).^{2,4} Met name de darmwanddikte, waarbij een afkapwaarde van 3 millimeter wordt gehanteerd, correleert in grote mate met klinische, biochemische en endoscopische ziekte activiteit van IBD.^{4,5} Door middel van doppler kan hyperemie van de

darmwand worden vastgesteld, als teken van actieve inflammatie (in tegenstelling tot fibrose). Daarnaast kunnen complicaties worden herkend zoals stenoses, fistels of abscessen, maar ook post-operatieve terugkeer van ziekte.³ Dit maakt in veel gevallen ook een MRI enterografie overbodig.⁶ Een MDL-arts die darmechografie beheerst kan tijdens een poliklinisch consult in tien tot dertig minuten de locatie, ernst en complicaties van ontsteking beoordelen en de behandeling zo nodig direct aanpassen.⁷ In de praktijk geven patiënten onomstotelijk de voorkeur aan darmechografie boven een endoscopie. Bij navraag blijkt dit samen te hangen met de snelheid van het onderzoek, minder ongemak en het kunnen nalaten van de darmvoorbereiding.⁸ Voor MDL-artsen (en verpleegkundig specialisten) is darmechografie een welkome uitbreiding van het diagnostisch armamentarium, omdat het ruimte geeft voor betere monitoring van ziekte en therapie en herhaaldelijk ingezet kan worden.

U vraagt zich misschien af wat darmechografie toevoegt aan feces calprotectine (FCP). Ten eerste hebben niet alle patiënten een verhoogd FCP bij een opvlamming (met name de dunne darm). Daarnaast lopen

klachten en ontsteking niet altijd gelijk op.⁷ FCP kan wel helpen om ziekte activiteit (vroegtijdig) op te sporen en vervolgens kan darmechografie de ernst, locatie en complicaties vaststellen.⁷ Indien u een nieuwe behandeling start, kan darmechografie inzicht geven in therapie respons en u ondersteunen in beslissingen rondom medicatie.^{9,10} Zo kan bij een gehospitaliseerde patiënt met ernstige pancolitis ulcerosa al na 48 uur steroïden (non-)respons gemeten worden met darmechografie en daarmee de therapie op tijd worden geïntensiveerd.¹¹ In meerdere centra in Europa wordt op de polikliniek inmiddels standaard monitoring bij IBD-patiënten verricht door middel van zowel FCP als darmechografie.¹²⁻¹⁴

Nadelen

Darmechografie kent beperkte nadelen. Eén hiervan is de minder betrouwbare visualisatie van de proximale dunne darm en het rectum.¹ Dat is echter niet anders dan bij andere technieken zoals endoscopie (waarbij een groot deel van de dunne darm niet wordt gevisualiseerd) of MRI, dat minder geschikt is voor het beoordelen van ziekteactiviteit in de dikke darm.¹⁵ Daarnaast is door de beperkte reikwijdte van het beeld van de transducer de lengte



Charlotte Peters

van het aangedane traject bij uitgebreide dunne darmziekte soms moeilijk te bepalen. Voorafgaand aan een ileocecaal resectie zal daarom meestal nog een MRI enterografie nodig zijn om de lengte van het aangedane traject en ziekteactiviteit van de proximale dunne darm te kunnen beoordelen.

Opvallend is dat darmechografie bij obese patiënten vaak goed toepasbaar is, waarbij de kwaliteit van de beelden veelal wel van mindere kwaliteit is.⁷ Ook tijdens de zwangerschap blijkt echografie haalbaar en een accurate modaliteit om de aanwezigheid en uitbreiding van ontsteking te monitoren, al neemt de beoordeelbaarheid van het terminale ileum gedurende de zwangerschap af.^{16,17}

Middels darmechografie is het niet mogelijk om infectieuze oorzaken van darmwandverdikking te onderscheiden van IBD. Zo kan

een middels darmechografie geconstateerde ileitis zowel door een Campylobacter infectie als door de ziekte van Crohn veroorzaakt zijn. Bij een nog niet vastgestelde IBD blijft coloscopie met bipten daarom noodzakelijk om een diagnose te stellen. Dit geldt ook voor de surveillance coloscopie ter opsporing van dysplasie en colorectaal carcinoom, waar darmechografie geen geschikt alternatief voor is.

Implementatie in Nederland

De afgelopen vijf jaar kent de rol van darmechografie een ware opmars door vele wetenschappelijke publicaties en richtlijnen die dit diagnosticum als volwaardig alternatief beschouwen voor endoscopie en andere beeldvorming gericht op monitoring van ziekteactiviteit en complicaties bij IBD. In veel Europese landen, Australië en de Verenigde Staten bieden steeds meer expertisecentra darmechografie aan, en dit is vaak

Kwaliteitscriteria

Training en (behoud van) certificering

- Training via een NVMDL gecertificeerde cursus of via EPA's in de opleiding tot MDL-arts;
- De leercurve bedraagt gemiddeld 80 echo's;²⁰
- Een minimum van 100 echo's op jaarbasis (conform ERCP).

Echo-apparaat

- Echo-apparaat *mid* tot *high range*, evt. gezamenlijk gebruik EUS-apparatuur en darmechografie;
- Zowel een convexe als lineaire probe (2-12 MHz of minimaal 5-8 MHz);
- Toepassing kleurendoppler flow snelheid van 5-7 cm;
- Nauwkeurigheid lengtemeting met 0,1mm precisie;
- Mogelijkheid opname cine-loops (o.a. beoordeling skip lesions, motiliteit, stenose en dilatatie).

Acquisitie en verslaglegging

- Standaardverslag van darmwanddikte per segment, individuele parameters en complicaties;
- Standaardisering afbeelding colonsegmenten en terminale ileum; minimaal aantal metingen per segment en in verschillende doorsneden;
- Software voor opslag van beelden en films (i.e. PACS/Xero) bij voorkeur toegankelijk via elektronisch patiëntendossier.

onderdeel geworden van de standaardzorg voor IBD.^{12,13} Ook in Azië, waar de incidentie van IBD toeneemt, wordt darmechografie omarmd als goedkoper alternatief voor endoscopie of MRI.

In Nederland hebben veel (kinder) MDL-artsen, aios en verpleegkundig specialisten interesse in het verrichten van darmechografie bij IBD-patiënten. Er zijn verschillende opleidingen te volgen voor abdominale echografie (onder andere in het Erasmus MC en internationaal). Speci



Werkgroep Darmechografie (op alfabetische volgorde)

Steven Bots (aios Amsterdam UMC), Willemijn van Dop (Radboud UMC), Krisztina Gecse (Amsterdam UMC), Carmen Horjus (Rijnstate), Vincent de Jonge (Albert Schweitzer), Berrie Meijer (Dijklander), Charlotte Peters (Diakonessenhuis), Noortje Rossen (Isala), Fiona van Schaik (UMC Utrecht), Floris de Voogd (aios Amsterdam UMC).



Afbeelding 1.

Terminale ileitis bij een patiënt met de ziekte van Crohn. De wand is verdikt en meet gemiddeld 6,3 mm in cross-sectionele doorsnee (links). Een wanddikte <3 mm wordt beschouwd als normaal. In longitudinale doorsnede (rechts) hetzelfde terminale ileum met tekenen van hyperemie (Doppler signaal) in de darmwand. De verschillende lagen (mucosa, submucosa en muscularis propria) zijn duidelijk te zien en nog intact. In het midden van het lumen zit lucht (wit), daaronder de mucosa en muscularis mucosae (zwart), gevolgd door de submucosa (wit) en muscularis propria (zwart).

fiek voor IBD heeft de *International Bowel Ultrasound Group* (IBUS) een opleiding ontwikkeld, waaraan het Amsterdam UMC bijdraagt. De opleiding bestaat uit drie modules: een basale e-learning gevolgd door een tweedaagse hands-on workshop met examen (module 1), gevolgd door training in een expertisecentrum met evaluatie en feedback van 50 echo's (module 2) en als afsluiting een *advanced* workshop met examen (module 3).

Om de implementatie in Nederland te versnellen en te kunnen beantwoorden aan de toenemende vraag naar darmedochografie, heeft een werkgroep van academische en perifere MDL-artsen (zie kader) zich ingezet voor een cursus in Nederland. Onder de vlag van de IBUS start eind september de eerste groep van zestien MDL-artsen met deze Nederlandse darmedochografie cursus. Het enthousiasme en de wens om darmedochografie te leren bleek uit het grote aantal aanmeldingen. Ten gevolge van het nog beperkte aantal MDL-artsen dat beschikbaar is om hands-on training te geven, heeft helaas slechts een deel van de geïnteresseerden een bevestiging van deelname kunnen ontvangen. De selectiecriteria waren: motivatie en ondersteuning van afdelingshoofd of maatschap, gebalanceerde geografische verdeling van de deelnemers,

beschikbaarheid van een echo-apparaat en inzetbaarheid als trainingscentrum voor een toekomstige cursus. Door het opleiden van MDL-artsen in darmedochografie worden nieuwe trainers gecreëerd, die zelf ook weer training kunnen geven na hun examen volgend jaar. Zo kunnen snel steeds meer collega's worden opgeleid en verwachten we een daadwerkelijke uitrol en implementatie van darmedochografie in Nederland te realiseren in de komende jaren. Het uiteindelijke doel is dat ook alle aios met IBD-belangstelling tijdens hun opleiding voldoende scholing kunnen krijgen om darmedochografie te leren. Dit zou een essentieel onderdeel kunnen worden van het uitstroomprofiel IBD.

Benodigheden

Men heeft uiteraard een echo-apparaat (*mid* tot *high-end*) nodig met minimaal twee probes, convex en lineair. Er is ook goede ervaring met het gebruik van al aanwezige EUS-apparatuur. Hierbij dient u dan alleen twee probes aan te schaffen. Voor de meting van darmwand dikte is een *handheld* apparaat onvoldoende in kwaliteit. Ook is een gestandaardiseerd verslag, opslag van beelden en de juiste infrastructuur op de polikliniek, spoedeisende hulp en/of kliniek vereist. Zoals ook voor andere beeldvorming of endoscopie geldt, is kwaliteitswaarbor-

ging via onderwijs, uniforme verslaglegging en overleg met expertisecentra belangrijk om darmedochografie ook in Nederland tot een succes te maken. Hiervoor worden kwaliteitscriteria opgesteld vanuit de NVMDL.

Charlotte Peters, MDL-arts Diakonessenhuis
Floris de Voogd, aios MDL Amsterdam UMC
Fiona van Schaik, MDL-arts UMC Utrecht
Krisztina Gecse, MDL-arts Amsterdam UMC

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 3-2024 (p. 185 e.v.) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.

Vergoeding

Tot enkele jaren geleden was darmedochografie alleen mogelijk in het Amsterdam UMC, Erasmus MC, UMC Utrecht en het Diakonessenhuis. Om darmedochografie breed te kunnen implementeren is naast expertise ook een vergoeding nodig. Op initiatief van zorgverzekeraar VGZ en het Diakonessenhuis is een succesvolle lobby gevoerd bij de Nederlandse Zorg Autoriteit (NZa) in samenwerking van de werkgroep darmedochografie, de IBD commissie en BBC van de NVMDL. Per januari 2024 heeft de NZa een tijdelijke financiering ingericht, ook wel bekend als 'facultatieve verrichting 198706'. Hiermee kan elk ziekenhuis darmedochografie vergoed krijgen voor IBD-patiënten met verdenking op een exacerbatie. De verwachting is dat alle zorgverzekeraars zullen aansluiten, maar dit wordt individueel afgestemd door de afdeling zorginkoop van uw ziekenhuis. Dit biedt een tijdelijke oplossing tot er goedkeuring is voor structurele vergoeding. De verwachting is dat per 2025 een aanpassing komt binnen de DBC-zorgproducten Crohn en colitis ulcerosa. Gezien de dagelijkse inzet van darmedochografie in steeds meer centra en het enthousiasme voor de opleiding, lijkt het slechts een kwestie van tijd voordat darmedochografie volwaardig wordt geïmplementeerd in de IBD-zorg in Nederland.



De lever gaat viraal: een betoog en visie op translationeel onderzoek in de hepatologie

Op 21 juni 2024 hield prof. dr. André Boonstra in de Aula van de Erasmus Universiteit zijn inaugurele rede getiteld 'De lever gaat viraal: Het belang van translationeel onderzoek in (chronische) leverziekten'. Met deze toespraak werd hij officieel benoemd tot hoogleraar Experimentele Hepatologie aan de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Erasmus MC. Tijdens zijn lezing belichtte Boonstra de rol van het immuunsysteem bij leverziekten en het cruciale belang van samenwerking tussen fundamenteel en klinisch onderzoek voor het realiseren van baanbrekend onderzoek. Boonstra legde uit hoe, ondanks zijn aanzienlijke reservecapaciteit, de lever vatbaar is voor schade door virale infecties, overmatige alcoholconsumptie of leververvetting. Het immuunsysteem speelt een ambivalente rol in dit proces: het biedt bescherming, maar kan ook schade aanrichten. Een overactief immuunsysteem kan

leiden tot vernietiging van levercellen, tot fibrose en cirrose, wat het risico op leverkanker verhoogt.

Sinds 2006 leidt Boonstra onderzoek naar de impact van hepatitisvirussen op de lever, met als doel de ontwikkeling van effectieve behandelingen en het terugdringen van leverkanker. Hij memoreerde aan de revolutionaire veranderingen in de behandeling van hepatitis C, die grotendeels mogelijk werd gemaakt door een sterke samenwerking tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. Om die reden pleitte Boonstra voor een versterkte focus op translationeel onderzoek naar hepatitis B. Vragen over de verschillen tussen gezonde en chronisch geïnfecteerde levercellen, evenals de variaties in klinische, virologische en immunologische response tussen patiënten, moeten beantwoord worden om innovatieve therapieën te ontwikkelen en de WHO-doelstel-

ling voor de bestrijding van virale hepatitis tegen 2030 te halen.

Om de strijd tegen leverkanker te versterken, heeft Boonstra een wereldwijd consortium opgericht (gefinancierd door de EU in het kader van European Union's Horizon 2020) met als doel het identificeren van nieuwe biomarkers in bloed voor vroege detectie van leverkanker. Dit is essentieel voor een tijdige diagnose en effectieve behandeling. Hij benadrukte het belang van dergelijke consortia voor het verdiepen van ons begrip van complexe ziektes en voor de bevordering van nieuwe inzichten en richtlijnen op zowel nationaal als internationaal niveau. Boonstra en zijn team zijn vastbesloten om hun internationale samenwerkingsnetwerken uit te breiden via onderzoeksconsortia, EU-beurzen en Erasmus+ uitwisselingen, met partners in onder andere Ecuador, Brazilië en Kosovo.

Innovatie in de diagnose van levertumoren: het Liver Artificial Intelligence (LAI) consortium

Ondanks het grote aantal onderzoeken naar het gebruik van kunstmatige intelligentie (AI) in de zorg, ook in het vakgebied van medische beeldvorming voor de lever, blijft het aantal toepassingen in de kliniek beperkt. Het Liver AI (LAI) consortium, bestaande uit twaalf internationale ziekenhuizen, drie leverwerkgroepen, een patiëntenvereniging en een radiologisch bedrijf, wil daar verandering in brengen.

Solide levertumoren zijn vaak lastig om te diagnosticeren gezien de grote variatie in de types en subtypes (Figuur 1). De eerste vraag voor de behandelend arts bij verdenking van een levertumor is of deze goed- of kwaadaardig is, en daarmee of de patiënt behandeld of doorverwezen moet worden. Gezien het steeds groter wordende aanbod aan behandelingen en het aantal onderscheiden subtypes dat verschillend hierop reageert, wordt subtypering ook steeds belangrijker. Beeldvorming, en dus de rol van de radioloog, speelt een grote rol bij deze eerste diagnose. MRI is het aangegeven onderzoek voor de differentiatie van

leverlaesies gezien de goede contrastresolutie en geavanceerde mogelijkheden voor weefseltypering. De interpretatie van dit onderzoek door de radioloog is echter vaak alsnog complex en tijdrovend wegens de uiteenlopende en overlappende kenmerken van de verschillende soorten levertumoren, de variatie in scanprotocollen, en het grote aantal beelden wat bekeken moet worden.

AI de oplossing?

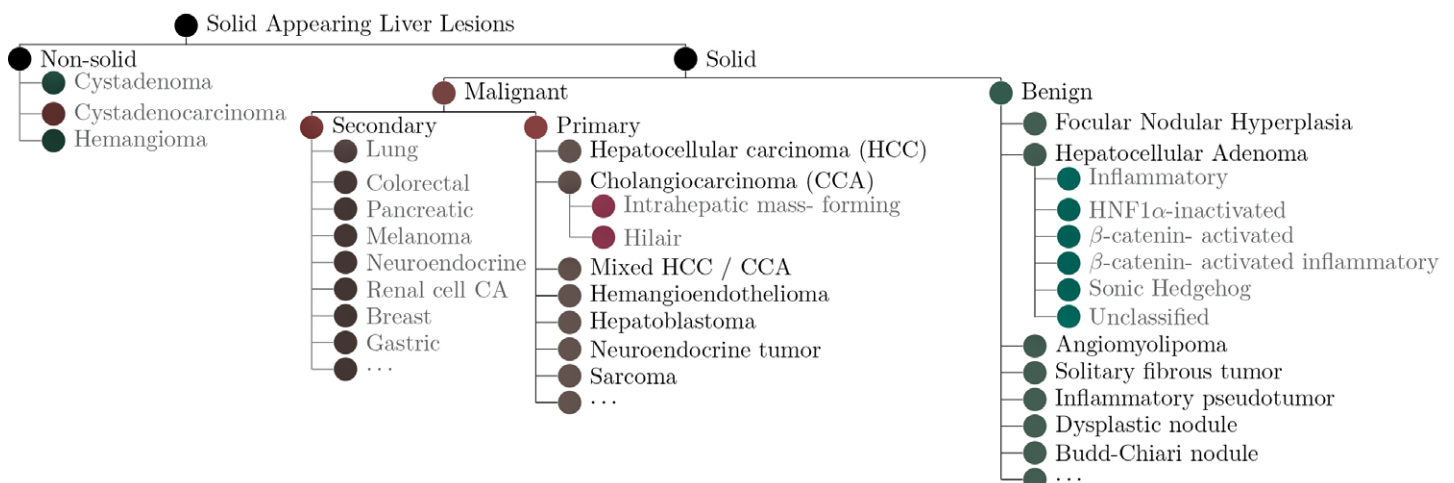
Een perfecte situatie waarin AI een oplossing zou kunnen bieden, zou je denken. Maar hoewel er wel een aantal onderzoeken in de literatuur zijn te vinden over dit

onderwerp [1], zijn dit vaak *proof-of-concept* studies en is er nog weinig tot niets voor de kliniek beschikbaar. Een van de grote uitdagingen is het ontbreken van genoeg data om dit soort modellen te trainen en te valideren. De ideale dataset zou alle voorkomende variaties in zowel tumortypes als MRI-scanprotocollen moeten bevatten om te zorgen dat het resulterende AI-model breed inzetbaar is. Een tweede uitdaging is het valideren van dit soort AI-modellen met de zorgverleners in de kliniek. Deze validatie heeft als doel om ervoor te zorgen dat het AI-model voldoet aan de wensen van de gebruikers, bruikbaar is binnen de bestaande klinische praktijk en van toegevoegde waarde is bij de huidige diagnostiek.

Tijd dus om daar iets aan te doen. Vandaar dat dr. ir. Martijn Starmans, abdominaal radioloog dr. Maarten Thomeer, en dr. ir. Stefan Klein van het Erasmus MC in Rot-

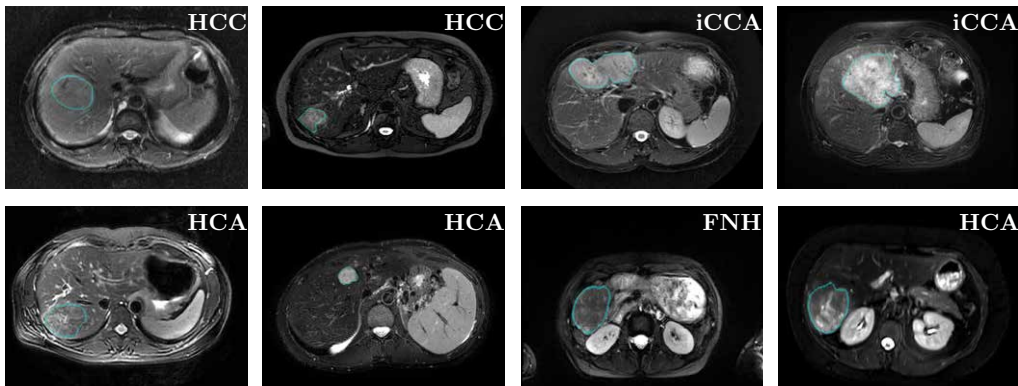
Figuur 1.

Schematische weergave van de verschillende soorten en subtypes leverlaesies. Het LAI-consortium zal een AI-voorspellingsmodel maken voor de diagnostisch meest relevante onderscheiding van de verschillende niveaus die zijn weergegeven met het zwarte lettertype. Data over het onderscheidingsvermogen van de in het lichtgrijs weergegeven laesies zullen ook worden verzameld voor toekomstig gebruik.



Figuur 2.

Voorbeelden van 2D coupes van 3D T2-gewogen MRI-beelden van patiënten met verschillende kwaadaardige levertumoren (hepatocellulair carcinoom (HCC) en intrahepatisch cholangiocarcinoom (iCCA)) en goedaardige levertumoren (focale nodulaire hyperplasie (FNH) en hepatocellulair adenoom (HCA)). Intekeningen van de radioloog van de tumor zijn in turquoise weergegeven. Gebaseerd op Starmans et al. 2024 [4].



terdam enkele jaren geleden besloten het LAI-consortium op te richten. Volgens hen is samenwerken namelijk de sleutel tot succes om genoeg data te kunnen verzamelen, maar ook om voldoende inzicht te krijgen in waar de uiteindelijke AI-oplossing aan moet voldoen. Binnen Nederland zijn naast het Erasmus MC de universitair medische centra uit Groningen, Amsterdam, Utrecht en Maastricht betrokken bij dit project. Samen met nog zeven internationale lever expertisecentra zullen zij de krachten bundelen om de grootste lever-MRI-dataset tot nu toe te verzamelen. Ook de Nederlandse Leverpatiënten vereniging (NLV), Dutch Benign Liver Tumor Group (DBLTG) en Dutch Hepatocellular & Cholangiocarcinoma Group (DHCG) zijn betrokken om advies te geven. Het Erasmus MC zal AI-modellen ontwikkelen voor het fenotyperen van alle soorten levertumoren. Om de translatie naar de kliniek mogelijk te maken, worden de AI-modellen in meerdere stappen gevalideerd in de deelnemende ziekenhuizen. Bij deze stappen is ook het Zweedse bedrijf Collective Minds Radiology betrokken om te zorgen dat de modellen makkelijk in de verschillende ziekenhuizen gebruikt kunnen worden.

Grand challenge

De LAI-dataset zal bestaan uit geanonimiseerde data van 3000 patiënten met

levertumoren en zal publiek beschikbaar worden gesteld. Eén van de grote uitdagingen is namelijk dat er momenteel geen data publiek beschikbaar is, op een eerdere dataset van de LAI-initiatiefnemers na [2]. Het is daarom lastig voor onderzoekers om genoeg data te verzamelen om AI-modellen te trainen. Bovendien is het cruciaal om de modellen ook extern te valideren, het liefst op data van verschillende ziekenhuizen. Zo kan worden geëvalueerd of het model echt werkt op nieuwe patiënten en breed toepasbaar is. Om te zorgen dat dit netjes en eerlijk gebeurt, zal het LAI-consortium een *grand challenge* organiseren. Hierbij hebben onderzoekers slechts toegang tot een deel van de data en moeten zij hun model blind toetsen op de achtergehouden gegevens. Vergelijkbare initiatieven in andere domeinen hebben eerder al voor enorme wetenschappelijke impact en bevordering van de translatie naar de kliniek gezorgd. Denk bijvoorbeeld aan het Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) op brein-MRI [3], wat resulteerde in een beter begrip van de ziekte, nieuwe preklinische indicatoren om dementie eerder vast te stellen, en een shift in focus van behandeling naar preventie. Het LAI-consortium zal naast de MRI-scans ook overige klinisch relevante data zoals leeftijd, geslacht en risicofactoren (leverziekten, alcoholgebruik) verzamelen, waardoor de dataset veel potentie heeft voor verder onderzoek.

Verandering

Wat voor verandering zal dit in de zorg teweegbrengen? De initiatiefnemers verwachten dat het AI-algoritme vooral een rol kan vervullen als poortwachter voor doorverwijzingen. Maar ook bij de uiteindelijke diagnose van complexe of zeldzame tumoren kan het model ondersteuning bieden, zeker als er geen consensus tussen verschillende radiologen is. Het aantal mensen in levertumorscreening neemt al jaren gestaag toe, en in veel landen dreigen grote tekorten aan radiologen te ontstaan [5]. Het AI-model dat door het LAI-consortium wordt ontwikkeld, zal naar verwachting de radioloog ontlasten, werklijsten beter prioriteren, de workflow efficiënter maken, de doorverwijstijd beperken en de behandeling van de patiënten verbeteren, wat ook leidt tot een flinke kostenbesparing. De LAI-initiatiefnemers zien het model als een extra hulpmiddel in het arsenaal van de radioloog, om deze zo te kunnen ondersteunen bij het maken van beslissingen en niet als iets wat op zichzelf beslissingen gaat maken. Uiteindelijk is het oordeel van de clinicus doorslaggevend.

Eerste actie

Afgelopen jaar heeft het LAI-consortium financiering ontvangen vanuit het Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) Open Technologiepro-



Advertentie



Internationale partners LAI-consortium: Beaujon APHP (FR), University of California San Diego (USA), Universitat de Barcelona (ES), Università Degli Studi Di Palermo (IT), Institut Jules Bordet (BE), Medical University of Gdansk (PL), Mount Sinai (USA), Austin Health (Australia), University of Pisa (IT).

gramma', waardoor de onderzoekers aan de slag kunnen gaan met het project. De initiatiefnemers zien dit NWO-project echter pas als de eerste actie van het LAI-consortium. Zij hopen dat de komende jaren nog meer ziekenhuizen zich zullen aansluiten bij het consortium, om zo de LAI-dataset te vergroten en ervoor te zorgen dat deze representatief is voor allerlei populaties en de grote variatie aan scanprotocollen. Verder kunnen nog veel meer soorten lever-AI-modellen worden ontwikkeld met behulp van deze data. Dankzij het publiek maken van de dataset kunnen we collectief aan de slag om samen dit maatschappelijk probleem binnen de gezondheidszorg op te lossen.

Wil je meedoen?

Het LAI-consortium is altijd op zoek naar nieuwe partners! Naast het leveren van data, kun je ook meedoen als partner om het model te testen en te valideren. Om ervoor te zorgen dat het model echt van waarde kan zijn in de zorg, worden verschillende validatiestudies uitgevoerd waarbij radiologen ons model gaan gebruiken. In eerste instantie zal dit met de LAI-dataset door de LAI-radiologen gebeuren, maar om het breed toepasbaar te maken, nodigen we iedereen uit om mee te doen. Zo kunnen we kijken of het LAI-model op nieuwe data door nieuwe gebruikers ook een meerwaarde kan leveren. Momenteel bestaat het LAI-consortium vooral uit universitaire ziekenhuizen,

maar we zijn ook op zoek naar input vanuit perifere centra. We verwachten dat ons model vooral in deze ziekenhuizen, waar de aanwezigheid van gespecialiseerde lever-radiologen vaak beperkter is, veel impact zal kunnen maken. Hierdoor kan de tool een belangrijke rol spelen in het ondersteunen van de medische staf en het verbeteren van de diagnosekwaliteit en het doorverwijzen naar tertiaire centra.

Ben je geïnteresseerd? Neem dan contact met ons op via LAI.info@erasmusmc.nl.

*Martijn P. A. Starmans, Mara Veenstra,
Ruben Niemantsverdriet, Wendy van
Hemmen, Stefan Klein, Maarten G. Thomeer,*
Afdeling Radiologie & Nucleaire Genees-
kunde, Erasmus MC Kanker Instituut,
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Website: bigr.nl/project/lai/
Contact: LAI.info@erasmusmc.nl

Kijk voor de referenties in de pdf
van MAGMA 3-2024 (*p. 185 e.v.*) op
www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



Van links naar rechts: Martijn Starmans, Maarten Thomeer, Ruben Niemantsverdriet, Mara Veenstra, en Stefan Klein.
Afwezig: Wendy van Hemmen

PILOT TEAM CARDIOMETABOLE AANDOENINGEN

De veelbelovende pilot van het JBZ



Vlnr:

Manon van Schijndel,
Wouter Wieringa,
Marieke de Vries,
Corrie Siegers,
Martijn Konings,
Regine van Grinsven
en Wietske Schneider-
Wester.

Meer tevreden patiënten, minder poliklinische bezoeken, lagere zorgkosten en volop werkplezier. Dat is de inzet van de pilot tegen de versnipperde poliklinische zorg binnen het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch. Hoogste tijd voor een eerste evaluatie van het team cardiometabole aandoeningen. Cardioloog Wouter Wieringa en verpleegkundig specialist Manon van Schijndel over hun bevindingen en ervaringen.

Anders denken en doen

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis in 's-Hertogenbosch is per mei 2024 gestart met een pilot tegen de versnipperde poliklinische zorg. Deze pilot komt voort uit eerdere ervaringen tijdens de Covid-periode. Cardioloog Wouter Wieringa (JBZ): "Door de enorme toeloop van Covid-patiënten werden we gedwongen om anders te gaan werken. Door een intensieve en interprofessionele samenwerking werden patiënten efficiënter, breder en vooral veel sneller behandeld." Die erva-

ringen leidden twee jaar geleden tot de oprichting van de Intensieve Samenwerking Afdeling (ISA).

Pilot voor poliklinische zorg

Binnen de ISA wordt interprofessioneel samengewerkt voor veilige patiëntenzorg. Binnen de afdeling wordt samengewerkt tussen de specialismen geriatrie, interne geneeskunde, longgeneeskunde, cardiologie en ziekenhuisgeneeskunde. Door de zorg rondom de patiënt te organiseren sluit deze veel beter aan op de zorgvraag van de patiënt. Binnen de pilot beschikt de patiënt over een team in plaats van losse afspraken bij verschillende specialismen. En dat betekent: minder bezoeken bij verschillende artsen. Bovendien wordt er door deze onderlinge samenwerking veel kennis gedeeld. Vanuit deze positieve resultaten ontstond het idee om zo'n samenwerking tussen specialismen ook op te zetten voor de poliklinische zorg. Het uitgangspunt: één team van verschillende zorgverleners dat gezamenlijk een gecoördineerd behandelplan samenstelt voor de desbetreffende (oudere) patiënten

met meerdere chronische aandoeningen: het team cardiometabole aandoeningen.

Team cardiometabole aandoeningen

In het team van cardiometabole aandoeningen komen drie specialismen bij elkaar: cardiologie, geriatrie en interne geneeskunde. Patiënten met meerdere acute en chronische aandoeningen zoals diabetes, hartfalen en geheugenproblemen worden beoordeeld door medisch specialisten, verpleegkundig specialisten en physician assistants. De patiënt heeft dus één duidelijk aanspreekpunt waardoor afzonderlijke bezoeken aan zorgverleners niet meer nodig zijn. Achter dit ene aanspreekpunt staat een team van specialistische zorgverleners die samenwerken aan één gecoördineerd behandelplan dat wekelijks wordt besproken in het behandelteamoverleg (BTO).

Zorg verbreden en verbeteren

Wouter Wieringa: "Mensen met chronische aandoeningen zijn vaak onder behandeling bij meerdere zorgverleners. In de praktijk zien we die patiënten van polikliniek naar

polikliniek gaan. En dat betekent: veel afspraken, gesprekken en behandelingen. En bij een deel van die patiënten ontvangen ze ook nog dezelfde behandelingen van verschillende specialisten. Kortom: voor de patiënt kan dat erg verwarrend werken. Er ontstaan overlappingen en tegenstrijdigheden en dat maakt het behandelingstraject onduidelijk voor zowel de patiënt als de zorgverlener. De patiënt wordt uiteindelijk niet optimaal behandeld.” Vanuit de zorgverleners ontstond de behoefte om de zorg voor deze patiënten te verbreden en verbeteren.

Zorgen naast en met elkaar

Binnen de pilot van het JBZ werken de zorgverleners van deze vakgebieden intensief samen binnen één team. Tijdens een behandelteamoverleg buigen de specialisten zich gezamenlijk over het behandelplan van de patiënt. Op deze manier wordt dus op een hele brede manier gekeken naar de aandoeningen en eventuele behandelingen. Wouter: “Binnen deze pilot hebben we nu dus deze specialismen geïntegreerd. We leveren nu niet meer zorg ná of naast elkaar, maar mét elkaar. En heel belangrijk: de patiënt heeft één duidelijk aanspreekpunt, bestaande uit een verpleegkundig specialist, een physician assistant of een medisch specialist. Zij zorgen voor de terugkoppeling aan de patiënt.”

Goed voor iedereen

Manon van Schijndel (verpleegkundig specialist JBZ) is zo’n aanspreekpunt voor de patiënt. Manon: “Vooraf neem ik het hele dossier van de patiënt door en een samenvatting daarvan bespreek ik met de betrokken specialisten. Hierdoor ontstaat direct veel meer overzicht. Vervolgens wordt de patiënt uitvoerig en zeer breed besproken binnen het BTO. Dat resulteert in een eenduidig en efficiënt behandelplan dat ik bespreek met de patiënt. En met name hier zien we veel positieve resultaten. Eigenlijk heel logisch. Voor de patiënt is meteen alles duidelijk en er is meer ruimte om de patiënt te vragen waar hij of zij echt behoefte aan heeft. Oftewel: waar krijg je nog energie van? Wat vind je écht belangrijk

in het leven? Door die aandacht voelen onze patiënten zich weer gezien. De eerste ervaringen van deze pilot zijn unaniem positief voor onze patiënten en zorgverleners.”

Menselijk en leerzaam

Het resultaat is daadwerkelijk betere zorg. Er volgt nog wetenschappelijk onderzoek naar de daadwerkelijke resultaten zoals – hopelijk – hogere patiënttevredenheid, minder poliklinische bezoeken, lagere zorgkosten en meer werkplezier voor de betrokken medewerkers. Manon: “Tijdens de gesprekken met patiënten kun je echt op een diepere laag kijken naar de menselijke kant. En dat zorgt voor een andere, betere en positievere energie voor mij én voor de patiënt. De diagnoses zijn al gemaakt tijdens het BTO, dus er ontstaat vanzelfsprekend meer ruimte voor aandacht en communicatie. Die mensgerichte zorg is natuurlijk heel waardevol. Door aandacht te besteden aan het verbinden van zorgverleners en het leren van elkaar, draagt het vertrouwen in het vakmanschap van onze professionals bij aan meer patiëntveiligheid. Daarnaast leren we als zorgverleners veel van elkaar. Binnen zo’n BTO komen alle specialismen aan bod en wordt kennis gedeeld. Dat verbreedt niet alleen ons vakmanschap, maar zorgt voor meer plezier en verbinding op de werkvloer.”

Toekomstige vragen en uitdagingen

Zoveel veranderingen, zoveel uitdagingen. Dat geldt natuurlijk ook voor het team van cardiometabole aandoeningen. Manon: “We zitten nog in de opstartfase van de pilot en vanzelfsprekend loop je dan ook tegen uitdagingen aan. Met name praktische zaken zoals verwijzingen of hoe richten we het

vervolgtraject zo optimaal mogelijk in? Maar ook: hoe weten patiënten ons te vinden en tot wanneer blijft de patiënt bij ons? Zo’n verandering in de zorg heeft natuurlijk ook effect op onze financiën. Enerzijds zien we kansen en mogelijkheden voor duidelijke besparingen, anderzijds moeten we ook kijken naar een passende financieringsvorm. Door het huidige enthousiasme zullen we stap voor stap voor al deze uitdagingen antwoorden vinden. Daar zijn we allemaal van overtuigd.”

Klaar voor de toekomst

Wouter: “De pilot wordt inmiddels breed omarmd door alle betrokkenen. Voor ons als ziekenhuis betekent dit een mooie stap voorwaarts. Zeker gezien de toenemende vergrijzing vormt deze vooruitstrevende manier van samenwerking hopelijk voor een mooie blauwdruk voor andere poliklinische patiëntengroepen. Daarbij kun je bijvoorbeeld denken aan een samenwerking rondom patiënten met buikpijn of kortademigheid. Met name de combinatie van specialismen binnen dit team en de directe samenwerking tussen zorgprofessionals zoals medisch specialisten, verpleegkundig specialisten en physician assistants zorgen voor een unieke stap voorwaarts voor de verbetering van toekomstige zorg. Daarnaast bekijken we momenteel ook de mogelijkheden zodat huisartsen straks naar het team cardiometabole aandoeningen kunnen verwijzen. In december 2024 wordt deze pilot geëvalueerd en bespreken we de vervolgstappen. Die evaluatie zien we vol vertrouwen tegemoet.”

Rob Bonnemaïjers, Saskia Byvanck en Mandy van Liempt, Jeroen Bosch Ziekenhuis



Wouter Wieringal



Manon van Schijndel

Living Donor Liver Transplantation (LDLT) voor volwassenen

Sinds 2019 is levende donor levertransplantatie (LDLT) weer een alternatief voor postmortale levertransplantatie bij volwassenen die een levertransplantatie nodig hebben in het Erasmus MC. Inmiddels zijn sinds 2019 meer dan 60 LDLT's uitgevoerd. Maar voor wie is dit een optie en hoe gaat dat in z'n werk?

Wat is de meerwaarde van LDLT?

De wachttijd voor het ontvangen van een lever van een overleden donor (postmortale levertransplantatie) is onvoorspelbaar. Tijdens het wachten op een donororgaan kan de leverziekte verergeren en/of kan de ontvanger in de tussentijd zelfs overlijden. Nog steeds wordt 20 procent van de patiënten op de wachtlijst binnen Eurotransplant verwijderd (vanwege overlijden of ziekteprogressie) terwijl ze wachtten op een orgaan. Levertransplantatie met levende donoren kan een alternatief zijn voor patiënten om eerder een levertransplantatie te ondergaan in plaats van te wachten tot er een lever van een overleden donor beschikbaar komt.

Voordelen van LDLT

Een levertransplantatie met een levende donor biedt veel voordelen voor de ontvanger:

- Een kortere wachttijd.
- Sneller herstel. De transplantatie kan worden gepland.
- Betere resultaten vanwege superieure kwaliteit donor lever

Voor wie is een LDLT een optie?

Bijna alle patiënten die een indicatie hebben voor een levertransplantatie kunnen als potentiële LDLT-ontvangers worden beschouwd. Er is geen MELD-score-grens, wat betekent dat patiënten met een lage

WIE KOMT IN AANMERKING?

MELD-score maar veel complicaties als gevolg van hun leverziekte in aanmerking komen voor LDLT. Momenteel zijn de enige patiënten die in het Erasmus MC zijn uitgesloten voor LDLT, patiënten die een re-transplantatie nodig hebben, of patiënten met een volledige vena portae trombose.

Wie kan doneren?

Volgens de wet in Nederland zijn alle vormen van donatie bij leven mogelijk. Er zijn drie soorten donatie bij leven:

- **Related directed:** donoren die bloedverwanten zijn van de potentiële ontvanger zoals broers en zussen, ouders, kinderen.
- **Unrelated directed:** Donoren die geen bloedverwant zijn maar wel bekend zijn bij de ontvanger en hun lever rechtstreeks aan die ontvanger doneren, bijvoorbeeld partners, vrienden, collega's.
- **Unrelated undirected:** donoren die zich melden en bereid zijn anoniem te doneren aan elke patiënt op de wachtlijst. Ook wel 'altruïstische donoren' genoemd.

Donoren die aan de volgende criteria voldoen, kunnen contact met ons opnemen om het donorscreeningsproces te starten:

- Leeftijd tussen 18-60;
- Compatibele bloedgroep met ontvanger;
- BMI lager dan 30;
- Geen eerdere (grote)buikoperatie;
- Geen comorbiditeit (zoals hoge bloeddruk, diabetes).

Een hoge body mass index (BMI) is een relatieve contra-indicatie voor donatie in het Erasmus MC. Dit betekent dat potentiële donoren welkom zijn om contact met ons op te nemen als hun BMI hoger is dan 30. Om

door te gaan met een donatieoperatie moet de BMI van de donor echter lager zijn dan 30. We bieden ondersteuning en begeleiding aan donoren die bereid zijn te doneren en hun lichaamsgewicht te verminderen tijdens het donorscreeningstraject.

Donorscreening

Donoren ondergaan een uitgebreid screeningproces, dat plaatsvindt in de polikliniek. Voor screening zijn drie tot vier bezoeken aan het Erasmus MC nodig, gedurende een periode van ongeveer vier tot zes weken. De screening wordt stapsgewijs uitgevoerd. Donoren kunnen zich op elk moment terugtrekken uit het screeningproces. Bij donorscreening staat de donorveiligheid centraal. Donoren ondergaan een grondige medische controle, waaronder bloedonderzoeken, CT- en MRI-scans, maatschappelijk werk/psychologische screening en een leverbiopsie. Dit zorgt ervoor dat de donoroperatie voor hen zo veilig mogelijk is en dat ze een goede match zijn voor de ontvanger.

Nadat alle screeningsfasen zijn afgerond, wordt het donor-ontvanger-paar besproken in het multidisciplinaire teamoverleg. Als de donor en de ontvanger als een goede match worden beschouwd, wordt het koppel goedgekeurd voor een operatie en wordt de operatie gepland. Momenteel worden er maandelijks één of twee LDLT's uitgevoerd.

Operatie en herstel

Het is mogelijk om veilig de rechter- of linkerkwab van de lever te doneren. Afhankelijk van de anatomie en de *graft-to-recipient weight ratio* (dat wil zeggen of er voldoende leverweefsel getransplanteerd wordt naar de ontvanger) wordt bepaald of de linker- of rechterleverkwab gedoneerd wordt. Tijdens

de operatie wordt de galblaas eveneens verwijderd. De operatie voor de donor duurt ongeveer zes uur.

Binnen een week na de operatie is de donor klaar om het ziekenhuis te verlaten. Donoren zijn meestal zes tot acht weken na de operatie weer volledig hersteld. Gedurende deze tijd zullen donoren regelmatig naar het ziekenhuis komen voor poliklinische controle en wij stimuleren levenslange monitoring nadien.

Ontvangers blijven meestal ongeveer veertien dagen in het ziekenhuis na een levende donor levertransplantatie. Na ontslag worden de ontvangers nauw opgevolgd door het hepatologieteam. Ontvangers blijven onder controle voor het eerste jaar na LDLT



Alicia Chorley



Robert Minnee



Caroline den Hoed

in het Erasmus MC, en mogen nadien bij stabiele situatie terug voor follow up bij de verwijzer indien gewenst.

Bronnen

LDLT-website van het Erasmus MC:

www.levendedonor.nl

Nederlandse Transplantatie Stichting:

www.transplantatiestichting.nl

Contact

Neem voor donovragen of verwijzingen van patiënten contact met ons op via levendedonor@erasmusmc.nl.

Alicia Chorley, levende leverdonor
coördinator Erasmus MC

Robert Minnee, transplantatiechirurg
Erasmus MC

Caroline den Hoed, MDL-arts Erasmus MC

MDL TRANSFERS

Zomerreces

Laura Leicher versterkt per 1 juli de MDL-afdeling in Gelre Ziekenhuis, als *chef de clinique* met de aandachtsgebieden IBD en management in de zorg. Per 1 augustus start Denise Strijbos (opleiding: MUMC+) als *chef de clinique* in het Máxima MC.

Per 1 september start Hannah Künzli (opleiding: UMC Utrecht) als fellow bij het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven met als aandachtsgebied Upper GI oncologie. Na een jaar Australië-ervaring en inmiddels al een tijdje als *chef-de-clinique* in het Haga ziekenhuis werkende, gaat Jihan Harki (opleiding: Erasmus MC) vanaf 1 oktober daar verder als MDL-arts met de aandachtsgebieden oncologie en IBD. Vanaf 1 oktober start Marijn Warners (opleiding: UMC Utrecht) in het Meander Medisch Centrum als MDL-arts (*chef de clinique*) met als aandachtsgebieden IBD en advanced poliepen. En tenslotte, vanaf 1 maart 2025 zal Dion Wintjens (opleiding: MUMC+) starten als *chef de clinique* in het Máxima MC met als aandachtsgebied IBD/HPB.

Aantallen per 1 augustus 2024

664 MDL-artsen in Nederland (van wie zes niet-leden van de NVMDL), 22 pensionado's (die nog werkzaam zijn), 201 aios MDL (van wie 167 reeds lid NVMDL).

Vacatures

- Nij Smellinghe, Drachten: 2 MDL-artsen (1,6 fte)
- St. Antonius ziekenhuis: MDL arts *Chef de Clinique* (0,8 fte)
- PoliDirect, Alkmaar/Amsterdam/Nieuwegein/Goor: MDL-arts
- MSB Midden Nederland, Meander MC, Amersfoort: MDL-arts
- Deventer Ziekenhuis, Deventer: anios MDL (1 fte)

- Tergooi MC/MSB Gooi en Eemland, Hilversum: MDL-arts (0,9-1 fte)
- PoliDirect, Ravenstein/Eindhoven/Tilburg/Breda: MDL-arts
- ZGT, Almelo/Hengelo: anios MDL (0,6 - 1 fte)
- Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem: anios MDL (0,9 fte)
- Curacao Medical Center: MDL-arts
- Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch: anios MDL (0,8 fte)
- Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag: MDL-arts *Chef de Clinique* (1,0 fte)
- Medisch Spectrum Twente, Enschede: anios MDL (1,0 fte)
- Anna Ziekenhuis, Geldrop: MDL-arts (0,6 - 0,9 fte)
- Medisch Spectrum Twente / Streekiekenhuis Koningin Beatrix,
- Hardenberg en Winterswijk: MDL-arts (1,0 fte)
- Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht: anios MDL (1,0 fte)
- Radboudumc, Nijmegen: anios MDL (1 fte)
- Ommelander Ziekenhuis, Scheemda: MDL-arts (0,6 - 1,0 fte)
- DC Klinieken, Amsterdam (Lairesse), Rotterdam, Schiedam, Voor-
schoten, Almere en Groningen: MDL-arts invalpool
- Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar: MSNW - anios MDL (0,8 - 0,9 fte)
- Amphia Ziekenhuis, Breda: MDL-arts (0,8 - 1 fte)
- Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem: MDL-arts *Chef de Clinique* (0,6-0,8 fte)
- Isala, Zwolle: MDL-arts met aandachtsgebied oncologie en voeding (0,8- 1 fte)
- Maatschap MDL Friesland, Leeuwarden: 1 MDL-arts (0,8-1,0 fte)

Advertentie

ESGE 2024 Berlijn: feestje om te mogen bijwonen



Voor collega's met een passie voor endoscopie zijn de European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) dagen altijd een feestje om te mogen bijwonen. Dit jaar vormde Berlijn van 25 tot en met 27 april het decor. De Nederlanders die naar de Duitse hoofdstad waren afgereisd, lieten er zelfs hun Koningsdag voor schieten.

Niemand hoefde zich ook maar een moment te vervelen op het congres dat met zo'n vierduizend deelnemers een kleinschalig karakter kent en ook dit jaar een afwisselend programma bood met wetenschap, richtlijnbesprekingen en live endoscopie. We hadden het geluk om vanuit het UMC Utrecht met een recordaantal arts-onderzoekers naar Berlijn te mogen afreizen: gemakkelijk en duurzaam met de trein! Na een treinreis van ruim zes uur en slechts één overstap, kwamen we *am Hauptbahnhof* aan, midden in Berlijn. De verkenning van

de stad begon met *ein großes Weizenbier* op het terras. In de dagen erna verzorgde onze groep verschillende (poster)presentaties. Het valt keer op keer op dat tijdens de ESGE-dagen jonge onderzoekers uit alle Nederlandse ziekenhuizen hofleverancier van de presentaties blijken te zijn.

Uiteraard was er na de volle congresdagen genoeg tijd voor sociale activiteiten, zoals het etentje met alle arts-onderzoekers, aios en MDL-artsen uit de regio Utrecht. Dit samenzijn is enkele jaren geleden gestart en

heeft alles in zich om tot een traditie uit te groeien. Na de laatste dag van het congres nog snel met de hele club de stad in voor jawel... een clichéfoto bij de Brandenburger Tor!

Volgend jaar zijn de ESGE-dagen in Barcelona. Nu nog is dat een treinreis van bijna twaalf uur met twee keer overstappen. Dat is, begrijpelijkerwijs, een behoorlijke onderneming. Een stuk aantrekkelijker is de rechtstreekse nachttrein die vanaf volgend voorjaar van Amsterdam naar Barcelona rijdt! Twijfel dus niet en boek die trein naar de ESGE-dagen 2025!

Charlotte Frederiks, arts-onderzoeker en aios MDL UMC Utrecht

VOORSCHRIJFRECHT DOKTER
ONDER DRUK DOOR HUIDIGE
MEDICATIEPERIKELN

Zoektocht naar goedkoopste geneesmiddelen beperkt beschikbaarheid

Beschikbaarheid van geregistreerde medicatie, wel of niet vergoed door een ziektekostenverzekeraar, is niet meer vanzelfsprekend. Dat geldt wereldwijd en is het gevolg van een complex aan factoren, waaronder exclusieve productie in 'goedkope' landen als China en India, farmaceutische bedrijven die voorbeeldig zijn in kapitalistisch denken, logistieke uitdagingen, toenemende, op wantrouwen gebaseerde regelzucht, een verouderende wereldpopulatie en een toename van behandelmogelijkheden.

In het rijke Westen maken we ons vooral druk om de (on)betalbaarheid van innovatieve geneesmiddelen, veelal geschikt voor beperkte indicaties, op de markt gezet als *personalized of targeted medicine*. Beschikbaarheid van zulke middelen moet worden geborgd door zinnige en zuinige prescriptie, ook of juist van de oude vertrouwde, goedkope therapeutica. We kloppen zelfgenoegzaam op de eigen Hollandse borst door onszelf als het beste jongetje van deze klas te zien. Maar hoe reëel of *evidence-based* is deze constatering?

Feit is dat het therapeutisch arsenaal voor onze patiënten sterk beperkt is. Het failliet van ons systeem lijkt geïllustreerd door een slordige 2500 'gewone' middelen die niet verkrijgbaar zijn. Dure geneesmiddelen voor oncologische- en immunologische ziekten blijven de markt overspoelen zonder wezenlijke behandelresultaten, terwijl - alle

procedures ten spijt - deze in essentie dezelfde prijs hebben als in omliggende landen. Onmisbare therapieën op individuele, emotionele, maar als regel niet op collectieve, rationele gronden. Enige analyse van de vermeende efficiency van het Hollands beleid blijft dan ook uit.

Geneesmiddelbeleid

Hoe is dat zo gekomen? In Nederland is recepten voorschrijven voorbehouden aan de BIG-geregistreerde arts, verpleegkundig specialist en physician assistant. Dit na diagnosestelling, bespreken van behandelopties (*shared decision making*) en *informed consent* voor therapie. Dat betreft als regel middelen die deel uitmaken van de vergoede geneesmiddelen in Nederland, dus behorend tot het Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem (GVS). Het preferentiebeleid van de ziektekostenverzekeraar bij GVS-middelen heeft geleid tot keuzes op basis van prijs

alleen. Dat maakt het voor producerende partijen commercieel oninteressant, waardoor leveranciers van bulkproducten en generieken hun middelen niet leveren of van de markt terugtrekken, met leveringsproblemen en minder beschikbare alternatieven tot gevolg. Voor middelen die wel zonder enig probleem verkrijgbaar zijn in buurlanden als België en Duitsland.

Nu wordt het succes van preferentiebeleid van GVS-middelen niet afgemeten aan beschikbaarheid, want wat is goedkoper dan niet kunnen kopen? Het doel van het geneesmiddelbeleid dat meestal wordt genoemd is: belangrijke, nieuwe middelen met gewoonlijk aanmerkelijk hogere prijsstelling toegankelijk houden binnen de gestelde financiële kaders. Daarom bestaan voor nieuwe middelen, zo gauw deze een (potentiële) financiële grens overschrijden, andere regelingen, bekend onder de naam Dure Geneesmiddelen (*what's in a name*) of Sluismiddel. De kosten daarvan worden apart gebudgetteerd en uitsluitend verstrekt via een ziekenhuis (apothek). Het budgettaire risico ligt bij de ziekenhuizen, die met de zorgkostenverzekeraar over de vergoeding (prijs) kunnen onderhandelen en hoeveel patiënten het Duur Geneesmid-

del A, B of C zouden kunnen krijgen.

Hoe goedkoper, hoe beter

Zo kan door benchmarking van zogenaamde Dure Geneesmiddelen tussen ziekenhuis(apotheken) en ziektekostenverzekers hoeveelheid, soort, aantal en prijs worden 'uitonderhandeld'. De facto een perpetuum mobile waarbij onophoudelijk wordt geswitcht naar die ene nog goedkopere biosimilar. Inkoopconsortia van ziekenhuizen zetten tenders uit, *the cheapest takes it all*. De bio-producenten die buiten de tender van dat jaar vallen, wijken uit naar een beter betalend buitenland. En bij weinig overblijvende concurrerende producenten wordt de volgende tender natuurlijk erg duur. Als die uitverkorene al niet eerder heeft bedacht dat doorleveren aan de Verenigde Staten veel meer opbrengt dan afzetten in *ons bin zunig* Holland. Zoals nu gebeurt met anti-TNF biosimilars. De uiteindelijke prijs van originator of biosimilar wijkt uiteindelijk niets af van die in de rest van West-Europa. Iets dat overigens ook voor middelen uit de Sluis geldt. Het *goedkoopst*-doel wordt dus niet bereikt. Desondanks bepalen met de huidige regelgeving aan hun zijde ziektekostenverzekeraar, ziekenhuisdirectie of apotheker, al aanrommelend, wie wat krijgt. Zonder dat patiënt of dokter enige controle of recht van beroep heeft op de gemaakte keuzes. De patiënt centraal, zo heet het.

Een adviesje van de specialist

En wij specialisten, wij mogen adviseren. Of we worden door apothekers gemaand voor generieke of GVS-middelen alternatieven voor te schrijven. Waarom eigenlijk? Levenszekerheid is niet de expertise van de dokter. Daar gaat onze receptuur, zoals besproken met de patiënt. Switchen door (ziekenhuis)apothekers met hun persoonlijke financiële overwegingen bij meer of minder dwang van de ziektekostenverzekeraar. Of we krijgen *Alerts*, waarschuwingen dus, bij tekorten van basismedicatie, zoals recent van pancreasenzymen¹. Een alarm dat geslagen wordt door het Landelijk Coördinatiecentrum Geneesmiddelen, opgericht voor tekorten aan acute geneeskundemedicatie ►

Geneesmiddel	Regeling
Niet vergoede geneesmiddelen, dus niet in het basispakket	Ook wel OTC -over the counter- medicatie genoemd. Bijvoorbeeld NSAID, vitamine D etc. Wordt 'bepaald' door ZIN (ZorgInstituutNederland) Zie rapport 'Beoordelingsprocedure specialistische geneesmiddelen' (2020)
Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem (GVS)	UR-medicatie, ofwel Uitsluitend per Recept. Na registratie (door College Beoordeling Geneesmiddelen/European Medicine Agency) beoordeelt ZIN of een geneesmiddel voldoet aan de stand der wetenschap en praktijk (basispakket) en onder bepaalde financiële criteria blijft. Zo ja, dan wordt het geneesmiddel -potentieel- in het GVS opgenomen. <i>Ziektekostenverzekeraars kunnen voorwaarden stellen aan generieken en aan categorieën, dit wil zeggen dat alleen een aangewezen middel (vaak het goedkoopste) wordt vergoed, daar waar alle anderen niet worden vergoed.</i>
Dure Geneesmiddelen (DG)	Dure geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die per patiënt meer dan 1000 euro per jaar kosten. Deze worden uitsluitend verstrekt via het ziekenhuis en door de ziektekostenverzekeraar aan het ziekenhuis vergoed als Add-on. Het ziekenhuis onderhandelt met de ziektekostenverzekeraar over de hoogte. Verzekeraars hanteren verschillend beleid. <i>Ziekenhuisdirecties in onderhandelingen met ziektekostenverzekeraars bepalen beschikbaarheid in een ziekenhuis, overigens zonder recht het voorschrijfadvis van de arts te bepalen.</i> Zie standpunt FMS: https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/FMS_visiedoc_DureGeneesmiddelen_vdef(lr).pdf
DG een DG- middel wordt niet vergoed in het lokale centrum van behandeling en is wel opgenomen in het basispakket verzekeringen	De verzekering van de patiënt heeft besloten om een medicamenteuze behandeling niet in te kopen in het centrum van de patiënt. Er kan een coullance verzoek ingediend worden bij de zorgverzekeraar of de patiënt kan naar een ander centrum verwezen worden waar de betreffende verzekeraar de behandeling wel ingekocht heeft (=vergoedt aan het ziekenhuis). Dit lokaal beleid kan per verzekeraar verschillen. De patiënt kan advies vragen aan het ziekenhuis welke verzekeraar wel goedkeuring heeft gegeven.
DG niet opgenomen in basispakket verzekeringen	Niet vergoed, niet opgenomen in basispakket (geen add-on code beschikbaar) wel te onderbouwen op basis van literatuur. Dan zou een coullance-verzoek aan de ziektekostenverzekeraar van betreffende patiënt kunnen worden gericht.
De Sluisprocedure	Per 1 juli 2023 is de grens voor een kandidaat sluismiddel verlaagd van minimaal 40 naar 20 miljoen euro of meer om het in heel Nederland te gebruiken bij één of meer indicaties.. Ook als de kosten van het geneesmiddel voor een nieuwe indicatie per patiënt jaarlijks € 50.000 zijn, is het per definitie een middel voor de sluis. Het gaat om potentiële kosten niet om bedrijfsraming of werkelijke omzet. <i>Indien definitief in de Sluis geplaatst door Minister, dan kan de registratiehouder een dossier indienen, op basis waarvan het ZIN beoordeelt of het behoort tot het basispakket en eisen kunnen worden opgesteld t.a.v. gepast gebruik (inperking indicaties). De Minister kan naar willekeur middelen vervolgens wel of niet in Sluis houden goed- of afkeuren en zo gewenst 'in het geheim' over prijzen onderhandelen. Ook daarna betalen ziekenhuizen zelf overigens in algemene zin de hoofdprijs.</i>

¹ https://nvza.nl/wp-content/uploads/1707_-alert-PancreasMB.pdf

ten tijde van covid-19, nu kennelijk opgeworpen als onafhankelijke autoriteit in medicijn nood. Op basis van welke kennis? Met welke legitimiteit? Op basis van welke overeenkomst met de individuele patiënt?

Het advies voor pancreasenzymen luidt dat de MDL-arts wordt geacht kritisch te zijn op prescriptie. Dat hadden we namelijk niet eerder bedacht. En behandelen op geleide van fecaal elastase. Dat is geen verzinzel, het staat er echt, naast andere onzin. Wat overblijft voor de MDL-arts is een beperkte,

slechts adviserende taak. In een (geneesmiddel-)ziekenhuiscommissie, als vertegenwoordiger van de NVMDL, als adviseur van een FMS-beleidsmedewerker of ziektekostenverzekeraar. Let wel, van voorschrijver tot adviseur, onderwijl wel verantwoordelijk blijvend voor de juridische, tuchtrechtelijke en ethische consequenties.

Uiteindelijk staat het *ius prescribendi* van (MDL-)dokters op de tocht (terzijde; een recht waar de wetgever een bedoeling mee had!). Zonder *informed consent* van de pa-

tiënt switchen en wisselen apothekers of ziekenhuisdirecties, die ter zake prescriptiebevoegd noch -bekwaam zijn, naar hoe hun financiële luim staat. Veelal door slinkse, perverse prikkels in hun contracten met ziektekostenverzekeraars gemotiveerd.

Ad van Bodegraven, MDL-arts Zuyderland MC en voorzitter Commissie Farmacotherapie, dit artikel is op persoonlijke titel geschreven.

VEILIG VOORSCHRIJVEN AAN CIRROSE-PATIËNTEN

Farmacologische aspecten die wijzigen door cirrose

Bijwerkingen van medicatie zorgen jaarlijks in Nederland voor duizenden vermijdbare ziekenhuisopnames [1]. Uit een onderzoek onder patiënten met levercirrose bleek dat 28 procent van de patiënten die in een ziekenhuis werden opgenomen, bijwerkingen had van de medicatie die ze gebruikten [2]. Daarnaast blijkt uit andere onderzoeken dat polyfarmacie (meer dan vijf geneesmiddelen) bij een groot deel van de cirrose-patiënten (meer dan 60 procent) voorkomt. De meest gebruikte groepen geneesmiddelen zijn: analgetica, antibiotica, anticoagulantia, antidepressiva, antidiabetica, antihypertensiva, benzodiazepines, bètablokkers, diuretica, inhalatie medicatie, protonpompremmers, rifaximine en statines. Lactulose, thiamine en vitamine D en zelfzorgmiddelen zijn hierbij niet meegerekend [3, 4].

De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren [5]. Zodoende zijn dosisaanpassingen pas noodzakelijk wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose. Bij een patiënt met levercirrose kunnen alle farmacokinetische parameters (absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie) veranderd zijn en treden er verschillende farmacodynamische effecten op [6].

Invloed van cirrose op de absorptie

Bij levercirrose vormen zich collaterale vaten langs de lever. Door een afname van het zogenaamde *first-pass*-effect kan de hoeveelheid ingenomen geneesmiddel, die wordt doorgelaten naar de systemische circulatie (biologische beschikbaarheid), sterk toenemen. Hierdoor komt er dus meer geneesmiddel vanuit het maag-darmkanaal in de bloedbaan. Ook door de plaatsing van een TIPS zal het *first-pass*-effect afnemen en resulteren in een hogere systemische blootstelling van oraal ingenomen geneesmiddelen. Voorbeelden van geneesmiddelen met

een groot *first-pass*-effect waarbij de arts rekening moet houden: morfine, domperidon, metoprolol (en andere bètablokkers), sertraline (en andere SSRI's) en budesonide. Het advies is daarom om bij geneesmiddelen met een groot *first-pass*-effect altijd te beginnen met een lage dosering en op geleide van effect en bijwerkingen te verhogen.

Invloed van cirrose op de distributie

De distributie van geneesmiddelen over het lichaam is onder meer afhankelijk van de plasma-eiwitbinding. De aanmaak van plasma-eiwitten, waaronder albumine, kan verminderd zijn bij patiënten met gevorderde levercirrose. Bij sterk eiwitgebonden geneesmiddelen, zoals valproïnezuur, leidt een lagere albuminespiegel tot hogere ongebonden fracties. Ook ascites beïnvloedt de distributie, doordat ascites het verdelingsvolume van wateroplosbare geneesmiddelen vergroot. Een voorbeeld zijn bètalactam-antibiotica, zoals amoxicilline. Tot op heden worden doseringen van antibiotica nog niet standaard aangepast bij cirrose.

Invloed van cirrose op het metabolisme

Door cirrose neemt de activiteit van fase I-enzymen (onder andere CYP450-enzymen) en fase II-enzymen (onder andere enzymen die betrokken zijn bij glucuronidering en sulfatering) in de lever af. Sommige enzymen zijn gevoeliger voor leverschade dan andere. Zo neemt de activiteit van CYP2C19 al in een vroeg stadium van cirrose af, terwijl de activiteit van CYP2E1 pas later afneemt [5]. De consequentie van een verlaagde enzymactiviteit is dat geneesmiddelen verminderd worden geïnnactiveerd of, in het geval van een *prodrug*, juist verminderd worden geactiveerd. Geneesmiddelen waarmee de arts bij gevorderde cirrose rekening moet houden, zijn onder meer protonpompremmers, bètablokkers (zoals metoprolol) en clopidogrel (een *prodrug*). Voor de protonpompremmers geldt dat de blootstelling aan pantoprazol bij cirrose vijf tot zeven keer hoger is ten opzichte van patiënten zonder cirrose. De blootstelling aan esomeprazol wordt het minst gewijzigd, daarom wordt esomeprazol als voorkeursprotonpompremier aangeraden [7]. Als alternatief voor clopidogrel bij patiënten met cirrose wordt, afhankelijk van de indicatie, een alternatieve P2Y₁₂-receptor antagonist (prasugrel of ticagrelor) of de combinatie van dipyridamol met acetylsalicylzuur aangeraden.

Invloed van cirrose op de eliminatie

Bij cirrose kan de uitscheiding van geneesmiddelen in de gal afnemen. Dit geldt met name als er sprake is van cholestase. Meestal heeft dit geen grote consequenties, aangezien de nieren vaak een deel van de excretie overnemen. Het is erg belangrijk om aandacht te hebben voor het feit dat de uitscheiding van geneesmiddelen via de urine flink afgenomen kan zijn bij patiënten met cirrose. Zo vinden er pathofysiologische veranderingen plaats die invloed hebben op de functionaliteit van de nieren, zoals de activering van het RAAS-systeem. Bovendien hebben patiënten met cirrose vaak een lage spiermassa en slechte voedingsstatus. Hierdoor wordt de



Dr. Midas Mulder

nierfunctie, berekend op basis van de creatinine-waarde, vaak structureel overschat. Voorzichtigheid met nefrotoxische medicatie is gewenst en NSAID's (denk ook aan de merken Voltaren®, Advil® en Aleve®) moeten in alle gevallen worden vermeden.

Invloed van cirrose op de farmacodynamiek

Naast de invloed van cirrose op de farmacokinetiek kan ook de farmacodynamiek van geneesmiddelen gewijzigd zijn. Zo kunnen cirrose-patiënten gevoeliger zijn voor bijwerkingen van verschillende geneesmiddelen, zoals nefrotoxiciteit (NSAID's, RAAS-remmers en vancomycine), uitlokken/verergeren van hepatische encefalopathie (benzodiazepines en opiaten), verhoging van infectiegevoeligheid (protonpompremmers) en hematologische toxiciteit (azathioprine). Zo is uit een onderzoek gebleken dat patiënten met cirrose die gedurende 3-10 dagen benzodiazepinen gebruikten een vijf keer hoger risico op hepatische encefalopathie hadden vergeleken met patiënten met cirrose die geen benzodiazepinen gebruikten [8].

Medicatieveiligheid voor de cirrose-patiënt

Gezien de toename van patiënten met levercirrose is het belangrijk om aandacht te hebben voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen bij deze populatie. Om

zorgverleners te ondersteunen staan op www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl adviezen voor bijna 300 geneesmiddelen, inclusief de onderbouwing uit de literatuur. Deze adviezen zijn geïntegreerd in de elektronische voorschrijfsystemen. Het advies is om bij een patiënt met levercirrose de contra-indicatie 'levercirrose' in het medicatiedossier toe te voegen. Er verschijnen dan automatisch meldingen wanneer een (potentieel) onwenselijk geneesmiddel wordt voorgeschreven. Door het registreren van de contra-indicatie 'levercirrose' in het ziekenhuis, komt deze informatie ook in de eerste lijn terecht, waardoor ook daar adequate bewaking en advisering kan plaatsvinden.

Indien er voor een geneesmiddel nog geen advies is geformuleerd, raden wij de arts aan om contact op te nemen met de eigen ziekenhuisapotheker of met ondergetekende. In de komende jaren hoop ik de medicatieveiligheid voor patiënten met cirrose verder te optimaliseren door meer multidisciplinair farmacologisch onderzoek op te zetten, waardoor we uiteindelijk concretere en betere doseeradviezen kunnen formuleren voor deze groeiende groep patiënten.

Dr. Midas Mulder, ziekenhuisapotheker en plaatsvervangend opleider Haaglanden MC (midas.mulder@haaglandenmc.nl)

Zorg voor frequente evaluatie van indicatie en goede voorlichting over mogelijke nadelige effecten

Protonpompremmers (PPI's), sinds 1988 op de markt, zijn niet meer weg te denken uit het medische landschap. Alleen al bijna drie miljoen Nederlanders gebruiken een PPI [1]. Uit verschillende publicaties komt naar voren dat patiënten worden overbehandeld met PPI's, hetgeen kan leiden tot onnodig risico op bijwerkingen en extra kosten.

Pathofysiologie

PPI's remmen het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase, de protonpomp in de pariëtale cellen van de maag [2]. Dit enzym transporteert H⁺ naar het maaglumen en zorgt daarmee voor een lage pH van rond de 1,5-3,5. Een lage pH faciliteert de omzetting van het enzym pepsinogeen naar pepsine. Pepsine splitst eiwitten in aminozuurketens, die makkelijker kunnen worden verteerd, en helpt daarmee de eiwitvertering. Remming van het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase door PPI's leidt tot minder maagzuur en geeft daarmee een verhoging van de pH in de maag.

Indicaties

PPI's worden volgens de richtlijn als derde stap voorgeschreven aan patiënten met een eerste episode maagklachten wanneer een antacidum of H₂-antagonist onvoldoende effect heeft [3]. Verder zijn PPI's geïndiceerd bij gastro-oesofageale reflux ziekte, reflux-oesofagitis, ulcus pepticum, eradicaatie van de maagbacterie *Helicobacter pylori*, of bij gebruik van bepaalde comedicatie als maagbescherming (Tabel 1). Chronisch PPI-gebruik is echter alleen geïndiceerd in geval van Barrett oesofagus, Zollinger-Ellison-syndroom, aangetoonde reflux-oesofagitis graad C of D of bij indicatie voor maagbescherming. In alle andere gevallen spreken we van een tijdelijke indicatie, waarbij de noodzaak tot PPI gebruik regelmatig moet worden geëvalueerd.

Overbehandeling

Vanwege verschillende factoren, waaronder het gebruik zonder indicatie volgens de richtlijn, een onnodig hoge dosis en het niet volgen van een step-up beleid bij maagzuurklachten, gebruiken meer patiënten een PPI dan nodig. Om te achterhalen hoe groot dit probleem in Nederland is, hebben we een retrospectieve studie uitgevoerd. Over de periode 2016-2018 vanuit 27 huisartsenpraktijken in de regio Leiden en Den Haag onderzochten we hoeveel nieuwe PPI-gebruikers daadwerkelijk een PPI-indicatie hadden volgens de NHG-richtlijn op moment van voorschrijven [5]. Hieruit bleek dat meer dan de helft (56 procent) geen geldige indicatie had bij de start van de PPI. Een voorspeller voor PPI-gebruik zonder indicatie volgens de richtlijn was gebruik van comedicatie die onterecht was geassocieerd met een maagbeschermingsindicatie. Zo werd een PPI gebruikt bij enkel clopidogrel, terwijl er volgens de richtlijn enkel een maagbeschermingsindicatie bestaat indien iemand een non-selectieve NSAID én clopidogrel gebruikt bij een leeftijd ouder dan 60 jaar. Daarnaast werd een PPI regelmatig te lang gebruikt: 20 procent van de patiënten die startten met PPI's ter maagbescherming, stopten niet toen de comedicatie werd gestaakt en 30-40 procent van de patiënten met maagklachten, ging over op chronisch PPI-gebruik.



ONDERZOEK NAAR OVERBEHANDELING MET PROTONPOMP-REMMERS

Nadelige gevolgen

Over het algemeen zijn PPI's veilig. Er worden echter steeds meer bijwerkingen beschreven, sommige potentieel ernstig, met name bij ouderen. De verhoogde zuurgraad in de maag vermindert de bactericide functie. Dat kan leiden tot een verhoogd risico op infecties zoals *Clostridium difficile* colitis (HR 1.4, 95% CI 1.1-1.8) [6]. Ook kan de hogere pH-waarde zorgen voor malabsorptie van nutriënten en dat kan leiden tot hypomagnesiëmie, vitamine B12 deficiëntie en ijzerdeficiëntie [7, 8]. Daarnaast is PPI-gebruik geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporose (OR 1.4, 95% CI 1.3-1.5) en nierschade (OR 2.6, 95% CI 1.9-3.5) [8, 9]. Deze bijwerkingen treden vaak sluipend op door middel van specifieke klachten (bijv. anemie of spierzwakte) en pas bij langdurig PPI-gebruik, waardoor ze regelmatig worden gemist of niet gecorrigeerd worden aan PPI-gebruik.

Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van PPI's in de aanwezigheid van levercirrose. Als gevolg van de uitgebreide klaring door de lever is de farmacokinetiek van sommige PPI's (met name pantoprazol en lansoprazol) sterk veranderd en is er mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van spontane bacteriële peritonitis en hepatische encefalopathie [10].

Overbehandeling zorgt naast onnodig risico op bijwerkingen, ook voor onnodig risico op interacties met andere medicatie en brengt extra kosten met zich mee. PPI's remmen de werking van CYP2C19, een enzym dat lichaamsvreemde stoffen metaboliseert. Medicatie kan hierdoor haar werkzaamheid

verliezen. Via dit mechanisme verlagen PPI's (met name omeprazol en esomeprazol) de concentratie van de actieve metabooliet van clopidogrel. Ook bij andere medicijnen spelen interacties een rol [11]. Tevens kan de hogere pH, veroorzaakt door PPI's, de absorptie en werkzaamheid van een aantal medicijnen verminderen (onder meer cefuroxim, posaconazol, ketoconazol, ulipristal en cyanocobalamine). Hoewel PPI's relatief goedkope medicijnen zijn, leidt het grootschalige gebruik alsnog tot een significante kostenpost. Zo bedragen de kosten van PPI-gebruik in Nederland momenteel zo'n 170 miljoen euro per jaar [12].

Staken van PPI-gebruik

Afbouwen en staken van PPI's kent een aantal barrières. De meest bekende is de tijdelijke toename van zuursecretie na het staken, ook wel het reboundeffect genoemd. Het reboundeffect treedt bij ongeveer 50 procent van de PPI-gebruikers op en duurt vaak 2-4 weken [13]. Verder spelen overtui-

gingen van de patiënt over noodzaak tot het gebruik en de (afwezigheid van) kennis over bijwerkingen een rol. Ook overtuigingen van zorgverleners over onder meer de potentiële bijwerkingen en hun gebrek aan expertise om de afbouw te begeleiden, vormen een barrière. Om het reboundeffect tegen te gaan dan wel te verminderen, is goede begeleiding belangrijk. Patiënten moeten worden voorgelicht dat klachten tijdelijk kunnen toenemen en hoe ze hier het beste mee om kunnen gaan met behulp van leefstijl, voeding en houdingsadviezen. Eventueel kan (tijdelijk) een antacidum of H₂-antagonist worden gebruikt als klachten ondraaglijk zijn. Daarnaast wordt een geleidelijke afbouw geadviseerd. De NHG-richtlijn adviseert om de dosis elke week te halveren tot 1dd een halve standaarddosis [3].

SUPPORT studie

Begeleiding bij het staken/afbouwen van PPI-gebruik kan intensief en tijdrovend

zijn. Om die reden hebben wij door middel van een multicenter randomized controlled trial het gebruik van een app onderzocht. Patiënten zonder PPI-indicatie werden volgens de richtlijn uitgenodigd door de poli Interne Geneeskunde, Maag-, Darm- en Leverziekten, Reumatologie en Nefrologie in het Radboudumc, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis en de Sint Maartenskliniek [14]. Patiënten werden gerandomiseerd tussen begeleiding via een eenmalige digitale informatiefolder (conventionele begeleiding) en begeleiding via de Patient Journey App. De app deelt frequent berichten met informatie en vragen over de voortgang en eventuele klachten.

Na twee maanden follow-up werd geëvalueerd hoeveel patiënten succesvol met de PPI waren gestopt. Van de 163 geïncludeerde patiënten waren meer patiënten in de app groep (n=66/77, 86 procent) succesvol gestopt dan in de groep die conventioneel werd begeleid (n=55/86, 64 procent, ►

Tabel 1. Protonpompremmersindicaties (3) (4)

Bovenste tractus digestivus aandoeningen		Maagbescherming
Tijdelijk	Dyspepsie (1-3 maanden) Peptisch ulcus (4-8 weken) Reflux oesofagitis graad A/B (8 weken) Alarmsymptomen (hematemesis, melena, dysfagie)	Non-selectieve NSAID + • Leeftijd ≥ 70 jaar; • Peptisch ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis; • Twee of meer van de volgende: - Leeftijd tussen 60 en 70 jaar; - Ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes; - Hooggedoseerde non-selectieve NSAID (dagelijkse dosis diclofenac >100 mg, ibuprofen >1200 mg, naproxen >500 mg); - Comedicatie met verhoogd risico op maagcomplicaties*.
	Eradicatie H. pylori (6 weken)	
Chronisch	Barrett oesofagus Reflux oesofagitis graad C/D Zollinger-Ellison syndroom	Laag gedoseerd acetylsalicylzuur of COX-2 selectieve NSAID + • Leeftijd ≥ 80 jaar; • Leeftijd ≥ 70 + medicatie met verhoogd risico op maagcomplicaties*; • Leeftijd ≥ 60 + peptisch ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis.
		Peptisch ulcus in de voorgeschiedenis + co-medicatie met verhoogd risico op maagcomplicaties.*

*Comedicatie = coumarine, DOAC, LMWH, P2Y12-remmer, trombolitica, systemische corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton
DOAC; directly acting oral anticoagulant, LMWH; low molecular weight heparin, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor.

$p=0.002$). Van de 121 succesvol gestopte patiënten, zijn 23 (19 procent) opnieuw gestart met de PPI bij een mediane follow-up van 8 maanden, waarbij geen verschil werd gezien tussen de twee onderzoeksgroepen. Alternatieve medicatie, zoals antacida en H_2 -receptor antagonisten, was vaker nodig in de conventionele begeleiding groep (24 procent) dan in de app groep (10 procent, $p=0.019$). Het lijkt er dus op dat een app succesvol patiënten kan begeleiden bij het staken van PPI-gebruik.

Ervaringen en adviezen

De ervaring leert dat een groot aantal PPI-gebruikers dat geen indicatie heeft volgens de richtlijn, na adequate voorlichting gemotiveerd is om te staken. Verder blijkt dat een deel van de PPI-gebruikers niet op de hoogte is van de PPI-indicatie en/of dat er soms verouderde opvattingen hierover leven (bijvoorbeeld: patiënt is ooit verteld levenslang een PPI te moeten gebruiken, maar dat blijkt te zijn verteld bij een reflux oesofagitis graad A). Regelmatig is niet bekend wie de initiële voorschrijver was, waardoor in sommige gevallen geen van de behandelaren zich verantwoordelijk voelt



Lieke Koggel



Peter Siersema



Marten Lantinga

om de PPI te staken. Goede registratie van recepten inclusief indicatie en duur kunnen hierbij helpen, naast dat de apotheker en huisarts hierin de regie kunnen nemen (de NHG-standaard maagklachten [3] geeft hiervoor praktische tips).

Bij langdurig PPI-gebruik zijn frequente evaluaties van indicatie en goede voorlichting over de risico's van onnodig PPI-gebruik belangrijk. Indien patiënten gemotiveerd zijn om af te bouwen, is goede begeleiding essentieel, eventueel met behulp van de hierboven besproken app. Daarnaast hebben patiënten met dyspep-

sie of refluxklachten regelmatig baat bij adequate leefstijladviezen. Hierin kan de keuzehulp maagklachten van thuisarts.nl ondersteuning bieden [15].

Lieke Koggel, aios MDL Catharina Ziekenhuis en arts-onderzoeker MDL Radboudumc
Marten Lantinga, MDL-arts Amsterdam UMC

Peter Siersema, MDL-arts, Erasmus MC Rotterdam

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 3-2024 (p. 185 e.v.) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.

Farmacogenetica belangrijk hulpmiddel in terugdringen bijwerkingen van medicijnen

Uit een grote studie, waarvan de resultaten vorig jaar uitgebreid het nieuws haalden, kwam naar voren dat ernstige bijwerkingen van medicijnen met dertig procent waren afgenomen door de dosering vooraf af te stemmen op het farmacogeneticaprofiel van de patiënt. Hoe mooi zou het zijn als bij iedere patiënt die medicatie nodig heeft, bijwerkingen en non-respons met behulp van farmacogenetica kunnen worden voorkomen. Wat moeten we ons voorstellen bij farmacogenetisch onderzoek? Wat is precies een farmacogenetisch paspoort? En hoe maakt dit de behandeling met medicijnen effectiever en veiliger? En daardoor de gezondheidszorg goedkoper? Bianca van den Bosch en Otto Bekers delen in dit artikel hun inzichten en ervaringen die zij met farmacogenetica opdoen in het MUMC+ dat meer dan 15 jaar geleden begon met farmacogenetica diagnostiek.

Het is heel gebruikelijk om bij bepaalde aandoeningen de standaarddosering van een bepaald medicijn voor te schrijven. De ervaring leert evenwel dat de respons op medicatie per patiënt

nogal kan verschillen. Er kunnen matige tot ernstige bijwerkingen optreden. Of het medicijn heeft niet het gewenste effect, met alle gevolgen van dien. Patiënten kunnen minder goed functioneren wat kan leiden tot

bijvoorbeeld een toename in ziekteverzuim. Daarnaast moet een patiënt door bijwerkingen vaker terugkomen bij een (huis)arts en krijgt dan bijvoorbeeld medicatie voor geschreven tegen de bijwerkingen. Extra

medicatie betekent extra kosten en vergroot bovendien de druk op de zorg. Een ander facet is dat patiënten door de bijwerkingen minder therapietrouw kunnen worden. Door het versneld afbreken van een medicijn kan naast bijwerkingen ook het gewenste effect van medicatie niet worden bereikt. Het farmacogenetisch paspoort is een belangrijk hulpmiddel om bovenstaande problemen te reduceren. Tegenwoordig kunnen artsen zo'n paspoort op een eenvoudige manier aanvragen.

Individuele verschillen

Per individu bestaan verschillen in de verwerking van medicatie. Tal van factoren kunnen hierbij een rol spelen zoals comeditatie, variatie in absorptie, nier- of leverfunctiestoornissen, leeftijd, geslacht en therapietrouw. Dit alles is een complex geheel. Informatie over de genetische variatie die invloed heeft op de functie van enzymen en/

of transporters in het metabolisme van medicijnen, kan zinvolle gegevens bevatten voor veiliger medicijngebruik. Bij personen met een genetische variant kan een medicijn te langzaam of juist te snel worden afgebroken en leiden tot mogelijk (ernstige) bijwerkingen of het uitblijven van het effect van het medicijn. Binnen de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) zijn er richtlijnen opgesteld voor meer dan 100 gen-medicijncombinaties op basis waarvan bij aanwezigheid van een bepaalde genetische variant het aanpassen van een dosis kan helpen om bijwerkingen te voorkomen of het effect van het medicijn te optimaliseren. Deze richtlijnen zijn verwerkt in de voorschriftsystemen van apotheken. Hierdoor is het mogelijk om op basis van farmacogenetische uitslagen medicatiebewaking toe te passen. Vergelijkbaar met bijvoorbeeld de nierfunctie kan een dosis vervolgens worden aangepast op

Figuur 1: Voorbeeld van de Maastricht UMC+ Farmacogeneticapas

Op de farmacogeneticapas staat aangegeven welke genen en varianten er zijn getest, het gevonden genotype (kolom uitslag) en het voorspelde metabole fenotype (kolom effect). Gevonden varianten worden weergegeven volgens de ster(*) allel notatie, waarbij *1 betekent dat er geen van de geteste varianten zijn aangetoond (consensus allel). De KNMP richtlijnen baseren een eventueel dosisadvies of keuze voor een alternatief op de combinatie van het medicijn en het voorspelde effect. Zo is het TPMT metabole fenotype bij bovenstaande patiënt IM (intermediate metabolizer) en past hierbij een bepaalde verlaging van de thiopurine dosis om deze patiënt een veilige en effectieve behandeling te geven ter voorkoming van bijwerkingen of mogelijk levensbedreigende myelotoxiciteit.

Naam:

Geb. datum:

ID:

Afgifte:

Gen	Uitslag	Effect*	Geteste varianten
CYP1A2	*1F/*1F ⁵	verhoogd induceerbaar ⁵	*1A,1C,1F,1J,1K,1L,3,4,6,7
CYP2B6	*1/*1	NM	*6,18
CYP2C9	*1/*1	NM	*2-6,8,11-13
CYP2C19	*17/*17	UM	*2-10,17
CYP2D6	*4/*5	PM	*2-12,14,15,17-21,29,31,33,35,38,40-42,xNM
CYP3A4	*1A/*1A	NM	*1A,1B,1G,6,8,11,13,16-18,20,22,26
CYP3A5	*1/*3	heterozygoot expressor	*2-7
DPYD	*1/c.2846T	IM/genact.score1.5	*2A, 13,c.2846T,c.1129-5923G
NUDT15	*1/*1	NM	*2-6,9
SLCO1B1	c.521TC	verlaagd transport	c.521C
TPMT	*1/*3A	IM	*2,3A-C,4-18
UGT1A1	*1/*1	NM	*6,28,36,37
VKORC1	c.-1639AA	verhoogde gevoeligheid	c.-1639A

* NM: normaal; IM: intermediair; PM: (poor) sterk verlaagd; UM: (ultrarapid) verhoogd metabolisme
genact.score: genactiviteitsscore ⁵Meest voorkomend in Kaukasische populatie

	2023	t/m juni 2024
Breed pakket	84	50
Cardiologie pakket	51	37
Oncologie pakket	743	398
Psychiatrie pakket	531	277
Thiopurine pakket	294	169
G6PD	26	22
CYP2C19	740	343
Totaal	2469	1296

Tabel 1. Overzicht aantal onderzoeken per farmacogenetica aanvraag in het Maastricht UMC+ van 2023 t/m juni 2024

basis van het resultaat van een farmacogenetische test.

Farmacogenetica in de praktijk

Het gebruik van farmacogenetica is nog geen routine in de dagelijkse praktijk. Toch zien we sinds enkele jaren wel een duidelijke toename, zowel vanuit de aanvragers als vanuit de patiënten zelf. Naast het aantal wetenschappelijke publicaties vindt ook de klinische toepassing meer en meer zijn weg. In het Maastricht UMC+ wordt farmacogenetica diagnostiek al meer dan 15 jaar uitgevoerd en sinds medio 2022 is gestart met het aanbieden van verschillende pakketten. Onderdeel daarvan is de optie van de farmacogeneticapas: persoonlijke resultaten van het farmacogenetisch onderzoek in de vorm van een creditcard. De toename in beschikbaarheid van steeds snellere en goedkopere, uitgebreide genetische technieken zorgt ervoor dat mede hierdoor farmacogenetica gemakkelijker kan worden geïmplementeerd in de diagnostiek voor tal van aandoeningen. Verschillende genen en varianten kunnen tegelijkertijd worden geanalyseerd. Op deze manier kan snel een passend medicijn worden gekozen dan wel de dosis ervan worden aangepast. Het farmacogenetisch profiel wordt vastgelegd in het patiëntendossier.

Farmacogenetica profielen

Binnen de farmacogenetica diagnostiek kunnen vele polymorfismen een rol spelen bij het gebruik van bepaalde medicatie.

Zoals eerder aangegeven heeft de KNMP deze vastgelegd in richtlijnen. Farmacogenetisch onderzoek wordt in diverse ziekenhuizen in Nederland uitgevoerd. Het MUMC+ biedt dit aan in de vorm van diverse pakketten. Voorbeelden hiervan zijn: een cardiologie pakket (negen genen) voor hartmedicatie, een psychiatriepakket (zes genen) voor onder meer antidepressiva en andere psychofarmaca, een oncologiepakket (twee genen, inclusief een enzymbepaling), een thiopurinepakket (twee genen) en een breed pakket van dertien genen waarvoor KNMP-richtlijnen bestaan (combinatie van hierboven genoemde pakketten).

Verder kan het CYP2C19-gen los worden aangevraagd bij het gebruik van clopidogrel, het G6PD-gen bij relevante medicatie (in combinatie met een enzymatische bepaling)

en het POLG-gen bij gebruik van valproaat. Afhankelijk van de vraagstelling vragen verschillende specialismen (zowel binnen het MUMC+ als externe ziekenhuizen) deze pakketten aan. Ook onder huisartsen en zorginstellingen zien we de aanvragen toenemen. *Tabel 1* laat een overzicht zien van de aangevraagde onderzoeken per pakket voor 2023 t/m medio 2024. Hieruit blijkt duidelijk een toename in het aantal aanvragen, met name van de pakketten met de meeste genen (breed en cardio). Omdat de kosten van grote en kleine pakketten gelijk zijn en patiënten vaak verschillende medicijnen (gaan) gebruiken, is het efficiënt om direct een groter pakket aan te vragen. Er is dan ook direct meer informatie beschikbaar.

Farmacogeneticapas

Bij elke aanvraag van een pakket kan ook

om een farmacogeneticapas worden verzocht. De uitslag van het onderzoek gaat naar de aanvrager en de farmacogeneticapas wordt naar het huisadres van de patiënt gestuurd, inclusief een begeleidende patiëntenbrief en een informatiefolder. Uiteraard bestaat ook de mogelijkheid voor de aanvrager om zelf de pas aan de patiënt te overhandigen. Het advies aan patiënten is om de pas altijd bij zich te dragen en mee te nemen bij een bezoek aan hun behandelaar en de apotheek. Zo lang de zorgsystemen in Nederland onderling nog niet allemaal zijn gekoppeld, is de farmacogeneticapas een handig middel om informatie te delen.

Toekomst

De verwachting is dat farmacogenetisch onderzoek bij patiënten met verschillende aandoeningen significant gaat bijdragen aan

Advertentie

een betere medicatiebehandeling op maat (*personalized medicine*) en zal leiden tot verlaging van gezondheidszorgkosten. Dat laatste is uit verschillende studies gebleken. Bovendien leidt farmacogenetica tot een verlaging van de druk op de zorg doordat problemen met medicatie als gevolg van bijwerkingen en het uitblijven van effect, zullen verminderen.

Voor wie geïnteresseerd is, hebben we een interessante referentie en enkele bronnen toegevoegd en kan er te allen tijde contact worden opgenomen met één van de auteurs.

Dr. B.J.C. van den Bosch,
laboratoriumspecialist klinische genetica
(Bianca.vanden.Bosch@mumc.nl)
Prof. dr. O. Bekers,
klinisch chemicus en hoofd Centraal

Diagnostisch Laboratorium Maastricht UMC+
(O.Bekers@mumc.nl)

Referenties

Swen JJ et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023 Feb 4;401(10374):347-356.

Overige bronnen

www.nos.nl/artikel/2462283-medicatie-op-maat-dankzij-dna-profiel-leidt-tot-minder-ernstige-bijwerkingen
www.farmacogenetica.nl
kennisbank.knmp.nl/login?destination=www.pharmgkb.org



Bianca van den Bosch en Otto Bekers

Medicatie review na TIPS-plaatsing

Casus: Een 58-jarige patiënt met post-alcoholische levercirrose, Child Pugh B7 en recidiverende varices bloedingen ondergaat een semi-electieve transjugulaire portosystemische shunt (TIPS) plaatsing. De procedure is ongecompliceerd verlopen. Volgende ochtend: grote visite. De verpleegkundige vraagt of de thuismedicatie, onder andere enalapril en verapamil, herstart kan worden.

Bij een TIPS-plaatsing wordt de portale druk verlaagd door het omleiden van een deel van de bloedstroom van de portale venen direct naar de venae hepaticae. Door het bypassen van de lever is het aannemelijk dat de farmacokinetiek van de ingenomen medicatie verandert. In de praktijk wordt hier vooralsnog echter weinig aandacht aan besteed.

Zowel kort na inname van medicatie, bij het *first-pass*-effect, als tijdens de eliminatie fase, speelt de klaring van de lever voor een groot aantal geneesmiddelen een belangrijke rol. Oraal ingenomen medicatie die na absorptie reeds gemetaboliseerd wordt in

de darmwand en/of de lever, het zogeheten *first-pass*-effect, heeft een lagere biologische beschikbaarheid (ten opzichte van intraveneuze toediening). De hepatische klaring van een medicijn is afhankelijk van de bloedstroom door de lever en de enzymactiviteit. Bij medicijnen met een hoge hepatische extractie ratio is de afbraak/metabolisme sterk afhankelijk van de bloedflow in de lever. Het metabolisme van medicijnen met een lage hepatische extractie ratio is met name afhankelijk van de enzymactiviteit in de lever.

De klaring van medicatie van patiënten met cirrose zal al vóór TIPS-plaatsing afgenomen

zijn ten opzichte van gezonde mensen. Dit heeft enerzijds te maken met verminderde enzymactiviteit bij patiënten met cirrose. De mate waarin dit gebeurt verschilt per (CYP-) enzym en per patiënt, waarbij de Child Pugh-score slechts matig correleert met het resterende klaringsvermogen van de lever.¹ Anderzijds zal door portale hypertensie shunting van portaal bloed via collateralen plaatsvinden met mogelijke afname van klaring als gevolg. Bij portale hypertensie is er echter ook een compensatoire toename van de arteriële bloedstroom door de lever, welke mogelijk afneemt na TIPS-plaatsing. Het is daarmee niet goed in te schatten wat het additieve effect van de TIPS-plaatsing



Advertentie

zal zijn op de reeds veranderde farmacokinetic. Doseeradviezen na TIPS-plaatsing ontbreken in de internationale richtlijnen en andere bekende informatiebronnen (KNMP Kennisbank, www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl) bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

In een kleine studie (n=27) waar oraal midazolam wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers, patiënten met cirrose en cirrosepatiënten met status na TIPS-plaatsing wordt een significante toename gezien van de blootstelling aan midazolam bij TIPS-patiënten.² Dit komt met name door een afname van het *first-pass*-effect. Daarnaast laat een andere kleine studie (n=23) zien dat er significant meer QTc verlenging optreedt bij erytromycine gebruik bij patiënten met levercirrose en TIPS ten opzichte van cirrosepatiënten zonder TIPS.³ De overige literatuur bestaat slechts uit case reports en case series.⁴⁻⁹ De casuïstiek wordt gekenmerkt door (potentiële) toxiciteit van medicatie met een hoog *first-pass*-effect én een hoge hepatische extractie. Belangrijke voorbeelden zijn verapamil, carvedilol, propranolol en diltiazem, met het risico op een bradycardie, hypotensie en cardiogene shock als het medicijn (in onaangepaste dosis) wordt gecontinueerd na TIPS-plaatsing. Daarnaast is het goed om te beseffen dat medicatie die als inactieve stof wordt toegediend en waarbij tijdens het *first-pass*-effect in de lever de actieve metaboliet/stof worden gevormd (pro-drug), er juist een sub-therapeutisch effect kan optreden na TIPS-plaatsing. Denk hierbij aan thrombusvorming ondanks clopidogrel inname en hypertensie of proteïnurie bij enalapril gebruik.

De vraag over medicatie inname na TIPS-plaatsing tijdens onze grote visite heeft ertoe geleid dat ons TIPS protocol van Mid-den-Nederland is aangepast (zie medisch protocol op www.tipszorg.nl). Er vindt nu standaard een kritische medicatie review plaats voor en na TIPS-plaatsing. Hierbij moet, dankzij de zeer beperkte literatuur, de keuze vooral gemaakt worden op basis van

Tabel 1. Medicatie die aandacht verdient na TIPS-plaatsing

Medicatie *	Reden	Mogelijk effect
Verapamil ¹⁰	Hoog HER & FPE	Meer blootstelling met ritmestoornis, bradycardie
Propranolol, metoprolol, carvedilol ⁵	Hoog HER & FPE	Meer blootstelling met hypotensie, bradycardie
Diltiazem ⁵	Hoog HER & FPE	Meer blootstelling met cardiogene shock
Morfine ¹⁰	Hoog HER	Meer blootstelling met langer/sterker (sedatief) effect
Ketamine ¹⁰	Hoog HER	Meer blootstelling met langer/sterker (sedatief) effect
Propofol ¹⁰	Hoog HER	Meer blootstelling met langer/sterker (sedatief) effect
Erythromycine ³	Case based	QTc verlenging
Fenytoïne ⁷	Case based	Meer blootstelling met nystagmus en vallen als mogelijk effect
Targeted immuun therapie ⁶	Case based: permeabeler bloedhersenbarrière	Meer hepatische encefalopathie
Clopidogrel ¹⁰	Verminderde omzetting naar actieve metaboliet	Minder therapeutische antistolling, risico op trombus
Enalapril ¹⁰	Verminderde omzetting naar actieve metaboliet	Minder therapeutisch effect, risico op hypertensie, proteïnurie, hartfalen

HER = hepatische extractie ratio; FPE = first-pass-effect

* deze medicijnlijst is niet volledig maar is gebaseerd op de beperkte beschikbare literatuur

theoretische farmacologische kennis.¹⁰ De medicatie die in het bijzonder aandacht verdient, op basis van beschikbare literatuur, vindt u terug in Tabel 1.

Meer informatie is te vinden op www.TIPszorg.nl.

Maartje van de Meeberg, aios MDL en klinisch farmacoloog UMC Utrecht
Suzanne van Meer, MDL-arts UMC Utrecht
Laureen ten Berg-Lammers, ziekenhuis-apotheker en klinisch farmacoloog UMC Utrecht
Bart Takkenberg, MDL-arts Amsterdam UMC
Joep de Bruijne, MDL-arts UMC Utrecht

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 3-2024 (p. 185 e.v.) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



Maartje van de Meeberg

Wettelijke regeling nog lange weg te gaan

Anders dan verpleegkundig specialisten en physician assistants (aanpassing Wet BIG in 2012) hebben gespecialiseerde MDL/IBD-verpleegkundigen en de verpleegkundig endoscopisten geen zelfstandige bevoegdheid tot het schrijven van uitsluitend op recept (UR) geneesmiddelen. Wat betekent dat in de praktijk? Deze situatie voelt als een lacune bij het uitoefenen van hun vak, zo blijkt uit een rondgang langs de beroepsgroep. Want hoe kunnen verpleegkundig endoscopisten zelfstandig een coloscopie onder sedatie uitvoeren als zij geen midazolam mogen voorschrijven? Elke praktijk worstelt met de vraag hoe deze lacune in de marge van de wetgeving veilig voor patiënt en zorgverlener kan worden geregeld.

Eerdere peilingen in het werkveld lieten ook al zien dat er een grote behoefte is om de voorschrijfbevoegdheid vast te leggen. In de zoektocht naar zorgverleners die inhoudelijk op het onderwerp willen ingaan, stuiten we op gevoeligheden. Zo vertelt een verpleegkundig endoscopist dat ze vanuit haar organisatie niet in kan gaan op de vraag, 'omdat het bij ons geregeld is op een manier die niet mag'.

Anderen schetsen hoe het voorschrijven bij hen op de afdeling gaat, maar willen niet met naam en toenaam worden genoemd. Hieronder twee voorbeelden waaruit blijkt dat het voorschrijven van UR-geneesmiddelen noodzaakt tot 'creatieve' oplossingen zolang een wettelijke regeling ontbreekt.

Voorbeeld 1

Verpleegkundig endoscopist

Als verpleegkundig endoscopist verricht ik colonoscopieën, waarvan de meeste met sedatie worden gedaan. Wij werken altijd onder supervisie van een MDL-arts. We geven fentanyl en midazolam iv die we zelfstandig onder de naam van de arts in het medisch dossier voorschrijven en daarna toedienen.

De doseringen zijn vastgelegd in een protocol volgens de opgestelde richtlijnen sedatie buiten de OK, rekening houdend met leeftijd en conditie van patiënt. Indien de sedatie niet toereikend is tijdens de scopie kunnen we volgens het protocol extra sedatie geven. Als een hogere dosering nodig is dan in het protocol staat, overleg ik met de supervisor. Het voelt vreemd dat wij als verpleegkundig endoscopisten wel de medicatie mogen voorschrijven en toedienen zonder tussenkomst van de supervisor, maar dat niet onder eigen naam. Daar zouden we graag de bevoegdheid voor krijgen.

Voorbeeld 2

IBD-verpleegkundige

Als gespecialiseerd IBD-verpleegkundige ben ik sinds 2007 werkzaam op de MDL-poli. De MDL-arts ziet de patiënten in de regel eens per jaar, de andere keren worden ze bij mij ingepland. Op basis van hun klachten stel ik behandelingen voor bij de MDL-arts via mondeling overleg, MDO of via een bericht in het EPD. Daardoor bepalen we vaak samen het beleid.

Toen ik er net werkte, hadden we papieren recepten die ik aan de patiënt kon meegeven. In de eerdere versie van Hix had ik



**ZELFSTANDIGE VOOR-
SCHRIJFBEVOEGDHEID
GESPECIALISEERD
VERPLEEGKUNDIGEN**

de rechten om herhaalrecepten te maken. Bij de nieuwste versie van Hix kan ik niet langer op naam van de arts recepten voorschrijven. Dat is heel vervelend, want nu moet ik de MDL-artsen berichten sturen voor alle herhaalrecepten. Dit kost veel tijd.

Knelpunten

De vraag is dan, waar wachten we nog op? Dit moet toch wettelijk geregeld kunnen worden? Eén van de knelpunten is dat het college van zorgopleidingen (CZO) de opleiding tot MDL-/IBD-verpleegkundige nog niet heeft erkend. Daar moet de opleiding nog een kwaliteitsslag in maken. Daar ligt een taak voor afdeling MDL V&VN, zoals het formuleren en bewerkstelligen van de kwaliteitseisen. De opleiding tot verpleegkundig endoscopist heeft deze erkenning wel. Daarnaast moet er voor beide opleidingen nog een juridisch pad worden bewandeld.

Toelichting V&VN

Juridisch adviseur Jonneke Naber van de V&VN geeft in een toelichting de wettelijke achtergrond weer: Verschillende gespecialiseerde verpleegkundigen hebben de wens om een wettelijke bevoegdheid te hebben tot het zelfstandig voorschrijven van UR-geneesmiddelen binnen hun vakgebied. De oncologie-, long- en diabetesverpleegkundigen hebben die voorschrijfbevoegdheid al vanaf 2014. Deze verpleegkundigen zijn binnen de multidisciplinaire samenwerking bij uitstek degenen die *cure* en *care* met elkaar combineren in de contacten met patiënten. Zij vervullen een belangrijke en laagdrempelige rol bij de behandeling en begeleiding van patiënten en drongen daarom al lang aan op het verkrijgen van voorschrijfbevoegdheid voor bepaalde geneesmiddelen.

die patiënt-specifiek zijn en waarvoor zij het gebruik bij de patiënt instrueren (bijvoorbeeld inhalatoren bij longpatiënten).

De wetgever vond voorschrijfbevoegdheid voor hen in het belang van een goede uitoefening van individuele gezondheidszorg en ook verantwoord omdat deze verpleegkundigen specifieke aangewezen farmacologische scholing moeten volgen en de bevoegdheid alleen onder voorwaarden mogen uitvoeren. Met deze scholing, al dan niet aangevuld met ervaring, is verzekerd dat de desbetreffende verpleegkundigen beschikken over de deskundigheid die vereist is voor het veilig en kwalitatief verantwoord voorschrijven van UR-geneesmiddelen. Hiermee is op een verantwoorde manier een belangrijke belemmering voor taakherschikking opgeheven.

Opgemerkt moet worden dat het voorschrijven van UR-medicatie volgens de Wet BIG en de Geneesmiddelenwet niet door een zelfstandig bevoegd arts of verpleegkundig specialist aan een andere zorgverlener mag worden gedelegeerd. De wetgever heeft uitdrukkelijk bedoeld dat de apotheker receptplichtige geneesmiddelen alleen ter hand mag stellen op grond van een recept met handtekening van een voorschrijfbevoegde zorgverlener. De voorschrijver is verantwoordelijk voor de inhoudelijke juistheid van het recept, die gerelateerd is aan de betreffende patiënt. Een schemergebied met andere zorgverleners die recepten schrijven, maar niet ondertekenen, of die al tevoren ondertekende recepten aan patiënten geven, is dan ook niet wenselijk.

De medische voorschrijfbevoegdheid van de drie genoemde verpleegkundigen is vastgelegd in de Regeling voorschrijfbevoegdheid verpleegkundigen: is vastgelegd in de Regeling voorschrijfbevoegdheid verpleegkundigen* (verder: Regeling) Hierin staan ook de voorwaarden waaronder deze verpleegkundigen van de voorschrijfbevoegdheid gebruik mogen maken. Zij mogen alleen bepaalde typen, in de Regeling vermelde medicatie voorschrijven als:

- er een diagnose (diabetes, kanker, astma of COPD) is gesteld door een arts,
- zij zich houden aan de medische standaarden en protocollen met betrekking tot het voorschrijven van de betreffende geneesmiddelen, en
- zij voorschrijven binnen hun deskundigheidsgebied.

In de Regeling staat ook precies omschreven welke getuigschriften van opleiding en/of module farmacotherapie behaald moeten zijn. De betreffende verpleegkundigen moeten deze aan het CIBG doorgeven waarna dit in het BIG-register wordt vermeld. Vanaf dat moment mogen zij van de voorschrijfbevoegdheid gebruik maken. De apotheker zal in elk individueel geval verifiëren of er sprake is van een voorschrijfbevoegdheid.

Kunstgrepen

Vastgesteld kan worden dat binnen de MDL-praktijk kunstgrepen worden gehanteerd om iets wat juridisch niet oké is, toch 'veilig' uit te voeren. Wenselijker zou zijn om in het kader van veilige, kwalitatief goede en efficiënte zorgverlening, verpleegkundigen met een specialisme in de MDL, voorschrijfbevoegd te laten worden voor bepaalde UR-medicatie. Dit zou zorgen voor een transparante verdeling van verantwoor-

delijkheden tussen betrokken zorgprofessionals.

Met de diabetes-, long- en oncologieverpleegkundigen evalueert V&VN momenteel wat de successen, kansen en belemmeringen zijn die de wettelijke bevoegdheid met zich meebrengt en hoe dit proces in de praktijk waar nodig verbeterd kan worden. Op dit moment is het onduidelijk of ook voorschrijfbevoegdheid voor gespecialiseerde verpleegkundigen binnen de MDL mogelijk is.

Het verkrijgen van die voorschrijfbevoegdheid heeft nog een lange weg te gaan, dus op korte termijn zijn hierin geen wijzigingen te verwachten. Blijven we als dokters, verpleegkundig specialisten en verpleegkundigen binnen de MDL dan veroordeeld tot kunstgrepen en moet elke organisatie zelf steeds opnieuw weer het wiel uitvinden? Of is er toch ergens een gemeenschappelijke tussenoplossing mogelijk die soelaas biedt totdat de voorschrijfbevoegdheid wettelijk geregeld is?

Wordt vervolgd.

Carina Verstraete, verpleegkundig specialist MDL UMC Utrecht en vice-voorzitter bestuur V&VN MDL



*<https://www.bigregister.nl/registratie/nederlands-diploma-registreren/rechten-en-plichten/voorschrijfbevoegdheid-verpleegkundigen>

Geneesmiddelentekorten: een veelkoppig monster

Het geneesmiddelentekort in Nederland is volgens experts nog nooit zo schrijnend geweest. In 2023 bereikte het aantal geregistreerde tekorten volgens de beroeps- en branchevereniging voor apothekers KNMP een recordhoogte van 2292. In 2022 was dat nog 1514. En de verwachting is dat het tekort zich nog enkele jaren doorzet. Wat zijn de oorzaken, wat betekent dit voor de zorg, wat zijn de risico's van import en wie is aan zet? "We hebben al jaren gewaarschuwd dat er tekorten aankomen."

De frustratie bij Jan-Dietert Brugma, directeur en apotheker bij Erasmus MC, zit hoog. "Er werken nu fulltime vijf tot zes man bij mij in de apotheek om de tekorten op te lossen, denk voor wat betreft de MDL bijvoorbeeld aan (dreigende) tekorten van antibiotica, prednison, prednisolon, methotrexaat en adalimumab (vooral Hyrimoz)."

Voor apothekers betekent dit onder meer intensief overleg met artsen en een naarstige zoektocht naar alternatieven, bijvoorbeeld door import, met alle kwaliteits- en veiligheidsrisico's, dilemma's en problemen van dien. Voor patiënten betekent dit in het beste geval terugkerende bezoeken aan de apotheek en als het tegenzit het gebruik van alternatieve medicijnen met soms andere werkzame stoffen of sterkte (17 procent volgens de website voor alle medicijntekorten, KNMP Farmanco, red.). In het slechtste geval is het medicijn noch een alternatief voorhanden (1 procent).

"Echt zorgelijk", vindt Brugma. Naast zijn werk als apotheker is hij bestuurslid van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (NVZA) en portefeuillehouder geneesmiddelenmanagement. Vanuit die positie houdt hij zich ook intensief met de kwestie bezig. "Het raakt mij, zoals je merkt", zegt hij tijdens zijn betoog over de noodzakelijke maatregelen die er volgens hem genomen moeten worden. Ook Mariëlle Manders, adviserend apotheker van zorg-

verzekeraar CZ ziet de medicijntekorten als 'een serieus probleem'. "Door ons aan te sluiten bij landelijke werkgroepen zoals Meldpunt Geneesmiddelentekorten en -defecten en de Taakgroep Gezonde Nederlandse Geneesmiddelenmarkt proberen we als stakeholders gezamenlijk boven tafel te krijgen: wat is precies de oorzaak en wat kunnen we doen? Maar zoals mijn collega bij Menzis, Henk Eleveld, laatst zei: 'het is een veelkoppig monster'. Ik denk dat we dat met z'n allen wel kunnen beamen."

Oorzaken medicijntekorten

Beide apothekers noemen als eerste oorzaak van de medicijntekorten de groeiende afhankelijkheid van landen als China. De verschuiving van de productie van farmaceutische bedrijven naar dit land versnelde vanaf de late jaren '90. China bood de farmaceutische sector onder meer lagere arbeids- en productiekosten, een goede toegang tot noodzakelijke grondstoffen en een aantrekkelijk vestigingsbeleid. Brugma: "China heeft ooit gezegd 'we willen de grondstofschaar van de wereld zijn voor farmaceutische producten'. Op het moment dat zij volledig monopolie hebben op bepaalde geneesmiddelen weten we ook dat zij geneigd zijn vervolgens de prijzen op te schroeven. Dat gebeurt nu voor een deel. Maar bovenal zorgt de uittocht van de farmaceutische industrie naar China voor langere transportketens en wereldwijde distributieproblemen als er ergens een kink in de kabel komt, bijvoorbeeld door

grondstofstekorten, productie- of kwaliteitsproblemen (39 procent volgens KNMP Farmanco)."

Manders herkent het verhaal van haar collega: "De afhankelijkheid van China en ook van India is heel groot geworden. Als bijvoorbeeld China knijpt aan de aanbodkant, zitten we hier in de problemen. En er hoeft maar iets te gebeuren in de logistieke keten – denk aan Covid, de blokkade in het Suezkanaal zoals in 2021 of de huidige problemen met de Houthi's in de Rode Zee en we merken er hier de gevolgen van."



Jan-Dietert Brugma

Maar er zijn meer oorzaken, vertelt Brugma in een artikel in de Medisch Specialist, zoals centralisering van geneesmiddelen – voor paracetamol zijn er bijvoorbeeld nog maar vier fabrieken wereldwijd – en de distributietechnologie, waardoor er – wat de goedkopere medicijnen betreft – weinig meer in voorraad wordt gehouden. Een blinde vlek? Brugma: “We hebben al jaren gewaarschuwd dat er tekorten aankomen. Het meest zure voorbeeld vind ik toch wel toen Organon, het meest innovatieve Nederlandse bedrijf in de gezondheidszorg in Nederland, in 2007 werd verkocht aan het Amerikaanse Schering-Plough, terwijl we allemaal wisten dat het helemaal leeggeplukt ging worden. Hetzelfde is gebeurd met andere Nederlandse farmaceutische bedrijven.”

Preferentiebeleid

Naast de genoemde oorzaken in het buitenland, ligt het beleid in Nederland onder vuur. Vooral het huidige preferentiebeleid – waarin zorgverzekeraars tussen geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof een keuze maken en alleen het geneesmiddel vergoeden dat zij als voorkeur aanwijzen – is punt van discussie. Dit beleid heeft wel-

iswaar bijgedragen aan het beheersen van zorgkosten, beamen beide apothekers, maar zorgt er volgens de NVZA nu mede voor dat de tekorten in Nederland oplopen. Brugma: “Ik was in 2022 op een congres in Lissabon waar de tekorten werden besproken. Engelse onderzoekers die zich bezighielden met de kwestie en ieder land onder de loep namen, zeiden toen over Nederland: ‘The Dutch people generate their own shortages’. Daarmee doelden ze op het preferentiebeleid. Ik denk dat het preferentiebeleid echt wel een functie heeft, maar dat het is doorgeschoten en anders ingericht moet worden. De bijwerkingen zijn nu ernstiger dan de kwaal. Nu kiezen bijvoorbeeld de drie grote zorgverzekeraars, CZ, VGZ en Zilveren Kruis, bij verschillende geneesmiddelen met dezelfde werking hetzelfde product, waardoor 75 procent van de markt bij één leverancier wordt ingekocht. Als daar een kink in de kabel komt, heb je nog maar weinig bewegingsruimte om dat op te vangen. Het risico van het preferentiebeleid is namelijk dat de overige leveranciers – dit geldt vooral voor de onderkant van de markt – zich terugtrekken van de Nederlandse markt, omdat het voor hen niet meer rendabel is. Want naast het preferentiebeleid zijn we in Nederland ook niet bereid om soms iets meer te betalen. Van die 2.200 tekorten die wij hebben in onze apotheek, zijn er namelijk zo’n 700 wel beschikbaar in België of Duitsland, maar niet in Nederland omdat de prijs hier waarschijnlijk te laag is. Een deel wordt veroorzaakt door de Wet geneesmiddelenprijzen (Wgp), die een drukkend effect heeft op de prijzen, maar het andere deel komt door het preferentiebeleid.”

Generieke geneesmiddelen

In een recent artikel op de website van NOS (29 mei jl.) bevestigt de voorzitter van Bogin, de belangenorganisatie van fabrikanten van biosimilars en generieke geneesmiddelen, dat de aanwezigheid op de Nederlandse markt ‘steeds meer een bedrijfsmatig risico is’. Hij wijst daarbij naar het voorkeursbeleid van zorgverzekeraars als een belangrijke factor. Cijfers van Bogin laten zien dat deze markt sinds 2015 is

gehalveerd. Zorgverzekeraars Nederland bestrijdt in een reactie in hetzelfde artikel dat het voorkeursbeleid medijntekorten veroorzaakt. De woordvoerder van de belangenorganisatie wijst op andere oorzaken, zoals wereldwijde grondstof- en transportproblemen. Mariëlle Manders: “Ik heb het idee dat er in Nederland vooral aandacht is voor het preferentiebeleid, terwijl een belangrijke oorzaak van het geneesmiddelen tekort ligt in onze afhankelijkheid van China en India. Deze oorzaak is echter veel moeilijker op te lossen en ligt bovendien buiten de invloedssfeer van de zorgverzekeraars. Met het preferentiebeleid zijn we echt het allerlaatste schakeltje voordat het geneesmiddel bij de patiënt belandt. Dat neemt niet weg dat daar waar het preferentiebeleid eventueel invloed heeft op de tekorten, we echt wel bereid zijn om ernaar te kijken. Zorgverzekeraars Nederland heeft bijvoorbeeld aangegeven dat we vanaf 2025 niet meer allemaal tegelijk gaan inkopen, maar om en om per jaar. CZ heeft in de afgelopen periode bovendien zijn boetebeleid – gecontracteerde fabrikanten moeten beschikbaarheid garanderen op straffe van een boete – aangepast voor geneesmiddelen waar weinig omzet is aan de onderkant van de markt. Fabrikanten gaven aan dat de boete hen meer kostte dan dat het product aan omzet genereert en dreigden van de Nederlandse markt te verdwijnen. Deze signalen heeft CZ dus serieus genomen.”

Boetesystemen

Jan-Dietert Brugma vindt de voorgenomen maatregelen van de zorgverzekeraars niet ver genoeg gaan. Hij pleit er onder meer voor dat elke zorgverzekeraar om de twee jaar antagoneerend inkoopt, zodat de zorgverzekeraars hun inkoopstrategieën op een zodanige wijze coördineren dat zij elkaar afwisselen in hun verkoopcyclus. Hij ziet dat deze strategie in het Verenigd Koninkrijk werkt. Voor de onderkant van de markt pleit hij voor een ander systeem dat zowel prijsdrukkend werkt als meer spelers op de markt houdt. Maar ook de boetesystemen in Nederland zijn voor hem op dit moment een doorn in het oog. Brugma: “Naast het



Mariëlle Manders

preferentiebeleid zijn de boetesystemen in Nederland funest voor de farmaceutische producten die laag zijn geprijsd. Want naast het door Mariëlle genoemde boetesysteem van zorgverzekeraars kent ook het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) een boetesysteem: als je als fabrikant vergeet te melden dat je een tekort verwacht, kun je een boete krijgen van maximaal 800.000 euro. Het probleem is nu dat de meldingen het CBG om de oren vliegen, waardoor dit orgaan nu geen betrouwbare bron meer is waarop je kunt sturen en mitigerende maatregelen kunt nemen. Ook hiermee loopt het systeem dus vast. Kortom, er zitten allerlei *checks & balances* in het Nederlandse zorgsysteem die op zich goed bedoeld zijn, maar nu totaal verkeerd uitpakken en juist een versterkend effect hebben op het tekort.”

Nieuwe fabrieken

Intussen zit de politiek niet stil. Zo lanceerde het Europees parlement in november 2020 een strategie om onder meer de productie van geneesmiddelen in Europa te stimuleren. Binnen Europa worden er in Hongarije, Duitsland en Oostenrijk inmiddels weer nieuwe fabrieken door Teva Pharmaceutical, Sandoz, Hospira en Centrafarm gebouwd voor de productie van geneesmiddelen, weet Brugma. “Zodat je niet meteen met de rug tegen de muur staat als er bijvoorbeeld een tanker dwarsligt in het Suezkanaal. Of dat je last hebt van de prijsconcurrentie met de Verenigde Staten – denk aan het middel Hyrimoz.”

Ook Nederland zet stappen. Zo schreef toenmalig minister van VWS, Ernst Kuipers, in maart 2022 een brief aan de Tweede Kamer met een uitgebreide lijst met mitigerende maatregelen om het geneesmiddelentekort aan te pakken, zoals een opslagpercentage op geneesmiddelen met een lage omzet en stimuleringsmaatregelen voor bedrijven om voldoende voorraden aan te houden. Brugma: “Die set maatregelen is de basis waarop wij nu sturen.” Bovendien gedooft de Inspectie Gezondheid en Jeugd (IGJ), sinds de coronapandemie, de spreiding van

geneesmiddelen waaraan een tekort is. Dit betekent dat ziekenhuizen onderling medicijnen mogen delen.

Import van medicijnen

Daarnaast werken de apothekers zich een slag in de rondte om alternatieven voor tekorten te vinden. Als er bij een (dreigend) tekort geen alternatief geneesmiddel op de Nederlandse markt aanwezig is, komt de import van medicijnen in het vizier (nu 7 procent volgens KNMP Farmanco). Hoe waarborgen de apothekers de kwaliteit en veiligheid van medicijnen die uit het buitenland worden gehaald? Wat zijn de specifieke uitdagingen en risico's van import en hoe kan het beter? Brugma: “Wij controleren geneesmiddelen op basis van de Z-index, een database van in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, compleet met alle interacties en contra-indicaties. Je kunt het geïmporteerde geneesmiddel koppelen aan een geneesmiddel met dezelfde werkzame stoffen uit dit referentiesysteem. Lastig wordt het als het net wat andere werkzame stoffen heeft of als de samenstelling net wat anders is, waardoor je bijwerkingen, allergieën of intoleranties op die samenstelling minder goed kunt controleren. Het kan ook voorkomen dat de werkzame stof überhaupt niet meer in Nederland is geregistreerd, denk aan bijvoorbeeld een product als hydralazine dat in 2021 van de markt is gehaald. Je moet het dan handmatig controleren, wat foutgevoelig is. Over het algemeen kun je stellen dat geïmporteerde producten een risico zijn voor de medicatieveiligheid. Ik zie dan vooral risico's op patiëntniveau. Voor nep-medicijnen ben ik niet zo bang. In Europa kennen we daarvoor het controlesysteem *Falsified Medicines Directive* (FMD). Voor medicijnen van buiten Europa moet je strenger zijn.”

De import van medicijnen heeft meer nadelen. “Het is een administratieve rompslomp van jewelste”, zegt Brugma. Daarin kan volgens de beide apothekers nog een hoop worden verbeterd. Mariëlle Manders: “Nu moet de IGJ toestemming geven of er

“Er hoeft maar iets te gebeuren in de logistieke keten en we merken hier de gevolgen”

geïmporteerd mag worden. Daarna moet de verzekeraar een toets doen of het voldoet aan de vergoedingsvoorwaarden. Het zou goed zijn als daarin meer stroomlijning zou komen, zodat je niet bij elke zorgverzekeraar opnieuw een vergoedingsaanvraag hoeft te doen.”

Zij vervolgt: “Op dit moment is er een productgroep Tijdelijke Toestemming (TT) voor geneesmiddelen zonder handelsvergunning die het IGJ tijdelijk heeft toegelaten op de markt. Dit, om dringende tekorten op te vangen en controle te faciliteren.” Brugma: “Het voordeel daarvan kan ook zijn dat als één partij het importeert, deze het direct in de Z-index zet, waardoor het makkelijker wordt vergoed door de zorgverzekeraars en er ook direct medicatiebewaking op mogelijk is.”

Behandelrichtlijnen aanpassen

Er gebeurt meer om de tijdelijke tekorten op te lossen. Brugma: “Op het moment dat er een absoluut landelijk tekort is van een geneesmiddel, kan het LCG samen met de betreffende wetenschappelijke vereniging om de tafel gaan zitten om te kijken of de behandelrichtlijnen aangepast kunnen worden. Want bij een dreigend tekort kun je twee dingen doen: of je verhoogt het aanbod door import of je verlaagt de vraag als import niet mogelijk is. In dat laatste geval kunnen wellicht de behandelrichtlijnen worden aangepast. De vraag is dan: kunnen we bepaalde patiëntengroepen op een andere manier behandelen waarbij we hetzelfde resultaat bewerkstelligen, maar waarbij we tegelijkertijd de meest kwetsbare groepen beschermen? Dat heeft heel goed gewerkt tijdens Covid. Voor ernstig zieke Covidpatiënten werd aanvankelijk tocilizumab gebruikt. Voor reumapatiënten dreigde toen een tekort. We hebben dit ondervangen door een alternatief met een vergelijkbare werking, sarilumab, aan de Covidpatiënten

te geven. We doen nu hetzelfde via de werkgroep Team Acute Tekorten Geneesmiddelen (ATG), dat vrij succesvol is.”

Binnen de NVMDL is van een aanpassing van behandelrichtlijnen overigens nog geen sprake geweest, maar Brugma sluit niet uit dat dit kan gebeuren.

Ook artsen kunnen hun steentje bijdragen, vindt Brugma. “MDL-artsen kunnen op verschillende manieren helpen om geneesmiddelen beschikbaar te houden. De eerste is: zorg ervoor dat als je een tekort hebt, je dat altijd meteen afstemt met je apotheker. Want soms weet je dat als MDL-arts eerder dan je apotheker. Als dat op tijd gebeurt, kan de apotheker daarop nog actie ondernemen, bijvoorbeeld door distributie via het LCG. Soms weten artsen het al een week voordat ze ons informeren, en dan kun je als apotheker niet zo veel meer doen. Het tweede is dat de apotheker per maand verstrekt in plaats van per drie maanden. Soms kun je daarmee een tijdelijk tekort overbruggen. “Het is dan belangrijk dat artsen hun pati-

enten hierover goed informeren.” Het derde is: informeer patiënten over tekorten in die zin dat ze niet moeten gaan hamsteren, want dat genereert tekorten en moet je dus zien te voorkomen. Dus begrijp hoe het proces van de tekorten werkt.”

Toekomstbeeld

Beide apothekers denken dat de tekorten nog wel zo’n jaar of vier aanhouden, en nog zullen toenemen. Brugma: “Er worden in Europa nu allerlei maatregelen getroffen op het gebied van grondstofvoorraden en productie, maar daarvan verwachten we pas over drie tot vier jaar de eerste effecten. De tekorten hebben overigens vooral betrekking op de wat goedkopere geneesmiddelen, vanwege onder meer hun lagere omzet en winstmarges. De dure geneesmiddelen behoren tot een ander dossier, en hebben een andere problematiek, zoals het prijsbeleid en de balans tussen kosten en effectiviteit (PASKWIL-criteria).” Mariëlle Manders: “Het zou zomaar kunnen dat jouw inschatting klopt, Jan-Dietert. De fabrieken

voor grondstofproductie schieten echt niet als paddenstoelen uit de grond, want het is een langdurig proces. Denk alleen al aan de milieuprocedures.”

Overigens zien beide apothekers de volgende bui alweer hangen. Jan-Dietert Brugma: “Ik maak mij veel zorgen over de Europese PFAS-wetgeving, die er binnen twee tot drie jaar aankomt. Wat veel mensen niet weten, is dat deze PFAS (per- en polyfluoroalkylstoffen) in een significante hoeveelheid geneesmiddelen zit en dat het voor de productie van sommige medicijnen ook nodig is om de opname te versnellen. Als die wet wordt aangenomen, krijgen we er zo weer zo’n 700 tot 1200 tekorten bij.” Mariëlle Manders: “PFAS wordt inderdaad de nieuwe norm die wordt toegevoegd. Ook hier voorzie ik wederom problemen voor de toekomst.”

In de tussentijd wordt er door veel partijen aan heel wat knoppen gedraaid, ook in Nederland. Brugma: “Op allerlei manieren kunnen we mitigeren, denk aan het stimuleren van productie, maar ook sturen op voorraadbeheer, prijsbeleid, strategische afspraken, et cetera.” Mariëlle Manders: “Het is een multifactorieel en zeer complex probleem. Als je aan het ene rad draait, heb je zo weer problemen ergens anders. Daarom is het belangrijk dat we met z’n allen het geheel in de gaten blijven houden en ons niet focussen op één specifieke maatregel. Apothekers, artsen, zorgverzekeraars en beleidsmakers zijn nu in ieder geval op landelijk niveau met elkaar in gesprek. Vervolgens moeten we open communiceren en stappen zetten met elkaar.” Jan-Dietert Brugma: “Het is inderdaad belangrijk dat we nu op centraal niveau samenwerken. Daarom is het LCG ook zo’n belangrijke speler voor de specialistische geneesmiddelen. Wel denk ik dat de belangen van zorgverzekeraars, artsen en apothekers meer in lijn moeten komen, zodat we sneller slagen kunnen maken en veranderingen kunnen doorvoeren. Maar om dat voor elkaar te boksen moet er, zoals we dat in Rotterdam zeggen, veel water door de Maas.”

Onderscheid tekorten

Als het gaat om tekorten, maakt het ministerie van VWS een onderscheid tussen:

- *Tijdelijke tekorten*: een geneesmiddel of medisch hulpmiddel is tijdelijk niet leverbaar vanwege uiteenlopende oorzaken, bijvoorbeeld een uitgevallen productielijn of tijdelijke of structurele knelpunten in de distributieketen.
- *Verschraling van het aanbod*: bepaalde (sterktes van) geneesmiddelen of medische hulpmiddelen verdwijnen definitief van de Nederlandse markt, met als gevolg dat bepaalde producten nog maar door een of enkele leveranciers worden aangeboden.

Meldpunt

De tijdelijke tekorten worden op verschillende manieren bijgehouden, onder meer door het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten van de overheid. Het Meldpunt publiceert elk jaar een overzicht van de ontvangen meldingen van verwachte leveringsproblemen van het afgelopen jaar. Handelsvergunninghouders – farmaceutische bedrijven die een geneesmiddel op de markt mogen brengen – zijn sinds 2017 verplicht om bij het Meldpunt verwachte leveringsonderbrekingen te melden.

Farmanco

De website Farmanco van apothekerskoepel Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) houdt de daadwerkelijke tekorten in de apotheek bij, en geeft daarmee een aanvulling op de informatie van het Meldpunt.

Bron: Rijksoverheid <https://zoek.officiëlebezoekingen.nl/kst-29477-806.html>

Advertentie

Duurzaam voorschrijven van protonpompremmers

Achteraf gezien waren deze antwoorden te verwachten: ‘Nee.’ ‘Weet ik niet.’ En: ‘Als je echt impact wilt maken, dan zou ik energie steken in het reduceren van het voorschrijven van dit medicijn.’ Dit waren de antwoorden van een van onze ziekenhuisapothekers op de vraag of ze weten welke protonpompremmer (*proton pump inhibitor*, PPI) het minst negatieve effect heeft op het milieu. Eigenlijk heel logisch, want ongetwijfeld zal de ene PPI net een andere milieu-impact hebben dan de andere. Echter, zal het en masse voorschrijven van de meest duurzame PPI bij lange na niet hetzelfde effect behalen als het en masse terugdringen van het PPI-gebruik. *Reduce* is ook hier het codewoord! De meest duurzame zorg blijft immers het niet leveren van onnodige zorg.

De PPI's pantoprazol (1,3 miljoen gebruikers) en omeprazol (1,2 miljoen gebruikers) staan op plek twee en drie van de meest gebruikte geneesmiddelen in 2023 [1]. Een kleine 3 miljoen Nederlanders gebruikt PPI's. Indrukwekkend is dat meer dan 87 procent van de chronische PPI-gebruikers hier geen indicatie voor heeft [2]: 2,4 miljoen Nederlanders gebruiken chronisch een PPI zonder indicatie [1,2]. Hier ligt voor ons dus echt een kans om verschil te gaan maken. Gegevens over de impact van PPI's op het milieu komen uit een Britse studie. Deze rapporteert 0,129021 kg CO₂-uitstoot per orale PPI-dosis [3]. 2,4 miljoen mensen, 365 dagen per jaar, 0,129021 kg CO₂ per gift, betekent een mogelijke besparing van 89.113 ton CO₂-uitstoot per jaar. Dit is gelijk aan meer dan zestien rondjes rond de aarde rijden in de gemiddelde auto en per ton CO₂ smelt 3 kuub poolijs [4]! Naast de impact op het klimaat, resulteert overbodig PPI-gebruik ook in onnodige kosten voor de maatschap-

pij. Per jaar betalen zorgverzekeraars 63 miljoen euro voor chronische pantoprazol-gebruikers. Daarnaast betalen patiënten voor PPI's nog eens 15,6 miljoen euro uit eigen zak [1]. Wat zijn ook alweer de afspraken over het starten van een PPI bij maagklachten? Volgens de NHG-standaard is het beleid

bij een eerste episode van maagklachten als volgt: begin met niet-medicamenteuze adviezen; mijd voedingsmiddelen die klachten geven, en indien van toepassing, stop met roken en start met afvallen. Bespreek ook psychosociale problemen en slaap met het hoofdeinde iets omhoog bij nachtelijke klachten. Bij onvoldoende effect van

Harde indicaties voor TIJDELIJK PPI-gebruik [6,8]	
Maagklachten, oesofagitis graad A/B PPI pas toepassen wanneer niet-medicamenteuze adviezen, antacida, en H ₂ -antagonisten niet helpen. Probeer elke stap 2-4 weken.	Omeprazol 20 mg; of Pantoprazol 40 mg
Eradicatiebehandeling bij positieve H.pylori-test Esomeprazol schema van 5 weken.	Esomeprazol: Week 1: 2x daags 20 mg Week 2-5: 1x daags 20 mg
Niet-selectieve NSAIDs¹ (exclusief trombocytenaggregatieremmers) Bij gebruik van niet-selectieve NSAIDs; én 1. Bij leeftijd 70+; of 2. Bij peptisch ulcus in de voorgeschiedenis; of 3. Bij ten minste twee van de volgende risicofactoren: a. Leeftijd 60-70 b. Ernstige reumatoïde artritis, hartfalen, of diabetes c. Hoge dosering NSAID (> 1 DDD) d. Comedicatie ³	Omeprazol 20 mg; of Pantoprazol 20 mg
COX-2 selectieve NSAID² (inclusief trombocytenaggregatieremmers) Bij gebruik van COX-2 selectieve NSAIDs; én 1. Leeftijd 80+; of 2. Leeftijd 70-80 én comedatie ³ ; of 3. Leeftijd 60-70 én ulcus pepticum in de voorgeschiedenis	
Overige risicogroep Aanwezigheid van comedatie ³ én meerdere risicofactoren ⁴	

¹ Niet-selectieve NSAIDs zijn de 'klassieke' NSAIDs zoals naproxen, ibuprofen, etc.
² Selectieve NSAIDs zijn -coxibs zoals celecoxib en trombocytenaggregatieremmers zoals salicylzuur en carbasalaatcalcium.
³ Comedicatie: vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, P2Y12-remmer, salicylzuurderivaat, systemisch glucocorticoid, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon, of spironolacton.
⁴ Risicofactoren: ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, ernstige artritis, ernstig hartfalen, of ernstig diabetes.
Afkortingen: PPI protonpompremmer, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug, DDD defined daily dose, COX cyclo-oxygenase

Advertentie

Harde indicaties voor CHRONISCH PPI-gebruik [5,6]	Startdosering
Oesofagitis graad C of D	(Es)omeprazol 20 mg of Pantoprazol 40 mg
Barrett oesofagus	(Es)omeprazol 40 mg of Pantoprazol 40 mg
Zollinger-Ellisonsyndroom	Esomeprazol 2x per dag 40 mg of Omeprazol 1x per dag 60mg of Pantoprazol 1x per dag 80mg

niet-medicamenteuze interventies, dient allereerst het staken van een eventuele NSAID overwogen te worden. Daarna pas komt het medicamenteuze stappenplan aan bod. Bij dit stappenplan geldt: streef naar de laagste stap, overweeg zo nodig gebruik, en spreek een afbouw/stopmoment af [5]. De eerste stap is een antacidum zoals algeldraat/magnesiumhydroxide (Antagel), welke maagzuur neutraliseert. Bij onvoldoende effect kan worden geswitcht naar een histamine-2 (H₂) receptorantagonist zoals cimetidine, welke de H₂-receptoren in de maag reversibel blokkeren. Hiermee wordt voornamelijk de basale (nachtelijke) maagzuursecretie geremd. De laatste stap is switchen naar een PPI, welke irreversibel de protonpomp remt. Hiermee wordt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie aanzienlijk geremd [6]. Door de sterke en irreversibele remming van een PPI, wordt de pH van de maag verhoogd tot boven de 4, een onnatuurlijk niveau waaronder de bescherming tegen infecties, en opname van diverse voedingsstoffen en geneesmiddelen

lijdt. Chronisch PPI-gebruik verhoogt dan ook de risico's op onder andere maag-darm-infecties, vitamine B12-deficiëntie en hypomagnesiëmie. Daarom is het van belang PPI-gebruik te monitoren, en minstens één keer per jaar een afbouw- of stoppoging te ondernemen [5, 7]. Dat hier winst te behalen valt blijkt wel uit het feit dat van alle medicatiegebruikers voor maagklachten 99 procent een PPI gebruikt [7]. Het stappenplan op pagina 157 blijkt in de dagelijkse praktijk dus onvoldoende opgevolgd te worden.

Uiteraard zijn er ook andere indicaties voor het tijdelijk of chronisch gebruik van PPI's. Deze staan in de tabellen op pagina 157 en 159 vermeld. Graag ook uw aandacht voor de aanbevolen dosis van het desbetreffende PPI. Onze ervaring is dat deze in de praktijk vaak hoger wordt voorgeschreven. Dames en heren, het moge duidelijk zijn dat het gebruik van PPI's in ons land te hoog is en vooral in de meeste gevallen onnodig. Hier ligt een taak voor ons als MDL-artsen om het gebruik van dit medicijn terug

te brengen. Als we ons met elkaar meer houden aan de bovengenoemde adviezen, dan lijkt dit ons geen ingewikkelde opgave. U zou kunnen beginnen met het screenen van de patiënten die uw polikliniek bezoeken. Stel uzelf bij elke patiënt de vraag of er daadwerkelijk een goede indicatie is waarvoor de PPI destijds is gestart, of die indicatie nog steeds aanwezig is (het zal niet de eerste patiënt zijn bij wie de PPI vergeten wordt te staken terwijl de NSAID allang gestopt is) en of dosisreductie mogelijk is. Ter illustratie een snelle en grove rekensom: in Nederland werken 658 MDL artsen (inclusief parttimers). Stel dat zij gemiddeld 15 patiënten per week op de polikliniek zien waarvan 15 procent een PPI gebruikt, hiervan 87 procent geen goede PPI-indicatie heeft, en het ons lukt om (samen met voorschrijver) bij 50 procent hiervan de PPI af te bouwen, dan zouden wij per week bij een kleine 700 patiënten de PPI kunnen stoppen. Wat zal de planeet blij met ons zijn...

Femme Dirksmeier-Harinck, MDL-arts
Franciscus Gasthuis & Vlietland
Nikki Werkman, apotheker en epidemioloog
Franciscus Gasthuis & Vlietland

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 3-2024 (p. 185 e.v.) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



Femme Dirksmeier-Harinck

Aanbevelingen

1. Stop je een NSAID of bloedverdunner? Check of PPI ook gestopt kan worden.
2. Sta op de medicatielijst van een patiënt een PPI? Ga na of er wel een indicatie is.
3. Wil je een PPI voorschrijven? Ga na of er wel een indicatie is.
4. Start je een PPI? Spreek een stop-/afbouwmoment af na 4 weken.
5. Onderneem als voorschrijver ten minste één keer per jaar een afbouw-/stoppoging.

Aantal spontane meldingen bijwerkingen binnen 10 jaar tijd met 70 procent gedaald

Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en gezondheidsproducten, zoals voedingssupplementen en kenniscentrum voor geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap. Het centrum benadrukt het grote belang om vermoedens van bijwerkingen te melden. Hoe meer meldingen, hoe completer de informatie en hoe sneller Lareb nieuwe kennis over bijwerkingen ontdekt. Helaas is er al jaren een dalende trend in het aantal spontane meldingen door zorgverleners. In 2023 bedroeg het aantal meldingen 1200. In 2015 waren dat er nog 3800. Dat is een afname van 70 procent. Deze trend is zorgelijk omdat de klinische observaties van vermoedens van bijwerkingen cruciaal zijn in de detectie van nieuwe bijwerkingen.

Meldsysteem

Het meldsysteem is de hoeksteen voor de detectie van veiligheidsrisico's in de post-marketingfase. Ondanks uitgebreide onderzoeken voor registratie komen sommige bijwerkingen pas aan het licht wanneer veel verschillende mensen het geneesmiddel gebruiken. En soms ontstaan bijwerkingen pas na een langere tijd of in combinatie met andere geneesmiddelen of aandoeningen. Analyse van meldingen van vermoedens van bijwerkingen kunnen leiden tot signalen over nieuwe (aspecten van) bijwerkingen. Zo is bijvoorbeeld gebleken dat bij gebruik van mesalazine door kristallisatie mogelijk nierstenen ontstaan of overgevoeligheid voor zonlicht (fotosensitiviteit).

Wij informeren het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) over signaleringen. Het CBG kan besluiten tot maatregelen en/of het signaal inbrengen in het Europese netwerk. Dat kan, zoals in deze twee voorbeelden, leiden tot aanpassing van de SmPC en bijsluiter.

Wat melden?

Alle vermoedens van zowel onbekende als bekende bijwerkingen kunnen worden

gemeld. Dat geeft ons meer informatie over deze bijwerkingen, zoals hoe ernstig ze zijn, hoe lang ze duren en hoeveel impact ze hebben op het dagelijks leven van patiënten. Ook bijwerkingen - inclusief verminderde werkzaamheid - na substitutie, en vermoedens van bijwerkingen van gezondheidsproducten, zoals vitamines, voedingssupplementen, kruidenmiddelen of afslankproducten zijn welkom.

We krijgen vaak de begrijpelijke vraag: maar moet je dan elke bijwerking melden? Nee, dat is uiteraard ondoenlijk, maar wel als het ernstig of bijzonder is. Meld het in ieder geval als je denkt: dit zou een collega ook moeten weten.

Bijwerkingmonitor

Met de Bijwerkingmonitor doen we vragenlijstonderzoek bij twaalf chronische aandoeningen, waaronder colitis ulcerosa. Doel is meer inzicht in de frequentie, het beloop, de impact voor de patiënt en behandeling van bijwerkingen. Er is veel behoefte aan deze informatie. Zo wordt de informatie over het beloop van bijwerkingen van methotrexaat vaak geraadpleegd op onze website. Misselijkheid, overgeven, diarree en vermoeidheid van methotrexaat komen na



**BIJWERKINGENCENTRUM
LAREB DOET OPROEP
AAN ZORGVERLENERS**

elke inname of injectie terug. De klachten ontstaan meestal enkele uren na inname of injectie. De meeste klachten zijn kort na toediening het ergst en worden in de loop van de week minder.

Moeders van Morgen

Moeders van Morgen Lareb is ons kenniscentrum op het gebied van geneesmiddelen bij een kinderwens, de zwangerschap en tijdens de borstvoeding. Het doel is de farmacotherapie rondom de zwangerschap te optimaliseren. Met informatie over de veiligheid van geneesmiddelen rondom de zwangerschap ondersteunen wij zorgverleners, mannen en vrouwen bij het kiezen van de optimale behandeling. Goede, betrouwbare informatie zorgt ervoor dat vrouwen minder ongerust zijn over medicatiegebruik in gevallen waar medicatie gebruikt moet worden. Ook kan het leiden tot minder vermijdbare aangeboren afwijkingen of beperking van het aantal zwangerschappen die afgebroken worden omdat het kind (kans op) ernstige afwijkingen heeft.

In de online kennisbank op onze website is veel informatie over geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap te vinden. Voor zorgverleners die het antwoord op hun vraag hier niet kunnen vinden, is er een dagelijkse telefoondienst voor informatie en overleg.

Moeders van Morgen Lareb doet ook onderzoek. Alle zwangere vrouwen kunnen aan dit vragenlijstonderzoek meedoen, ook wanneer ze geen geneesmiddelen gebruiken. Zo leren we meer over de veiligheid van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en kunnen we het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap steeds beter begeleiden.

Kennisbanken

Naast de kennisbank van Moeders van Morgen zijn er ook kennisbanken over bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins. Deze zijn via onze website gratis toegankelijk voor zorgverleners, patiënten en het algemene publiek.

In de kennisbank over geneesmiddelen is verdiepende informatie te vinden over bijwerkingen, zoals de aard (specifiekere beschrijving, nieuwe bijwerking), het mechanisme, de frequentie, het beloop, de behandeling, de belasting of impact, risicofactoren, preventieve maatregelen en het optreden van bijwerkingen in specifieke groepen. De eerder genoemde informatie over het beloop van bijwerkingen van methotrexaat is hier een goed voorbeeld van.

De coronapandemie heeft het belang van betrouwbare en begrijpelijke informatie-

Meer informatie

Melden en Kennisbanken: www.lareb.nl

Meer info Bijwerkingmonitor: www.bijwerkingmonitor.nl

Informatieservice Moeders van Morgen: kenniscentrum@moedersvanmorgen.nl
of 073 64 69 700

Meer informatie onderzoek Moeders van morgen: www.moedersvanmorgen.nl

Kennispagina methotrexaat: www.lareb.nl/geneesmiddel-kennis-pagina/Bijwerkingen-na-elke-toediening-van-methotrexaat

voorziening op het gebied van vaccins versterkt. Onze kennisbank over vaccins bevat begrijpelijke informatie over bijwerkingen en vermeende bijwerkingen van vaccins.

Innovatie

Kennis over bijwerkingen is belangrijk bij het afwegen van het gebruik van geneesmiddelen. Het is ook van belang ze tijdig te herkennen en ernstige gevolgen ervan te voorkomen. Soms kan bij klachten het weten

dat het een bijwerking is, ook ongerustheid wegnemen. Toch blijft veel kennis over bijwerkingen te lang onder de radar. Het moet sneller en beter.

Als bijzonder hoogleraar innovatie van farmacovigilantie aan het LUMC/Universiteit Leiden ga ik mij richten op het toepassen van nieuwe methoden en het gebruik van meer informatiebronnen, zoals ziekenhuisdata en ervaringen van patiënten.



Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, á des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien.

[Dokters dienen geneesmiddelen toe waarvan ze weinig weten, voor ziektes waarvan ze nog minder weten, om ziekten te genezen waarvan ze niets weten.]

Voltaire (1694-1778)

Oh ja, de patiënt centraal

De Big Pharma CEO's in Chicago en New York hadden vannacht weer slecht geslapen. Die vermaledijde Hollanders kunnen onze innovatieve, levensreddende kwaliteitsmedicatie niet betalen dan alleen met hun Dure Geneesmiddelenbeleid en Sluisprocedures. Mwah, dan moet toch die prijs dalen voor die poor bastards in dat verarmde land. Morgenochtend maar even kijken waar dat Holland ligt, dan geven we Sales de opdracht.

De Grote Generiek-Producenten in Shanghai en New Delhi hadden ook een slechte nachtrust. Een ton farmaceutische basisstof voor 6,7 cent, daar willen die Hollanders 6,65 cent de kilo voor betalen. Preferent zoals dat daar heet. Mwah, dan maar met wat extra stookolie doorvaren naar Hamburg, die arme patiënten in dat lage landje ten spijt.

In welke droomwereld VWS ook leeft, zelfs daar houdt het failliet van het medicijnbeleid ze uit de slaap. Tweeëneenhalf duizend generieke middelen niet verkrijgbaar, vervangers niet meer beschikbaar en als

markt voor innovatieve middelen oninteressant. Hoe meer administratieve humbug van Duur Geneesmiddel of Sluisprocedure, hoe erger het wordt. Des keizers kleren. Real world data zijn: men verkoopt voor de beste, is hoogste prijs....elders.

In hoeverre zijn wij MDL-specialisten medeverantwoordelijk? Wij dokters laten ons het ius prescribendi ontnemen door het medisch onopgeleide, financieel management. Zelfs in onze overkoepelende club, de Federatie Medische Specialisten, zijn voor medicijnbeleid slechts wat beleidsmedewerkers aangesteld, die alles schrijven behalve recepten. Geen dokter heeft daar verantwoordelijkheid, waardoor niemand in de bestuurlijke bres springt voor effectieve en efficiënte medicatie. Met voor alle patiënten, ongeacht hun ziekte, gelijkelijke beschikbaarheid. Laten we onze eigen tuin eerst aanharken, bij voorkeur met het patiëntenbelang voorop.

Advertentie

Een veelbelovende nieuwe methode is het gericht zoeken in EPD's naar aanvullende casussen. Als we door een aantal ontvangen meldingen een bijwerking vermoeden, wordt onder de verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker in het LUMC en Haga ziekenhuis gericht gezocht of zich iets vergelijkbaars heeft voorgedaan bij patiënten. Dit gebeurt door geautomatiseerd zoeken in de gestructureerde data in combinatie met *mining* van ongestructureerde tekstdata in EPD's. Gezocht wordt op termen van de

symptomen en diagnose van de mogelijke bijwerking en het geneesmiddel. Als er inderdaad sprake is van een vermoeden van een bijwerking, wordt dit bij Lareb gemeld. Zo kunnen we signaaldetectie versnellen. We willen deze methode graag uitbreiden naar meer ziekenhuizen.

Prof. dr. Agnes Kant, epidemioloog, directeur Bijwerkingencentrum Lareb en bijzonder hoogleraar innovatie farmacovigilantie LUMC/Universiteit Leiden



Agnes Kant

FOTO: JAN VONK

NEDERLANDSE ORGANISATIE WEMOS ZET ZICH IN VOOR BETAALBARE ZORG EN MEDICIJNEN

Gezondheid gaat voor winstbejag

Toegang tot goede gezondheidszorg voor iedereen in de wereld, ongeacht waar je vandaan komt of hoeveel geld je hebt. Dat is de missie van Wemos, een Nederlandse maatschappelijke organisatie die 45 jaar geleden is opgericht door medisch studenten. De stichting vindt dat gezondheid geen luxe-product is, maar een fundamentele levensbehoefte en mensenrecht. Daarom zet Wemos zich onder meer in voor eerlijke medicijnprijzen.

Iedereen heeft recht op goede gezondheidszorg en bescherming tegen ziektes. Door gebrek aan medisch personeel, beperkte toegang tot medicijnen en onvoldoende financiering van het gezondheidsstelsel, is dat helaas niet altijd en overal vanzelfsprekend. Wemos kaart oorzaken van problemen aan, presenteert oplossingen en roept op tot actie. Door het beleid van overheden en internationale organisaties te beïnvloeden en samen te werken met partners uit de hele wereld, brengt de stichting structurele verandering teweeg.

Eerlijke medicijnprijzen

Eén van de problemen die Wemos aankaart, zijn de buitensporige prijzen van nieuwe medicijnen. Farmaceuten krijgen een monopolie op nieuwe medicijnen en rekenen soms extreem hoge en ondoorzichtige tarieven. Dit brengt de toegang tot medicijnen en zorg in gevaar. In Nederland en de rest van de wereld.

Dure medicijnen dreigen niet meer vergoed te kunnen worden en de hoge kosten voor het zorgstelsel leiden tot verdringing van andere belangrijke zorg. Begin 2023 werd in Nederland voor het eerst besloten om drie medicijnen – voor borstkanker, voor een zeldzame stofwisselingsziekte en voor bloedkanker – niet te vergoeden vanwege de extreme prijzen. In lage- en middeninkomenslanden is toegang tot veel levensreddende geneesmiddelen al langer een verre droom, onder meer vanwege de hoge prijzen.

Bij de recente medicijntekorten in Nederland speelt juist het probleem dat de overheid te weinig betaalt voor generieke medicijnen, waardoor we steeds achteraan in de

rij komen te staan. Daarom pleiten we voor eerlijke prijzen: niet te weinig betalen voor generieke medicijnen en niet te veel voor innovatieve, gepatenteerde medicijnen.

Businessmodel

Wanneer farmaceutische bedrijven een nieuw medicijn hebben ontwikkeld, worden ze voor dit product beloond met een patent en dus een monopoliepositie. Dat betekent dat andere producenten dit middel niet mogen (na)maken en dat het bedrijf met de monopoliepositie vrij is om de prijs te bepalen.

Dit beloningssysteem is bedacht om ontwikkeling van nieuwe medicijnen te stimuleren. In de loop van de tijd is het echter geworden tot een businessmodel dat vooral gericht is op het maken van zo veel mogelijk winst. Farmaceuten vragen extreme prijzen voor hun producten of verhogen plotseling de prijs, zonder transparant te zijn over hoe ze deze prijzen bepalen.

Onderhandelingen met de overheid

Voordat een nieuw medicijn op de markt komt, onderhandelen de overheid en de farmaceut over de prijs. Farmaceuten begin-



Advertentie



Wemos Monopoly Tweede Kamer

nen met een vraagprijs die is gebaseerd op de zelfbepaalde waarde die het middel zou hebben voor de samenleving. Dit model wordt ook wel *value based pricing* genoemd. De overheid gaat vervolgens over deze vraagprijs onderhandelen, zonder te weten wat andere landen hebben betaald voor het medicijn, welke kosten de farmaceut heeft gemaakt voor de ontwikkeling en productie ervan en wat zijn winstmarge is. Deze ongelijke informatiepositie maakt het voor de overheid erg moeilijk om een eerlijke prijs te bedingen. Onder druk om medicijnen beschikbaar te maken voor patiënten, betalen overheden na onderhandelingen met de farmaceut vaak nog steeds exorbitante bedragen. De uiteindelijke prijzen zijn meestal veel hoger dan wat de Wereldgezondheidsorganisatie en zorgverzekeraars als eerlijk beschouwen.

Dubbel betalen

Daarbij komt dat het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen vaak deels met belastinggeld wordt betaald. Overheden die investeren in nieuwe medicijnen, stellen in voorkomende gevallen geen voorwaarden die betaalbare toegang

tot de eindproducten garanderen. Belastingbetalers betalen daardoor dubbel voor hun medicijnen: eerst voor het onderzoek naar nieuwe medicijnen en daarna voor de extreme prijzen van deze middelen via de zorgverzekering. Door gebrekkige regelgeving kunnen farmaceuten momenteel vragen voor nieuwe medicijnen wat ze willen en hoeven ze hun prijzen niet te verantwoorden. Het huidige systeem is onhoudbaar als we de toegang tot zorg en medicijnen voor iedereen willen blijven garanderen. De gezondheid van mensen moet voorrang krijgen op het maken van buitensporige winsten door bedrijven.

Campagne

Om aandacht te vragen voor het probleem van buitensporige medicijnprijzen, startte Wemos vorig jaar de campagne *Gezondheid boven geld: medicijnen voor iedereen*. Hierin roept de stichting de overheid op om te zorgen voor eerlijke prijzen voor nieuwe medicijnen. De campagne bepleit twee concrete maatregelen:

1. Wet- en regelgeving die farmaceuten dwingt om transparant te zijn over de

2. Afspraken vooraf over de prijs als medicijnen met belastinggeld worden ontwikkeld.

De campagne bestaat onder meer uit twee video's van Roel Maalderink, bekend van het satirische tv-programma Plakshot. In de eerste video gaat hij als Mark van een bedrijf genaamd Katjing Farma de straat op om met mensen in gesprek te gaan over zijn nieuwe medicijnen en de prijzen die hij daarvoor vraagt. In de tweede video presenteert Katjing Farma het (fictieve) spel Monopoly, de Medicijn Editie. De video maakt duidelijk dat er betere spelregels nodig zijn om de publieke gezondheid te beschermen. Beide video's zijn duizenden keren bekeken op LinkedIn en Instagram.

De campagne bestaat verder uit interviews met professor Carin Uyl-de Groot en apotheker Paul Lebbink. Beiden zetten zich vanuit hun rol in voor eerlijke medicijnprijzen. Verder publiceerde Wemos een infographic en animatie over hoe medicijnprijzen eerlijk kunnen worden gemaakt. Mensen kunnen lid worden van een speciale LinkedIn-groep om zich aan te sluiten bij de oproep van Wemos en om op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen op dit onderwerp. Afgelopen mei reikte Wemos spelendozen van Monopoly, de Medicijn Editie, uit aan Kamerleden uit de commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). In de dozen zat een verzameling van de



Meer informatie

Wie op de hoogte wil blijven van het werk van Wemos, kan [zich aanmelden voor de nieuwsbrief via www.wemos.org/nieuwsbrief](https://www.wemos.org/nieuwsbrief). Ook is het mogelijk om Wemos' missie te ondersteunen met een financiële bijdrage. Kijk hiervoor voor meer informatie op www.wemos.org/steun-ons. Voor alle campagnematerialen over eerlijke medicijnprijzen, kijk op www.wemos.org/medicijnenvooredereen.

campagnematerialen. In de gesprekken met de Kamerleden merkte de stichting veel belangstelling voor haar oproep en de oplossingen om nieuwe medicijnen betaalbaar te maken. De komende tijd blijft Wemos in contact met de Kamerleden en het ministerie van VWS om aan te dringen op beleidsverandering.

Structurele verandering

Eerlijke medicijnprijzen is slechts één van de vele onderwerpen waarmee Wemos zich bezighoudt. Zo kijkt de organisatie ook naar oplossingen om voldoende financiering te realiseren voor gezondheidssystemen in lage- en middeninkomenslanden en naar

een duurzame aanpak van personeelstekorten in de zorg in Europa.

De rode draad in het werk is dat Wemos steeds op zoek is naar en pleit voor structurele oplossingen in plaats van het plakken van pleisters. Dat was ook de grondgedachte van de oprichters van Wemos, 45 jaar geleden: je kan beter het hele systeem verbeteren dan dat je steeds met medische interventies moet komen om problemen tijdelijk op te lossen. Gezondheid is ons belangrijkste bezit, dus waar wachten we nog op?

Mariëlle Bemelmans, directeur Wemos



ENDOSCOPIE

Behoefte aan commissie endoscopische technieken om maximaal rendement uit innovaties te halen

De endoscopische mogelijkheden die MDL-artsen worden geboden, zijn in de afgelopen twintig jaar enorm verruimd. Waar we ooit ons beperkten tot diagnostische ingrepen, verbazen we nu niemand meer met een EUS-geleide galblaasdrainage of endoscopische intermucosale dissectie van een vroegcarcinoom in het rectum.

Deze ontwikkeling is vooral mogelijk gemaakt door wat in het Engels de *kit* heet: het samenspel van al onze disposables en devices. Wat begon met biopeteurs en simpele voerdraden die geleend werden van de interventieradiologie, is uitgegroeid tot een fascinerend palet aan lumen-apposing stents, endobiliaire stents met lusjes van platinum, confocale microscopie probes en wegwerpbare cholangioscopen. Een bezoek

aan de stands van de industrie op elk willekeurig congres laat zien dat deze ontwikkeling zich voorlopig zal voortzetten.

Elkaar aanvullende devices

Nieuwe fabrikanten betreden de markt die zich inmiddels laat kenschetsen door prijsvechtende aanbieders die genoeg nemen met minimale marges. De fabrikant die een complexe endoscopische device ontwikkelt waarmee ruimte wordt geboden voor patentering, kan exclusiviteit claimen en de beprijzing bewaken. In dit licht moeten de recente overnames worden gezien van Taewoong door Olympus en Apollo Endosurgery en B. Braun door Boston Scientific. De potentie van deze markt zit in de endoscopische devices. Of vanuit een commercieel oogpunt, nog specifieker: het op de markt brengen van devices die elkaar aanvullen. Zo biedt Boston Scientific een portfolio

waarbij een anastomotische lekkage eerst behandeld kan worden met vacuümtherapie, waarna de restholte gesloten kan worden met een *endoscopic closure system*. Beide devices zijn gepatenteerd en geïntegreerd in een ecosysteem.

Endoscopische innovaties verruimen ontegenzeggelijk de mogelijkheden binnen ons vakgebied en zorgen voor nieuwe, innovatieve behandelopties. De patiënt is er vaak daadwerkelijk beter mee af. Dat neemt niet weg dat de keerzijde van de medaille tot nog toe vaak onderbelicht blijft. En natuurlijk hebben we het dan over kosten en doelmatigheid van devices.

Openbare beprijzing

Om te beginnen de kosten: het is essentieel om te weten wat moet worden betaald voor devices. De kennis hierover is nu ondoor-

zichtig. Afhankelijk van de relatie tussen de leverancier en de afdeling of zelfs de individuele endoscopist kan er per device een significant prijsverschil bestaan. Zo geeft een leverancier vaak korting op de meer tot de verbeelding sprekende devices als van hem ook andere disposables worden afgenomen die relatief duur kunnen zijn ten opzichte van een concurrerende aanbieder. Op deze manier betaalt de afdeling indirect alsnog de duurdere device. Het zou helpen als er per device een landelijke, openbare prijs gaat gelden, en dan bij voorkeur onderbouwd op basis van wetenschappelijk onderzoek. Een nieuwe techniek die ligdagen bespaart of een chirurgische ingreep voorkomt, mag best geld kosten, maar dan wel op grond van kosteneffectiviteit.

Nieuw niet per se beter

Dan de doelmatigheid. Het is belangrijk om ervan uit te gaan dat nieuw niet per se beter betekent. Neem de Kaffes stent die aanzienlijk duurder is dan een *fully covered* galwegstent. Helaas ontbreken goede data over de vraag of de Kaffes stent echt beter is in het behandelen van anastomotische galwegstructuren. De behandeling van walled-off necrose met een lumen-apposing stent is grofweg even effectief (en even duur) als met plastic pigtails. Barrett's ablatie middels cryotherapie komt intussen bijna standaard op elk congres als live demo voorbij. Toch is het nog steeds niet duidelijk of deze effectiever is dan radiofrequente ablatie. Soms kan een duur systeem met wat oefening zelf worden gemaakt van veel goedkopere componenten. Een kwartier knutselen met een sonde, hechtdraad en een spons levert een homemade endospons op voor een fractie van de kosten van het commerciële alternatief.

Vaak 'voelt' een nieuwe endoscopische techniek/device beter, maar ontbreekt de wetenschappelijke onderbouwing. Het is lastig om data te verzamelen als de techniek of device relatief weinig wordt gebruikt. En zolang iedereen in zijn eigen centrum een paar keer een nieuwe dure stent plaatst en de mate van doelmatigheid niet in een centrale

database beschikbaar komt, gaan deze data verloren. Terwijl die juist nodig zijn om rationele keuzes te maken ten aanzien van de doelmatigheid van de behandeling/device.

Kostenparadox

Als een nieuwe techniek daadwerkelijk kosteneffectief blijkt te zijn, kan er door de beperkingen van het DBC-systeem een kostenparadox ontstaan. Zo is het plaatsen van een EUS-geleide gastro-enterostomie goedkoper (en hoogstwaarschijnlijk net zo effectief) als een chirurgische gastro-enterostomie. Hoewel de zorg voor de betreffende patiënt overall goedkoper is, brengt het wel aanzienlijke extra kosten voor de MDL-afdeling met zich mee. Voor deze ingreep is namelijk geen passende DBC. Een vergelijkbaar probleem speelt bij de endoscopische dissectie van vroegcarcinomen.

Hoe kunnen we als vakgebied omgaan met de hierboven geschetste uitdagingen zonder de doelmatigheid van ons werk te beperken door innovatie te remmen? Een eerste stap zou zijn: meer sturing vanuit de beroepsvereniging. Naar analogie van een commissie dure geneesmiddelen pleit ik voor een commissie endoscopisch innovatieve tech-

nieken, die de volgende doelen heeft:

1. Stroomlijnen van data-acquisitie over nieuwe endoscopische techniek/device, bij voorkeur door met de fabrikant afspraken te maken over dataverzameling vóór marktintroductie van een therapie of device.
2. Kritisch beoordelen van beschikbare wetenschappelijke literatuur ten aanzien van de doelmatigheid en kosteneffectiviteit van nieuwe endoscopische techniek/device.
3. Behartigen van een eerlijke vergoeding voor complexe interventionele endoscopische ingrepen waar deze hun meerwaarde hebben bewezen.

De mogelijkheden van (interventionele) endoscopie zijn nog lang niet uitgeput en het is aannemelijk dat de volgende generatie nieuwe endoscopische technieken en devices niet per se goedkoper wordt. Door als vakgebied nu proactief te handelen kunnen we ervoor zorgen dat we het maximale rendement kunnen halen uit de toekomstige innovaties, zowel voor onszelf als voor onze patiënten.

Dr. Kirill Basiliya, MDL-arts LUMC



"Endoscopische innovaties verruimen ontegenzeggelijk de mogelijkheden binnen ons vakgebied en zorgen voor nieuwe, innovatieve behandelopties"

Advertentie

MDL-arts Vidakovic-Vukic pionier hypnotherapie voor PDS-patiënten

In MAGMA-2 2024 (pagina 102) verscheen een overzichtsartikel onder de kop *Hypnotherapie als antwoord op Prikkelbare Darm Syndroom*. In het hoofdstuk over de geschiedenis bleef een belangrijke pionier op dit gebied in Nederland onbelicht, namelijk internist/mdl-arts dr. Michelle Vidakovic-Vukic. Zij deed als eerste onderzoek naar het gebruik van hypnotherapie bij de behandeling van PDS en publiceerde hierover een baanbrekend artikel in de *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement* (Scand J Gastroenterol Suppl, 1999, 230:49-51).

Dit onderzoek toonde aan dat hypnotherapie een effectieve behandelingsmethode kan zijn voor patiënten met PDS, een aandoening die wordt gekenmerkt door chronische buikpijn en veranderingen in de stoelgang. Vidakovic Vukic beschreef gedetailleerd de methoden die zij gebruikte in haar praktijk in Amsterdam. De behandeling bestond uit gestructureerde hypnosesessies waarbij patiënten werden begeleid in diepe ontspanning en visualisaties gericht op het reguleren van de darmfunctie en het verminderen van stress.

De resultaten van deze behandeling waren opmerkelijk positief: veel

patiënten rapporteerden een significante vermindering van symptomen en een verbeterde kwaliteit van leven. De bevindingen werden aanvankelijk met scepsis ontvangen. Tijdens haar eerste presentatie over de behandeling van PDS met hypnotherapie op het NVGE-congres reageerden collega-MDL artsen met ongeloof, spot en lacherigheid. Hypnotherapie werd gezien als een 'alternatieve therapie' en niet serieus genomen binnen de traditionele geneeskunde. Ondanks deze scepsis bleef Vidakovic Vukic vasthouden aan haar onderzoek en praktijk, overtuigd van de effectiviteit van hypnotherapie.

Haar werk kreeg later meer erkenning en een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Ned Tijdschr Geneeskd. 1999;143:2484) die een belangrijke stap markeerde in de acceptatie van hypnotherapie als een legitieme behandelingsoptie voor PDS. De aanvankelijke weerstand van de medische gemeenschap maakt plaats voor een groeiend begrip en waardering voor deze innovatieve benadering. Vidakovic Vukic's pionierswerk heeft de weg geopend voor verdere studies en de integratie van hypnotherapie in de behandeling van functionele gastro-intestinale aandoeningen.

ONTWIKKELING

DLO: wat is dat?

Tijdens ons Maastrichtse onderwijs noemde ik de Digitale Leeromgeving (DLO) van de Federatie Medische Specialisten (FMS). Deze bleek bij mijn collega's onbekend. De aios vertelden de DLO wel te gebruiken bij de voorbereidingen voor het Lunterenonderwijs. Maar bij navraag bleek het te gaan om enkel een link en waren de meeste aios niet bekend met alle andere mogelijkheden van de DLO. Na het vertellen over de DLO, kreeg ik de enthousiaste aanmoediging om hier buiten ons ziekenhuis ook info over te verspreiden, bijvoorbeeld via MAGMA.

Niet veel later werd ik tijdens de jaarlijkse NVMDL opleidingsdag aangesproken door een collega van buiten Maastricht. Ze was in het kader van regionaal onderwijs op zoek naar informatie over het onderwerp 'gespreksvoering bij functionele buikklachten'. Direct dacht ik aan de DLO en vertelde haar over de online leeromgeving, die onder andere twee *videolectures*, een

handig zakkaartje voor aios en nog zoveel meer lesmateriaal bevat. Ook deze collega was nog niet bekend met de DLO. Ik mailde haar de link waar alles te vinden valt: [demedischspecialist.nl/ e-learning-integrale-zorg](https://demedischspecialist.nl/e-learning-integrale-zorg). Alleen begon het toen toch wat bij mij te knagen dat deze mooie en handige leeromgeving zo onbekend is onder mijn MDL-collega's.

Digitale Leeromgeving

DLO staat voor Digitale Leeromgeving. Het gaat om een online platform, dat te bereiken is via de website van de FMS: demedischspecialist.nl. Via het eerste tabblad 'Over ons', kun je naar de 'Digitale Leeromgeving' navigeren. De DLO is door de FMS ontwikkeld om de wetenschappelijke verenigingen te helpen om de kwaliteit van hun onderwijs te verbeteren. Wetenschappelijke verenigingen, maar ook het Kennisinstituut en de Federatie zelf, bieden hier digitaal onderwijs en nascholing aan voor aiosen medisch specialisten. Tijdens bijvoorbeeld het Lunterenonderwijs bereiden de aios zich voor op het fysieke landelijk onderwijs met behulp van onderwijsmateriaal dat op de DLO wordt aangeboden. Deze



combinatie van fysiek en digitaal onderwijs, wordt *blended learning* genoemd. De DLO maakt gebruik van verschillende leervormen, waardoor het onderwijs interactiever en aantrekkelijker wordt. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om casuïstiek met demonstraties van endoscopie- en scanbeelden, interactieve video's en e-learnings. Behaalde certificaten uit de DLO kunnen automatisch worden gekoppeld aan het persoonlijke portfolio van de aios in VREST.

Hoe maak je een account voor de DLO?

Op de website van de FMS bij 'Digitale Leeromgeving' kun je je gratis aanmelden en een account aanmaken. Wanneer je eenmaal een account hebt, krijg je via dlo.demedischspecialist.nl toegang tot het specialistische MDL-aanbod, maar er is ook een vakoverstijgend deel. Het MDL-deel wordt beheerd door het secretariaat van de NVMDL. De meeste e-learnings die worden aangeboden, zijn zonder kosten en geaccrediteerd, waardoor je er ook nascholingspunten voor kunt krijgen.

MDL-deel

Na de zomer staat een mailing gepland naar alle leden van de NVMDL, met hierin informatie over het inloggen op de DLO. Voorlopig zijn er drie onderdelen beschikbaar in de MDL-leeromgeving (Figuur 1):

1. *How do I do it*-video's, vanuit de sectie endoscopie.

Doel: Kwaliteit van dagelijkse interventies verbeteren door middel van het uitwisselen van tips en tricks en verspreiden van best practices m.b.t. endoscopische behandelingen in de MDL-praktijk.

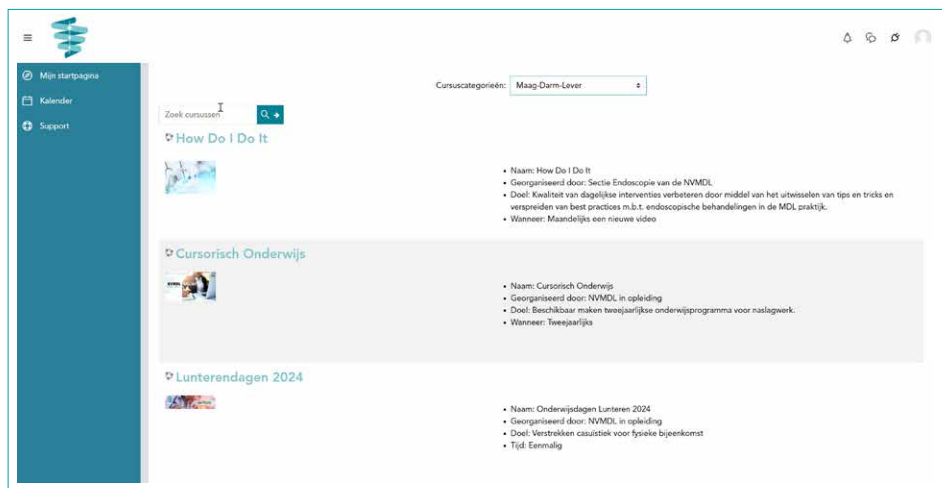
2. *Cursorisch onderwijs-opnames*.

Opnames van zowel online als fysieke bijeenkomsten van het Cursorisch Onderwijs tussen 2020 en 2024 zijn hier terug te kijken.

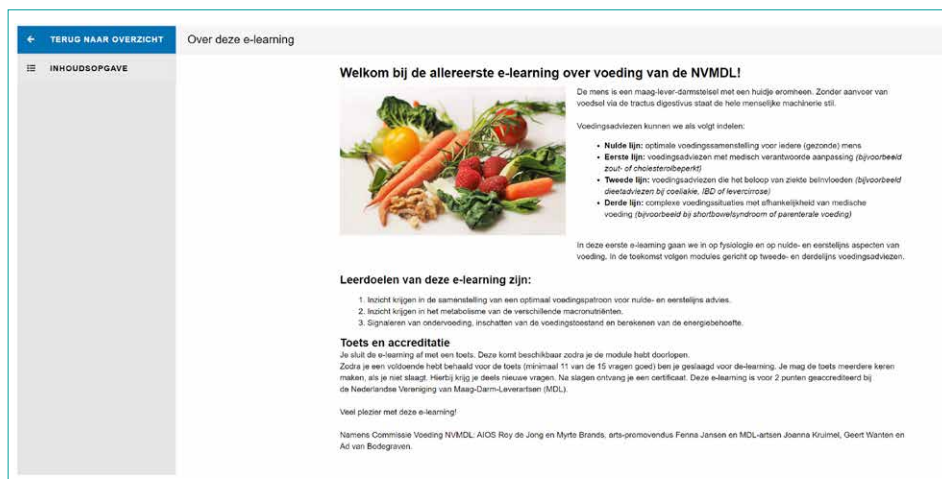
3. *E-learning Voeding: de basis*.

Informatieve e-learning met basale voedingskennis en daaropvolgende geaccrediteerde eindtoets.

Daarnaast zullen de komende Lunterendagen weer worden aangeboden via de DLO.



Figuur 1. Startscreen MDL-deel DLO



Figuur 2. Startscreen e-learning Voeding: de basis

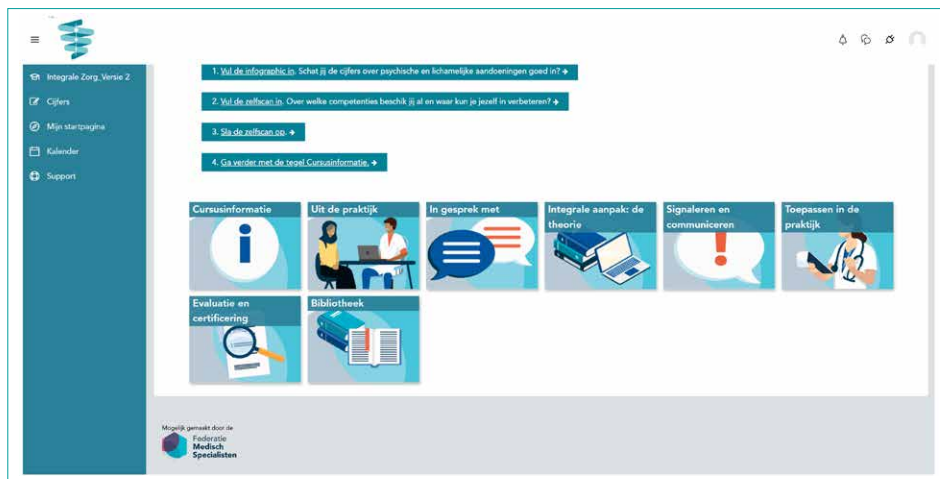
Ga naar www.bsl.nl/activatie om een account aan te maken en de code te activeren (activatiecode: voedingdebas). Vergeet tijdens het registreren niet om uw BIG-nummer te vermelden, voor het ontvangen van 2 accreditatiepunten. Je kunt inloggen op www.bsl.nl/ans met het e-mailadres en wachtwoord dat je bij de registratie hebt ingevoerd.

FMS en DLO-ontwikkelingen

Op dit moment maken negentien wetenschappelijke verenigingen gebruik van de DLO voor landelijk cursorisch onderwijs. De DLO gaat richting de 8000 accounts, wat een enorme groei is sinds de start. De samenwerking tussen de specialismen binnen de DLO neemt toe. Bijvoorbeeld aios, die eerst de cursussen van de NIV en de NVvH in de vooropleiding doen, worden overgezet naar de omgeving van hun eindspecialisme. Er wordt nagedacht over het openstellen van online cursussen voor aios anders dan van enkel het eigen specialisme. Verder willen verschillende wetenschappelijke verenigingen de DLO ook gaan gebruiken voor bij- en

nascholingsaanbod voor medisch specialisten. De NIV en de NVDV (dermatologen) willen zelfs content gaan aanbieden aan andere zorgprofessionals. Er is dus van alles in beweging, maar iedere wetenschappelijke vereniging doet dat in een eigen tempo en naar eigen mogelijkheden.

Ook de FMS gaat het vakoverstijgende aanbod verder uitbreiden. Bijvoorbeeld door het aanbod over 'Kwetsbare ouderen' en de cursus 'Doen & Laten' van e-Infuse via de DLO beschikbaar te maken. Het project 'Opleiden 2025' waar de DLO uit voortkomt, is afgerond. In het nieuwe project 'Ruimte voor opleiden' worden weer een aantal vak-



Figuur 3. Startscreen leermodule 'Integrale Zorg' met verschillende 'tegels' met content in vakoverstijgend deel DLO.



Figuur 4. Voorbeeld videolecture 'De hersen-darm as' in leermodule 'Integrale Zorg' in de DLO.

overstijgende thema's opgepakt om in de DLO verder uit te werken. De eerste zijn 'De Groene OK', 'Zorgevaluatie' en 'Proactieve Zorgplanning'.

Eigen ervaringen met DLO

Tussen 2020 en 2022 heb ik samen met een groep specialisten en aios vanuit de Commissie Voeding NVMDL een e-learning ontwikkeld rondom basale voedingskennis. Het resultaat is te benaderen via uitgeverij BSL en is binnenkort ook beschikbaar op het MDL-deel van de DLO. Voor het maken van de e-learning kregen we een SKMS-subsidie, waarbij de aanvraag werd gecoördineerd door Nikita van der Zwaluw van het

FMS Kennisinstituut. Zij was destijds ook beleidsadviseur voor de Commissie Kwaliteit van de NVMDL. Door deze subsidie kon de e-learning op een professionele manier ontwikkeld worden via uitgever Bohn Stafleu van Loghum (Figuur 2).

Een ander belangrijk onderwerp is de onderdetectie van psychische co-morbiditeit bij lichamelijk aandoeningen. Bij patiënten met functionele MDL-aandoeningen staat de noodzaak van een integrale aanpak centraal. Daarvoor is het nodig om kennis te verspreiden over deze aanpak binnen het policonsult en de behandeling. De FMS heeft de vakoverstijgende leermodule 'Inte-

grale Zorg' ontwikkeld (Figuur 3). Aan deze module heb ik meegewerkt. De leermodule werkt met verschillende leervormen, zoals animaties, *videolectures* van minder dan tien minuten, korte interviews met patiënten en infographics. Zo zijn er bijvoorbeeld *videolectures* over 'De hersen-darm as' en 'Gespreksvoering bij functionele klachten, bijvoorbeeld buikklachten' (Figuur 4). Hierbij wordt ook gebruik gemaakt van handige infographics.

Mogelijkheden DLO

De DLO sluit aan bij een modernere manier van kennis vergaren, waarbij internet, beelden/video's en snel beschikbare en gecomprimeerde informatie centraal staan. Via de DLO kan de belangstelling van de aios worden geprikkeld en de weg gewezen worden naar literatuur voor verdere verdieping.

Het maken van content kan op zich al heel leerzaam zijn voor aios en tegelijk op een nieuwe manier bijdragen aan innovatie en kwaliteitsverbetering van de zorg. Binnen de NVMDL is al ervaring met het maken van content en de mogelijkheden zijn ruim voorhanden. Denk bijvoorbeeld aan een vervolg op de e-learning 'Voeding' waarin basale voedingskennis werd overgedragen, naar nu onderwijsmateriaal op een meer specialistisch voedingsgebied. Een ander optie is de informatie van een nieuwe richtlijn te verspreiden via een leermodule op de DLO.

Ik ben alvast benieuwd naar het vervolg!

Joanna Kruimel, MDL-arts MUMC+



Advertentie



Snel handelen om tekort aan medisch specialisten in Suriname te beteugelen

Suriname heeft momenteel een groot tekort aan zorgpersoneel, zowel kwantitatief als kwalitatief. Dit betreft alle sectoren, inclusief die van medisch specialisten. Er is sprake van vergrijzing onder de medici en van vertrek uit Suriname, doorgaans om financiële redenen.

Hulp vanuit Nederland voor de opleiding van werkers in de zorg is toegezegd. Naar aanleiding van een recent artikel in Medisch Contact hierover, sprak MAGMA met een aantal collega's in Suriname. Rekening houdend met de lange duur van de opleiding, moet er nu worden gehandeld luidde de oproep vanuit Suriname.

Huidig 'model'

Al meer dan 40 jaar wordt het merendeel van de medisch specialisten geheel of gedeeltelijk tot volle tevredenheid in Nederland opgeleid. De daar opgedane kennis en ervaring leveren direct een bijdrage aan de kwaliteit van zorg in Suriname. In aansluiting op de aldaar genoten opleiding is het intercollegiaal contact met Nederlandse collegae vlot en laagdrempelig, worden netwerken opgebouwd, behandelingsmissies georganiseerd, en vinden bij- en nascholingen plaats. Met name voor de stagiaires uit Nederland, inclusief AIOS, is de Surinaamse zorgervaring een absolute winst in het vormen van het medisch denken en handelen. Het spreken van dezelfde taal is een meerwaarde.

De afspraken over de opleiding van medisch specialisten voor Suriname zijn in 2012 op ministerieel niveau tussen Nederland en Suriname vervat in een Mantelovereenkomst, met een geclausuleerde inschrijving in het BIG-register bij een Surinaams artsdiploma. Ook in Nederland zijn er kandidaten met een hechte binding met Suriname, die graag zouden emigreren.

Behoefteraming

De behoefteraming van medisch specialisten zou idealiter gebaseerd moeten zijn op de behoefte aan zorg (ziektelast), demografische opbouw en de in- en uitstroom. Ook de leeftijdsverdeling, werkorganisatie en bemensing van de ziekenhuizen in het land zijn van belang. De herprofilering van

de ziekenhuizen in Paramaribo, maar ook die in de districten en het binnenland zal er invloed op hebben. Vanwege de urgentie wordt vooralsnog uitgegaan van de situatie op dit moment.

De behoefteraming is geïnventariseerd door de vakgroepen en de ziekenhuizen, met coördinatie door het ministerie van Volksgezondheid in Suriname. Er zijn schattingen te maken bij vergelijking met de Nederlandse situatie, maar de verschillen zijn er. Bijvoorbeeld in het werkgebied/werkverdeling van specialismen, de organisatie van de zorg, incidentie van ziekten, leeftijdsopbouw van de populatie, cultureel, werkdruk, beschikbare middelen en financiën.

Daarom wordt alvast gepleit voor een *cut as you go*-benadering, door de nu reeds bekende en beschikbare kandidaten onverwijld op te leiden om intussen niet in een nog groter vacuüm (i.c. discontinuïteit in bepaalde specialismen) te belanden.

Financiering

Een belangrijke beperking is de financiering van de (vervolg-)opleiding in Nederland. Indien deze wordt betaald vanuit een in Suriname afgesloten lening, hangt de terugbetaling na vestiging in Suriname als een molensteen om de nek van de nieuwe specialist. Dit vanwege de financieel-economische situatie in het land en de heersende onzekerheid.

Niet ongebruikelijk is om binnen de formatie van arts-assistenten van het betreffende

opleidingsziekenhuis op een anios plaats ruimte te creëren voor de aios uit Suriname, en die evenzo financieel te waarderen. Zou er namelijk arbeid worden verricht ten behoeve van de Nederlandse samenleving, i.c. het behandelen van patiënten in Nederland, dan mag worden verwacht dat daar ook een salaris tegenover staat.

Een belangrijk voordeel ten opzichte van een reguliere anios is dat de vakgroep over een langere periode over een steeds meer ervaren en gemotiveerde arts komt te beschikken. Binnen enkele opleidingsklinieken reserveert men echter de anios-plaats als onderdeel van de selectieprocedure tot aios, waarbij de anios gedurende een periode van enkele maanden tot een jaar wordt beoordeeld. Beschikbaarheid van dit alternatief kan een beperking zijn. Ook hier is tussen de ministers de intentie uitgesproken de hulp te concretiseren. Dat zou dan zijn door een subsidieregeling in het leven te roepen om de opleiding tot medisch specialist voor Suriname te ondersteunen.

Het is geen gift, aangezien de aios arbeid ten behoeve van de Nederlandse samenleving levert. Er wordt zelfs naar de mogelijkheid gekeken om in de tussentijd boventallige Nederlandse specialisten, volgens een schema voor een bepaalde periode in Suriname in te zetten.

Selectie van geschikte kandidaten in Suriname

Selectie van kandidaten geschiedt door



Advertentie

de vakgroep in nauw overleg met de Surinaamse opleider. De geschiktheid en de motivatie om in Suriname te werken, kunnen het best door hen worden getoetst. In deze context fungeert de Surinaamse Specialisten Registratie Commissie (SRC) als de toezichthoudende instantie. Na de selectie van de kandidaat wordt de arts door de opleider bij de SRC aangemeld en geregistreerd als aios en het opleidingsplan wordt gepresenteerd. De aios en de opleider in Suriname kunnen vervolgens op zoek gaan naar een opleidingsplek in Nederland. De opleiding volgt het principe van *Entrusted Professional Activities* (EPA's), zodat er efficiënt maatwerk kan worden geleverd. De opleiding in Nederland geschiedt steeds volgens de normen die daar ook gelden.

Informatie voor de opleiders

Het aantal op te leiden specialisten is relatief klein. Na inventarisatie bij de ziekenhuizen en de vakgroepen werd dit aantal medio 2024 geschat op 61, uitgaande van het bestand van de specialisten met een leeftijd

van 55-plus. Voor de meer acute situatie op basis van een leeftijd van 60-plus, is het totaal voor de komende zes jaar 49.

Samenwerking met opleidingsregio in Nederland

De aanmeldprocedure in Nederland kan sterk verbeterd worden wanneer de aios zich aanmeldt bij een opleidingsregio in plaats van bij een lokale opleider. De regionale opleidingscommissie heeft namelijk het beste overzicht waar er plaats en ruimte is voor de aios in Suriname, zonder dat de opleiding van de Nederlandse aios in gedrang komt. Handiger is een centrale aanmeldingsplaats (UMC) te hebben, die landelijk coördineert. Tot slot communiceert de regionale hoofdopleider de plaatsing van de aios in zijn/haar regio naar het Concilium van dat specialisme, enkel en alleen voor het zicht op het aantal in Nederland aanwezige aios voor Suriname.

Zodra bekend is wanneer en in welk opleidingsziekenhuis de aios kan starten, wordt

in samenwerking met de opleider in Suriname het opleidingsschema vastgelegd. Van belang is dat de inhoud en eventuele verdieping in een bepaald deelgebied worden afgestemd op de behoefte van de Surinaamse situatie. Ook in Nederland wordt deze verdieping gebruikelijk. In het opleidings-schema wordt ruimte gelaten voor deelopleiding in Suriname. Dat moet gezien worden als een bijdrage tot versteviging van de band met de toekomstige collegae en werkplek.

Na het voltooien van de medisch specialistische vervolgopleiding en de vestiging in Suriname neemt de SRC de aios op in het specialistenregister van Suriname. De artsen met wie in Suriname werd gesproken, pleiten ervoor dat met degenen die via deze regeling in opleiding komen voor Suriname, ter ontmoediging van emigratie een vestigings- en werkplicht voor een specifieke periode worden verlangd. Als die specifieke periode niet wordt nagekomen, zou naar rato een bedrag van de opleidingskosten moeten worden terugbetaald.

Bijsluiters

Advertentie

PHARMACO-EPIGENETIC BIOMARKERS AND OPTIMIZATION OF POST-OPERATIVE MANAGEMENT IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Vincent Joustra, Universiteit van Amsterdam, 20 december 2023



Het proefschrift bespreekt benaderingen voor gepersonaliseerde therapiekeuze en postoperatieve behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD).

Deel I richt zich grotendeels op farmaco-epigenetische biomarkers door middel van epigenoom-wijde DNA-methylatie analyses in perifeer bloed van IBD-patiënten. Aan de hand van stability selected gradient boosting, een gesuperviseerde machine learning techniek, presenteren wij drie extern gevalideerde modellen die gecombineerde endoscopische én klinische respons voorspellen op vedolizumab en ustekinumab bij de ziekte van Crohn en op tofacitinib bij colitis ulcerosa. Deze modellen zijn gebaseerd op een combinatie van respectievelijk 25, 68 en 53 stabiele epigenetische biomarkers. Toekomstige klinische validatie in de OMICROHN trial zal nodig zijn om deze modellen in de praktijk te vertalen.

Deel II richt zich op de postoperatieve behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn en evalueert huidige behandelstrategieën. Een belangrijke bevinding is het cumulatieve effect van verschil-

lende risicofactoren voor vroeg-endoscopisch recidief, waarbij de aanwezigheid van drie of meer factoren een betere risico-inschatting geeft. Hierdoor lijkt profylactische medicatie alleen in een kleine subset van de postoperatieve populatie gerechtvaardigd. Tot slot concludeerden wij dat epigenoom-wijde methylatieanalyse geen duidelijk signaal voor gepersonaliseerde profylactische beslissingen biedt.

Curriculum vitae

Vincent Joustra studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam en behaalde zijn artsexamen in december 2018. Tijdens zijn studie onderzocht hij risicofactoren voor postoperatief recidief bij de ziekte van Crohn. In januari 2019 begon hij zijn promotieonderzoek onder begeleiding van prof. dr. G. D'Haens en prof. dr. W. de Jonge. Naast zijn onderzoek beheerde hij de future IBD-biobank, was actief als young-ICC bestuurslid en is hij medeoprichter en podcasthost van onder meer *Door het Oog van de Scoop* en *Best Barret Talks*. Hij werkte vanaf november 2022 als ANIOS in Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar en startte in januari 2024 als aios MDL in het Amsterdam UMC.

THE ROLE OF FOOD IN GASTROINTESTINAL SYMPTOMS: THE INFLUENCE OF VARIOUS FOOD COMPONENTS AND PSYCHOLOGICAL FACTORS

Marlijne de Graaf, Universiteit Maastricht, 8 maart 2024



Voeding en psychologische factoren kunnen maagdarmklachten veroorzaken bij patiënten met het prikkelbare darmsyndroom (PDS), inflammatoire darmziekten (IBD) en niet-coeliakie gerelateerde gluten/tarwe sensitiviteit (NCGS/NCWS).

Dit proefschrift laat zien dat een lagere dieetkwaliteit geassocieerd is met meer ontsteking bij IBD-patiënten en met meer klachten bij PDS-patiënten. We vonden geen associatie tussen intestinale inflammatie en een hogere inname van dicarbonylen en versuikerde eiwitten.

Voedselvermijding bij PDS-patiënten was niet geassocieerd met het type klachten, maar wel met het vrouwelijke geslacht en hogere screeningscores voor somatisatie en vermijdende/restrictieve voedselinname-stoornis (ARFID).

In een interventiestudie rapporteerde de meerderheid van NCWS-individueen klachten na consumptie van ten minste één van de gist- of zuurdesem-gefermenteerde broden gemaakt van broodtarwe,

spelt of emmer. Een duidelijke conclusie op groepsniveau kon niet worden getrokken.

Tot slot liet een interventiestudie zien dat het nocebo-effect een rol speelt bij NCGS en daarmee wijst op een mogelijke rol van de hersen-darm-as. Een (additioneel) effect van gluten kan echter niet worden uitgesloten.

Dit proefschrift laat zien dat een gepersonaliseerde en multidisciplinaire behandeling nodig is bij voedselgerelateerde klachten.

Curriculum vitae

Marlijne de Graaf (Eindhoven, 1994) studeerde Voeding en Diëtetiek aan de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, en Nutrition and Health aan de Wageningen Universiteit. In 2019 begon ze met haar PhD-traject aan de Universiteit Maastricht, onder begeleiding van prof. dr. Daisy Jonkers, prof. dr. Daniel Keszthelyi en em. prof. dr. Fred Brouns. Sinds november 2023 is ze werkzaam als Clinical Study Researcher bij Danone Research & Innovation.

EXPLORING PROFESSIONAL AND PUBLIC PERSPECTIVES ON STRATEGIES FOR EARLY DETECTION OF ESOPHAGEAL CANCER

Jasmijn Sijben, Radboud Universiteit Nijmegen, 20 juni 2024



In dit proefschrift hebben we onderzocht of er maatschappelijk draagvlak is voor het screenen op slokdarmkanker en hoe zorgprofessionals en individuen denken over diverse testen en selectiemethoden. Met de toenemende prevalentie van risicofactoren, zoals brandend maagzuur en overgewicht, stijgt ook de incidentie van slokdarmkanker. Bovendien heeft deze ziekte nog steeds een sombere prognose met een algemene vijfjaars overlevingskans van minder dan 20 procent. Deze omstandigheden hebben de interesse gewekt om slokdarmkanker actief in een vroeger stadium op te sporen.

Om het perspectief van het algemene publiek te begrijpen, deden we een systematische literatuurreview, focusgroepsdiscussies en een vragenlijststudie. Slokdarmkankerscreening wordt over het algemeen positief ontvangen door het publiek. De deelnamebereidheid hangt sterk af van de aangeboden screeningstest. Het publiek vindt de betrouwbaarheid van de test het belangrijkste. Daarnaast lijkt een niet-invasieve screeningsmethode, zoals de ademtest, de deelname drempel te verlagen. De vragenlijststudie toonde aan dat de meeste individuen het acceptabel zouden vinden om risicofactoren, zoals BML, rookgewoonten en etniciteit, te combineren in een gepersonaliseerde risicoscore voor het selecteren van de doelgroep.

Na het uitvoeren van een literatuurreview en de *concept-mapping*-

studie concludeerden we dat slokdarmkankerscreening volgens professionals nog niet voldoet aan alle criteria voor verantwoorde screening. Op basis van deze studies hebben we vijf belangrijke vervolgstappen geïdentificeerd: 1) optimalisatie van gepersonaliseerde risicoscores, mogelijk met toevoeging van genetische informatie, 2) doorontwikkeling van een laagdrempelige screeningstest met hoge nauwkeurigheid, 3) verbetering van de efficiëntie van Barrett-surveillance, 4) onderzoek naar de effectiviteit van slokdarmkankerscreening via gerandomiseerde, gecontroleerde experimenten met betrekking tot mortaliteit, en 5) het in kaart brengen van de haalbaarheid van een screeningsprogramma met betrekking tot het eigenaarschap van screeningstaken, benodigde middelen en het juridisch kader.

Curriculum vitae

Jasmijn Sijben (Venray, 1995) studeerde Geneeskunde aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. In 2020 begon zij haar promotieonderzoek naar de vroege opsporing van slokdarmkanker bij de afdeling Maag-Darm-Leverziekten van het Radboudumc, onder begeleiding van prof. dr. Peter Siersema, prof. dr. Mireille Broeders, dr. Yonne Peters en dr. Linda Rainey. Naast haar promotieonderzoek was zij docent bij de bachelor Geneeskunde en behaalde zij de Basis kwalificatie Onderwijs (BKO). Momenteel werkt zij als arts op de afdeling Maag-Darm-Leverziekten van het Radboudumc.

RISK FACTORS AND THERAPEUTIC INTERVENTIONS FOR DECOMPENSATED CIRRHOSIS AFFECTING THE GUT-LIVER-BRAIN AXIS

Koos de Wit, Universiteit van Amsterdam, 27 juni 2024



Personen met levercirrose kunnen decompenseren door een trigger zoals infectie of dehydratie in combinatie met verminderde functie van de lever (e.g., hepatische encefalopathie (HE) of met portale hypertensie (e.g., varices bloedingen, ascites). Behandeling van HE bestaat uit lactulose

en bij onvoldoende effect lactulose + rifaximine. Het werkingsmechanisme van rifaximine is niet duidelijk.

In dit proefschrift zijn verschillende cohorten van personen met complicaties van levercirrose omschreven. De mortaliteit van leverdecompensatie in de regio Amsterdam ligt lager dan die van historische cohorten uit andere delen van de wereld. Alcoholgebruik is geassocieerd met een verhoogd mortaliteitsrisico en risico op nieuwe decompensatie episodes. Minder dan de helft van de patiënten participeerde in een HCC screeningsprogramma.

Het werkingsmechanisme van rifaximine werd onderzocht in humane dunne darm organoiden en blijkt te berusten op een direct effect van rifaximine op de enterocyten en hun ammoniak en aminozuur metabolisme. Rifaximine wordt na opname actief uitgescheiden via de ABCB1 transporter in het lumen van de darm. Dat verklaart de lage systemische beschikbaarheid.

Biomarkers voor decompensatie kunnen eigenlijk alleen 28 of 90 dagen mortaliteit voorspellen (systematische review en meta-analyse). Neurofilament light, een marker voor zenuwcel schade, is een veelbelovende biomarker voor ernstige HE.

Curriculum vitae

Koos de Wit (1991) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde onder begeleiding van prof. dr. Ulrich Beuers, prof. dr. Saskia van Mil en dr. Bart Takkenberg. Hij ontving een Gastrostart-beurs (2018), startte met subsidie van ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen de placebo-gecontroleerde multicenter RCT 'PEARL trial' (naar het preventieve effect van lactulose en/of rifaximine ter voorkoming van post-TIPS hepatische encefalopathie) en deed basaal onderzoek naar de effecten van rifaximine in humane dunne darm organoids. Daarnaast was hij onder meer voorzitter van de Amsterdam UMC promovendivereniging en lid van de werkgroep Ontregel het Onderzoek. In het najaar van 2022 ontving hij de *Best abstract* prijs van de NVGE tijdens de DDD. Sinds april 2023 is hij in opleiding tot MDL-arts in het Spaarne Gasthuis en Amsterdam UMC. In maart 2024 ontving hij de *Best Young Basal Hepatologist award* van de NVH.

PHYSICAL EXERCISE IN CHILDREN WITH A CHRONIC DISEASE

Linda Scheffers, Erasmus Universiteit Rotterdam, 25 juni 2024 (Cum Laude)



Sporten en bewegen zijn ontzettend belangrijk voor kinderen. Niet alleen hun fysieke, maar ook hun mentale gezondheid wordt erdoor verbeterd. Kinderen met een chronische ziekte sporten en bewegen vaak minder dan gezonde kinderen en hebben ook vaak een verminderd inspanningsvermogen (PeakVO2).

Onderzoek naar sporten en bewegen bij kinderen met een chronische ziekte is tot op heden erg beperkt. Dit proefschrift richt zich op onderzoek naar waarom kinderen met een chronische ziekte minder bewegen. Daarnaast staat het stil bij wat het effect is van een op maat gemaakt sport-, en beweegprogramma (plus indien nodig dieetadvies en psychologische begeleiding). We onderzochten 72 kinderen met vier verschillende aandoeningen, van wie 16 met een inflammatoire darmziekte (IBD). We hebben kunnen aantonen dat kinderen met IBD minder sporten en bewegen en een verminderd inspanningsvermogen hebben (72 procent van PeakVO2) ten opzichte van gezonde kinderen. De meest gegeven reden van kinderen met IBD om niet sporten, was dat zij niet wisten of sporten wel goed voor hen is. Bovendien lieten ze weten vaak te moe te zijn om te sporten. Onder begeleiding van een fysiotherapeut hebben kinderen gedurende twaalf weken, drie keer per week (in eigen omgeving) een combinatie van duur- en krachttraining gedaan. Tegelijkertijd volgden zij een op maat gemaakt dieetadvies. Na deze periode van twaalf weken zagen we een verbetering van het

submaximale inspanningsvermogen en de buikspierkracht. Ook constateerden we duidelijke verbeteringen in door ouders en kinderen gerapporteerde kwaliteit van leven. Ouders gaven ons terug dat hun kinderen minder vermoeid waren. De interventie had ook een positief effect op de buikklachten van kinderen (13 punten verbetering op *bowel-symptoms* domein van de IMPACT-III), waarbij het aantal patiënten in remissie toenam van vijf naar twaalf (gemeten met PUCAI/PCDAI-scores).

Na de interventie is een aantal kinderen dat meedeelde aan het onderzoek, gestart met sporten. Dit proefschrift onderstreept het belang van een gezonde levensstijl voor kinderen met een chronische ziekte en benadrukt de noodzaak van meer aandacht op dit gebied.

Curriculum vitae

Linda Scheffers (1997) begon haar bachelor geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, waar ze deel uitmaakte van de opleidingscommissie en Scientific Honours Class. In 2019 begon zij aan haar promotieonderzoek bij de afdeling kindergeneeskunde in het Erasmus MC-Sophia onder begeleiding van prof. dr. Hankje Escher, prof. dr. Wim Helbing, prof. dr. Ans van der Ploeg en dr. Linda van den Berg. Gedurende haar promotieonderzoek ontving zij verschillende onderscheidingen waaronder tweemaal de *young investigator award* (WORLDsymposium – San Diego en ESPGHAN-Copenhagen) en *best presentation* (AEPC – Dublin). Op dit moment is zij bezig met het afronden van haar studie geneeskunde.

DETECTION AND MOLECULAR ANALYSIS OF INFLAMMATION AND MALIGNANCIES IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

Ruben Gabriels, Rijksuniversiteit Groningen, 24 juli 2024



Mijn proefschrift beschrijft innovatieve inzichten in fluorescentie-endoscopie ter verbetering van de levenskwaliteit van IBD-patiënten en de detectie van onzichtbare slokdarmmaligniteiten.

We dienden fluorescent gelabelde vedolizumab-800CW intraveneus toe bij 33 IBD-patiënten.

De resultaten toonden een dosisafhankelijke toename in fluorescentie-intensiteit in de darm. We namen fluorescente, getargete bipten en onderzochten deze met een fluorescentiemicroscop. Deze beelden lieten zien dat vedolizumab voornamelijk bindt aan eosinofielen, macrofagen en plasmacellen. Dit is in tegenstelling tot de huidige theorie dat vedolizumab voornamelijk T-cellen beïnvloedt. Ook bevat mijn proefschrift hoopgevende resultaten met behulp van fluorescentie-endoscopie voor patiënten met een Barrett-slokdarm over de diagnostische nauwkeurigheid van onzichtbare maligne slokdarmlaesies. In onze studie werd de fluorescente tracer bevazumab-800CW bij 60 Barrett-slokdarmpatiënten topicaal toegediend. Wij toonden aan dat fluorescentie-endoscopie 115 procent meer

(pre)maligne laesies detecteerde vergeleken met de aantallen van non-BE expert endoscopisten (71 vs. 33 dysplastische laesies) en 27 procent meer dysplastische laesies dan BE-expert endoscopisten (71 vs. 56 dysplastische laesies) die gebruik maakten van conventionele HD-WLE technieken.

Curriculum vitae

Ruben Yannick Gabriëls (13 maart 1991) behaalde in 2009 zijn atheneumdiploma aan de Koninklijke Scholengemeenschap in Apeldoorn. Tijdens zijn studie geneeskunde Rijksuniversiteit Groningen was hij actief betrokken bij verschillende commissies. Hij startte zijn werkzame carrière als arts op de MDL-afdeling in het Isala ziekenhuis in Zwolle. Daarna trad hij toe tot de Optical Molecular Imaging Groningen (OMIG) als arts-onderzoeker. Hij publiceerde twaalf manuscripten in medische tijdschriften, waaronder GUT, JNM, AP&T en JCC. Momenteel volgt hij de opleiding tot huisarts aan het Radboud Universitair Medisch Centrum.

Bijsluiters

Met een glimlach aan het werk

Sinds anderhalf jaar trekken zij de MDL-kar in het Erasmus MC in Rotterdam. Harry Janssen is eindverantwoordelijk voor de MDL-afdeling en leidt de sectie leverziekten, Manon Spaander is de adjunct en leidt de maag-darm. Ze hebben er plezier in. Er heerst een prettige, dynamische vibe. Recentelijk kregen ze dat bevestigd met mooie stijgende cijfers in de cultuurbarometer die de medewerkerstevredenheid ziekenhuisbreed peilt. Ook de recente visitatie voor de MDL-opleiding verliep uitstekend.

De MDL-afdeling is *big business*. De 28 stafleden, 27 aios, 6 anios, 60 promovendi en het eigen lab met 80 collega's bedienen het grootste aantal MDL-patiënten in het land. Hoe hou je op die schaal de kwaliteit op niveau? "Die bewaken we", trapt Harry Janssen af, "door excellente mensen aan te nemen en vervolgens te zorgen dat ze allemaal met een glimlach op het werk komen. Hoe? Door onderlinge frictie te voorkomen. In zo'n omgeving kunnen mensen excelleren en ontstaat de basis voor een succesvolle afdeling. We selecteren mensen op hun sociale intelligentie, want we willen dat ze goed met elkaar kunnen omgaan. Die verbinding is er dagelijks, we werken op één verdieping en kunnen snel overleggen. Dat geeft een intellectuele boost aan de afdeling."

Het duo zet in om het begrip kwaliteit op de afdeling concreet en zichtbaar te maken. Manon Spaander: "Kwaliteit is in de organisatie geborgd door het als verantwoordelijkheid bij de staf onder te brengen. Tweemaandelijks houden we een kwaliteitsmeeting en bespreken we onder meer hoe snel gaat een ontslagbrief eruit en welke klachten van patiënten spelen er. We sturen er strak op en de uitkomsten geven we terug aan de afdeling. Het draagt bij aan het gevoel dat er grip is op de kwaliteit van ons werk. Dat we het goed doen. Je merkt dat de collega's het leuk zijn gaan vinden nu er

stelselmatig aandacht voor is."

De zorg op de MDL-afdeling richt zich vooral op problemen waarvoor in algemene ziekenhuizen de expertise ontbreekt. Harry Janssen: "Voor levertransplantaties draaien we het grootste programma van Nederland. Dit jaar gaan we naar meer dan honderd. Een record. We hebben een omvangrijke hepatologie-sectie met elf klinische stafleden en daarmee voor eigenlijk alle leverziekten een enorme expertise. We doen al onze echo's zelf met het voordeel dat wij meer kennis van de ziektebeelden hebben dan de radioloog. Dat we zo'n groot eigen lab hebben, is ook bijzonder. Dat is ooit onder leiding van Ernst Kuipers tot wasdom gekomen. Met het lab om de hoek kunnen we snel schakelen, van *bench to bed side* en weer terug om de diagnostiek en behandeling van patiënten te verbeteren."

Bij maag-darm is Erasmus MC het *special referral center* op het gebied van IBD, HPB, oncologie en interventie endoscopie. Manon Spaander: "Complexe patiënten en interventies worden veel naar ons verwezen. Daarnaast focussen we ons op maatschappelijke thema's als vergrijzing en vermindering van capaciteit op de werkvloer. Er is voor de endoscopische vernieuwing een hechte band met de TU Delft en voor het onderwijs op (inter)nationaal niveau de Erasmus School of Endoscopy. Iedereen heeft weliswaar een eigen focusgebied en expertise, maar de verbinding zoeken we door met elkaar ons gezamenlijke doel uit te dragen. En dat is om met behulp van technologie een innovatieve en duurzame afdeling te zijn die blijvend zorg, onderzoek en onderwijs op topniveau levert."



Achteraan (vlnr): Dieke Booi⁴, Willem Pieter Brouwer³, Adriaan van der Meer³, Vincent Rijckborst³, Rael Maan³.

4^e rij (vlnr): Milan Sonneveld³, Linda van Opstal⁵, Dave Sprengers³, Bonnie van der Eijk-Voet⁵, Ilse Molendijk³, Sandra Coenen³, Jurrien Reijnders³, Wim Lammers³, Arjun Koch³, Anne van Eldere³. 3^e rij (vlnr): Florine Kastelein³, Manon Meijer-Videler⁴, Annemarie de Vries³, Janneke van der Woude³.

2^e rij (vlnr): Rob de Knegt³, Lara Elshove⁴, Judith Honing³, Pieter Jan de Jonge³, Lauranne Derikx³, Agnes Reijm⁴.

Voorste rij (vlnr): Marco Bruno³, Sarwa Darwish Murad³, Lydi van Driel³, Manon Spaander^{2,3}, Harry Janssen^{1,3}, Peter Siersema³, Caroline den Hoed³, Sophia van Baalen-van Daalen⁴.

¹Afdelingshoofd, ²Plaatsvervangend afdelingshoofd, ³MDL-arts, ⁴Verpleegkundig Specialist, ⁵Verpleegkundig Specialist i.o. Niet op de foto: Karin Weststrate⁴, Safioen Nabibaks⁴, Stefanie de Jager-Bot⁵, Djuna Cahen³.

Bijsluiters

Advertentie

Advertentie

Referenties MAGMA 3-2024

DARM Darmechografie in Nederland – p. 124-126

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(2):144-164K. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjy113](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113)
2. Malik S, Venugopalan S, Tenorio BG, Khan SR, Loganathan P, Navaneethan U, Mohan BP. Diagnostic accuracy of bowel ultrasonography in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. 2024;37(1):54. DOI: [10.20524/aog.2024.0842](https://doi.org/10.20524/aog.2024.0842)
3. Pruijt MJ, de Voogd FA, Montazeri NS, van Etten-Jamaludin FS, D'Haens GR, Gecse KB. Diagnostic accuracy of intestinal ultrasound in the detection of intra-abdominal complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18(6):958-972. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjad215](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad215)
4. Sagami S, Kobayashi T, Miyatani Y, et al. Accuracy of ultrasound for evaluation of colorectal segments in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(5):908-921. e6. DOI: [10.1016/j.cgh.2020.07.067](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.067)
5. Ilvemark JF, Hansen T, Goodsall TM, et al. Defining transabdominal intestinal ultrasound treatment response and remission in inflammatory bowel disease: systematic review and expert consensus statement. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(4):554-580. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab173](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab173)
6. Allocca M, Fiorino G, Bonifacio C, et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination with colonoscopy in assessing Crohn's disease and guiding clinical decision-making. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(11):1280-1287. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjy093](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy093)
7. Bots S, De Voogd F, De Jong M, et al. Point-of-care intestinal ultrasound in IBD patients: disease management and diagnostic yield in a real-world cohort and proposal of a point-of-care algorithm. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(4):606-615. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjab175](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab175)
8. Goodsall TM, Noy R, Nguyen TM, Costello SP, Jairath V, Bryant RV. Systematic review: patient perceptions of monitoring tools in inflammatory bowel disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2021;4(2):e31-e41. DOI: [10.1093/jcag/gwaa001](https://doi.org/10.1093/jcag/gwaa001)
9. Calabrese E, Rispo A, Zorzi F, et al. Ultrasonography tight control and monitoring in Crohn's disease during different biological therapies: a multicenter study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(4):e711-e722. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.03.030](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.030)
10. De Voogd F, van Wassenae EA, Mookhoek A, et al. Intestinal ultrasound is accurate to determine endoscopic response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a longitudinal prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1569-1581. DOI: [10.1053/j.gastro.2022.08.038](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.038)
11. Ilvemark JF, Wilkens R, Thielsen P, et al. Early intestinal ultrasound predicts intravenous corticosteroid response in hospitalised patients with severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(11):1725-1734. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjac083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac083)

12. Cleveland NK, Picker EA, Dolinger MT, Rubin DT. The arrival of intestinal ultrasound for inflammatory bowel disease care in the United States. *Gastroenterology & Hepatology*. 2023;19(3):147.
13. Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, et al. Noninvasive assessment of postoperative disease recurrence in Crohn's disease: a multicenter, prospective cohort study on behalf of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(12):3143-3151. DOI: [10.1016/j.cgh.2022.11.039](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.039)
14. Maaser C, Petersen F, Helwig U, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020;69(9):1629-1636. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-319451](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319451)
15. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(8):548-558. DOI: [10.1016/S2468-1253\(18\)30161-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30161-4)
16. De Voogd F, Joshi H, Van Wassenae E, Bots S, D'Haens G, Gecse K. Intestinal ultrasound to evaluate treatment response during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(7):1045-1052. DOI: [10.1093/ibd/izab216](https://doi.org/10.1093/ibd/izab216)
17. Flanagan E, Wright EK, Begun J, et al. Monitoring inflammatory bowel disease in pregnancy using gastrointestinal ultrasonography. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(10):1405-1412. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa082](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa082)
18. De Voogd FA, Verstockt B, Maaser C, Gecse KB. Point-of-care intestinal ultrasonography in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(4):209-210. DOI: [10.1038/s41575-021-00418-4](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00418-4)
19. De Voogd F, Bots S, Gecse K, Gilja OH, D'Haens G, Nylund K. Intestinal ultrasound early on in treatment follow-up predicts endoscopic response to anti-TNF α treatment in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(10):1598-1608. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjac072](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac072)
20. Madsen GR, Tolsgaard MG, Gecse K, et al. Classifying Inflammation on Intestinal Ultrasound Images and Cineloops—A Learning Curve Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;jjae112. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjae112](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae112)

LEVER Innovatie in de diagnose van levertumoren: het Liver Artificial Intelligence (LAI) consortium – p. 128-131

1. Wakabayashi T, Ouhmich F, Gonzalez-Cabrera C, Felli E, Saviano A, Agnus V, et al. Radiomics in hepatocellular carcinoma: a quantitative review. *Hepatology international*. 2019;13(5):546-59. DOI: [10.1007/s12072-019-09973-0](https://doi.org/10.1007/s12072-019-09973-0)
2. Starmans MPA, Timmergen MJM, Vos M, Padmos GA, Grünhagen DJ, Verhoef C, et al. The WORC* database: MRI and CT scans, segmentations, and clinical labels for 930 patients from six radiomics studies. medRxiv. 2021:2021.08.19.21262238. DOI: [10.1101/2021.08.19.21262238](https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262238)
3. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74(3):201-9. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25)

4. Starmans MPA, Miclea RL, Vilgrain V, Ronot M, Purcell Y, Verbeek J, et al. Automated Assessment of T2-Weighted MRI to Differentiate Malignant and Benign Primary Solid Liver Lesions in Noncirrhotic Livers Using Radiomics. *Academic Radiology*. 2024;31(3):870-9. DOI: [10.1016/j.acra.2023.07.024](https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.07.024)
5. International Radiology Societies Tackle Radiologist Shortage. <https://www.rsna.org/news/2020/february/international-radiology-societies-and-shortage>, RSNA News 2020.

THEMA: GENEESMIDDELEN Zorg voor frequente evaluatie van indicatie en goede voorlichting over mogelijke nadelige effecten – p. 140-141

1. Zorginstituut Nederland. Gipdatabank. [Online] juli 2024. <https://www.gipdatabank.nl/>.
2. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 10(6):528-34, 2008. DOI: [10.1007/s11894-008-0098-4](https://doi.org/10.1007/s11894-008-0098-4)
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard: Maagklachten. [Online] maart 2021. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/maagklachten>.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-richtlijn: Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelengebruik. [Online] september 2021. <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik>.
5. Koggel LM, Lantinga MA, Büchner FL, Drenth JPH, Frankema JS, Heeregrave EJ, Heringa M, Numans ME, Siersema PD. Predictors for inappropriate proton pump inhibitor use: observational study in primary care. *Br J Gen Pract*. 72(725):e899-e906, 2022 Nov 24. DOI: [10.3399/BJGP.2022.0178](https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0178)
6. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Internal Medicine*. 170(9):772-778, 2010. DOI: [10.1001/archinternmed.2010.73](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.73)
7. Lam, J.R., et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *Jama*. 310(22): p. 2435-42, 2013. DOI: [10.1001/jama.2013.280490](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490)
8. Islam, M.M., et al. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 30(12): p. 1395-1405, 2018. DOI: [10.1097/MEG.0000000000001198](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001198)
9. Freedberg, D.E., Kim, L.S., Yang, Y.X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 152 (4): p. 706-715, 2017. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031)
10. Geneesmiddelen bij levercirrose. [Online] september 2016. <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/protonpompremmer/>.
11. Farmacotherapeutisch Kompas. [Online] <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/protonpompremmers>.
12. College van zorgverzekeringen. *GIPeilingen 2011*. 2012.

13. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol*. 106:1953-60, 2011. DOI: [10.1038/ajg.2011.220](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.220)
14. Implementation of a smartphone app to guide outpatient clinic patients in discontinuing inappropriate PPI use: an open randomized superiority trial. Koggel LM, Timmers T, Lantinga A, Kool RB, Kramers C, van Herwaarden N, Siersema PD. sl : UEG week, 2023.
15. Thuisarts.nl. Keuzehulp Maagklachten. [Online]
<https://www.thuisarts.nl/keuzehulp/maagklachten>.

THEMA: GENEESMIDDELEN Medicatie review na TIPS-plaatsing – p. 147-149

1. Gonzalez, M., Goracci, L., Cruciani, G., & Poggesi, I. Some considerations on the predictions of pharmacokinetic alterations in subjects with liver disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2014, 10(10), 1397–1408. DOI: [10.1517/17425255.2014.952628](https://doi.org/10.1517/17425255.2014.952628)
2. Chalasani N, Gorski C, Patetl NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and Intestinal Cytochrome P450 3A Activity in Cirrhosis: Effects of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology* 2001, 34 (6), 1103-1108. DOI: [10.1053/jhep.2001.29306](https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29306)
3. Vuppalanchi R, Juluri R, Ghabril M, Kim S, Thong N, Gorski JC, Chalasani N, Hall SD. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(7):638-642. DOI: [10.1097/mcg.0b013e3181f8c522](https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181f8c522)
4. Spriet I, Meersseman W, Annaert P, Hoon J, Willems L. Pharmacokinetics of caspofungin in a critically ill patient with liver cirrhosis. *European journal of clinical pharmacology* 2011, 67, 753-735. doi: 10.1007/s00228-011-1066-8. DOI: [10.1007/s00228-011-1066-8](https://doi.org/10.1007/s00228-011-1066-8)
5. De Winter S, Verelst S, Wauters J, Van der Linden L, Verslype C, Willems L, Spriet I. Pharmacokinetic changes after placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 ;70(3):377-378. DOI: [10.1007/s00228-013-1629-y](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1629-y)
6. Zhou C, Chen Y, Liu J, Shi Q, Xiong B. Molecular targeted therapy causes hepatic encephalopathy in patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): A case report and literature review. *J Interv Med*. 2022;5(1):37-39.
7. Bassell T, Aminlari A, Hayden S, Del Rosso J, Ly BT. Phenytoin Toxicity After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *The Journal of Emergency Medicine* 2021, 60(1) 54-57. DOI: [10.1016/j.jemermed.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.010)
8. Fabbiani M, Cattaneo D, Lombardi A, Colaneri M, Sambo M, Novati S, Fusi M, Bruno R. Pharmacokinetic profile of dolutegravir after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(5):1354-1356. DOI: [10.1093/jac/dkz572](https://doi.org/10.1093/jac/dkz572)
9. Jayakrishnan T, Babu M, Goodnow S, Hardman B. BUDESONIDE-INDUCED HYPEROSMOLAR HYPERGLYCEMIC STATE FOLLOWING TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT. *AACE Clin Case Rep*. 2020;6(5):e265-e268. DOI: [10.4158/ACCR-2020-0216](https://doi.org/10.4158/ACCR-2020-0216)
10. Rowland M & Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications, 5th edition, 2019. ISBN 9781496385048.

THEMA: GENEESMIDDELEN Duurzaam voorschrijven van protonpomremmers – p. 157-159

1. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2023. Augustus 2023. Online beschikbaar via <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2023>
2. Müskens JL, van Dulmen SA, Wiersma T, Burgers JS, Hek K, Westert GP, Kool RB. Low-value pharmaceutical care among Dutch GPs: a retrospective cohort study. Br J Gen Pract. 2022 Apr 28;72(718):e369-e377. DOI: [10.3399/BJGP.2021.0625](https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0625)
3. Hardy L, Moven L, Robinson L, Kontogonis R. Case Study Report: Critical Care getting ‘Pumpped Up’ to reduce unnecessary doses of Proton Pump Inhibitor medication. Northamptonshire General Hospital NHS Trust. Maart 2023. Online beschikbaar via <https://networks.sustainablehealthcare.org.uk/sites/default/files/resources/SusQI%20Case%20Study%20Report%20-%20Reducing%20PPI%20doses.pdf>
4. Sydesmo. Hoe visualiseer je een ton CO₂? Laatste update: onbekend. Geraadpleegd: juni 2024. URL: <https://www.syndesmo.nl/co2-visualiseren/>
5. NHG. NHG-standaard maagklachten. Laatste update: september 2021. Geraadpleegd: juni 2024. URL: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/maagklachten#samenvatting-richtlijnen-beleid>
6. KNMP. KNMP Kennisbank. Laatste update: onbekend. Geraadpleegd: juni 2024. URL: <https://kennisbank.knmp.nl/>
7. SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy. Kennisdocument Protonpompremmers. 2022. Online beschikbaar via https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie_Kennisdocument_Protonpompremmers_0.pdf
8. NHG. NHG-standaard preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik. Laatste update: maart 2021. Geraadpleegd: juni 2024. URL: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik>