
Maagklachten

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies over diagnostiek en behandeling van maagklachten
Uw kenmerk : GMV 993511
Ons kenmerk : U-2635/HH/RA\656-F
Bijlagen : 1
Datum : 12 december 2000

Mevrouw de Minister,

Op uw verzoek, vervat in brief nr GMV 993511, bied ik u hierbij een advies aan over de diagnostiek en behandeling van maagklachten. Het is opgesteld door een daartoe door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad en beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde. Advisering op dit terrein was eerder gevraagd in het kader van de zogeheten 126-lijst van medische verrichtingen waarvan de doelmatigheid of het toepassingsgebied onduidelijk is.

Het natuurlijk beloop van maagklachten is meestal gunstig. Daarom is bij een patiënt in een eerste klachtenperiode uitgebreid diagnostisch onderzoek niet nodig. Met nadruk ondersteun ik de aanbeveling van de commissie om het belastende endoscopische onderzoek in eerste instantie te vermijden door toepassing van een test-en-scopiestrategie met betrekking tot Hp-infectie.

De commissie onderschrijft op hoofdlijnen de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap, maar concludeert dat deze richtlijnen vaak onvoldoende navolging vinden. Naar het oordeel van de commissie kan de doelmatigheid aanmerkelijk verbeterd worden door de behandeling te beginnen met relatief eenvoudige en veilige geneesmiddelen, door aanvullend onderzoek te verrichten bij aanhoudende of recidiverende klachten die langdurig gebruik van maagzuurremmers nodig maken, en door Hp-infectie te behandelen bij mensen die ooit een maagzweer hadden.

Graag onderstreep ik ook de aanbevelingen die de commissie doet voor wetenschappelijk onderzoek op de punten waar het gebrek aan kennis bijzonder nijpend is.

Hoogachtend,

(w.g.)

prof.dr JA Knottnerus

Maagklachten

aan

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/26, Den Haag, 12 december 2000

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement "voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid" (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Maagklachten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/26.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Management of dyspepsia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/26.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-353-8

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 15

1 Inleiding 21

1.1 Achtergrond 21

1.2 De adviesaanvraag 22

1.3 De commissie 23

1.4 Afbakening en werkwijze 23

1.5 Opzet van dit advies 24

2 Epidemiologische gegevens 25

2.1 Begrippen 25

2.2 Prevalentie en incidentie 26

2.3 Etiologie en risicofactoren 29

2.4 Natuurlijk beloop 46

2.5 Geneesmiddelengebruik 49

2.6 Kosten 50

3 Diagnostiek 53

3.1	Klachtenpatroon	53
3.2	Lichamelijk onderzoek	56
3.3	Aanvullend onderzoek, endoscopie	58
3.4	Infectie met <i>Helicobacter pylori</i>	5
<hr/>		
4	Behandeling	63
4.1	Een eerste periode van maagklachten	63
4.2	Aanhoudende of recidiverende maagklachten	68
4.3	Zweren van de maag en de twaalfvingerige darm	73
<hr/>		
5	Preventief gebruik van maagbeschermende middelen bij NSAID-gebruik	77
<hr/>		
6	Aanbevelingen voor praktijk en wetenschappelijk onderzoek	79
6.1	Veranderende inzichten	79
6.2	Huidige richtlijnen	80
6.3	Huidige praktijk	81
6.4	Herziening richtlijnen	82
6.5	Knelpunten: patiënten met oude maagzweren of chronisch gebruik van maagzuurremmers	83
6.6	Lacunes in de wetenschappelijke kennis	85
<hr/>		
	Literatuur	87
<hr/>		
	Bijlagen	103
A	De adviesaanvraag	105
B	De commissie	109
C	Gebruikte afkortingen en termen	111

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

In het kader van de doelmatigheidsanalyse van bestaande medische verrichtingen ('126-lijst') beoordeelt een commissie van de Gezondheidsraad de diagnostiek en behandeling van maagklachten. In haar adviesaanvraag vroeg de Minister van VWS aandacht te geven aan:

- de rol van infectie met *Helicobacter pylori* (Hp) bij bovenbuiksklachten
- de effectiviteit van de verschillende groepen geneesmiddelen voor verschillende indicaties
- de meest kosteneffectieve strategieën voor diagnostiek en behandeling van patiënten met bovenbuiksklachten
- de indicaties voor het preventieve gebruik van maagbeschermende geneesmiddelen bij langdurig gebruik van bepaalde groepen geneesmiddelen die de maagwand kunnen beschadigen.

De commissie heeft zich vooral gericht op de eerstelijns gezondheidszorg, omdat patiënten met maagklachten overwegend behandeld worden door de huisarts.

Maagklachten komen vaak voor: volgens een Nederlandse registratie gaat het jaarlijks om ruim 350 000 patiënten die hun huisarts raadplegen. Onder hen bevinden zich ongeveer 50 000 patiënten met maagzweren en 60 000 patiënten met refluxklachten (zuurbranden of oprispingen door terugvloed van zure maaginhoud). In ongeveer 60 procent zijn geen anatomische afwijkingen, zoals een zweer (ulcus) of ontsteking,

aantoonbaar; men spreekt dan van functionele maagklachten. Het blijkt dat de beslissing om een arts te raadplegen, behalve op de ernst en de duur van de klachten, vaak ook berust op angst voor een ernstige, vooral kwaadaardige, aandoening. Bij afwezigheid van specifieke symptomen zijn maagklachten in het algemeen echter niet voorspellend voor een kwaadaardige aandoening. Jaarlijks wordt bij ongeveer 2000 patiënten maagkanker vastgesteld en bij ongeveer 1000 kanker van de slokdarm. Het aantal gevallen van maagzweren en maagkanker vertoont al jaren een dalende trend; het aantal gevallen van slokdarmkanker neemt toe.

Van de meeste maagklachten is de oorzaak niet bekend. De ontdekking in de jaren tachtig dat maagzweren doorgaans veroorzaakt worden door een Hp-infectie betekende een grote vooruitgang in de gastro-enterologie. Hierdoor kwam voor maagzweren een oorzakelijke behandeling beschikbaar. In de euforie die daarop volgde, is Hp-infectie echter door sommigen verantwoordelijk gehouden voor meer maagklachten dan gestaafd wordt door de feiten. Inmiddels komt de betekenis van de infectie weer in het juiste perspectief te staan. Hp-infectie speelt geen rol van betekenis bij het merendeel van de patiënten met functionele maagklachten. Met betrekking tot refluxklachten zijn er zelfs aanwijzingen dat deze infectie een bepaalde mate van bescherming biedt. In de westerse wereld neemt de verspreiding van Hp bovendien voortdurend af. Alhoewel Hp-infectie nog steeds een belangrijke oorzaak is van maagzweren, komen door de geringere verspreiding andere oorzaken steeds meer op de voorgrond te staan. In de VS worden nu al steeds vaker maagzweren aangetroffen bij mensen zonder Hp-infectie. Ook in Europa zal men steeds meer bedacht moeten zijn op Hp-negatieve maagzweren.

Ook geneesmiddelen zijn een belangrijke oorzaak van maagklachten. Met name NSAID's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* of prostaglandinesynthetaseremmers) zijn de belangrijkste oorzaak van niet door Hp veroorzaakte maagzweren. Minder duidelijk, maar mogelijk wel belangrijk, is de invloed van erfelijke factoren, roken, stress, alcohol, voedingsmiddelen of overgewicht.

Diagnostiek

Omdat maagklachten vaak een gunstig natuurlijk beloop hebben, is uitgebreide diagnostiek bij een eerste periode van klachten doorgaans niet nodig. Op grond van het klachtenpatroon en eenvoudig lichamenlijk onderzoek is het zinvol drie groepen te onderscheiden:

- *patiënten met alarmsymptomen* die kunnen duiden op complicaties van een maagzweer of op een kwaadaardige aandoening, bij wie nader onderzoek en gerichte behandeling van onmiddellijk belang zijn

- *patiënten met refluxklachten* (zuurbranden of pijn achter het borstbeen) bij wie een proefbehandeling met maagzuurremmers kan zijn aangewezen
- *alle overige patiënten*, bij wie een behandeling als gold het functionele maagklachten het meest op haar plaats is.

Nader onderscheid van patiënten met klachten die zouden duiden op een maagzweer of van patiënten met motiliteitsklachten (misselijkheid, een opgeblazen gevoel en een snelle verzadiging), zoals in de vigerende richtlijnen, is volgens de commissie niet zinvol, omdat dit geen voorspellende waarde heeft voor onderliggende aandoeningen en evenmin betekenis heeft voor de behandeling.

Aanvullend onderzoek, vooral naar het bestaan van een ulcus, is noodzakelijk als:

- het niet lukt om een eenmaal begonnen medicamenteuze behandeling weer geleidelijk te beëindigen
- de maagklachten onder invloed van de behandeling niet verminderen
- de klachten recidiveren.

Hierbij gaat de voorkeur uit naar endoscopisch onderzoek, omdat men hiermee alle relevante aandoeningen op het spoor kan komen: een zweer, een ontsteking van het slijmvlies of een kwaadaardige aandoening. Zonodig kan men biopten nemen voor nader onderzoek naar Hp-infectie, bepaling van de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen en kwaadaardigheid. Omdat veel patiënten het endoscopisch onderzoek echter als belastend ervaren, kan men een test op Hp-infectie gebruiken om patiënten voor endoscopie te selecteren. Het endoscopisch onderzoek wordt dan voorbehouden aan patiënten met de infectie. Om andere aandoeningen dan een (Hp-gerelateerde) maagzweer uit te kunnen sluiten, dient men echter, als de klachten aanhouden, ook bij een negatieve Hp-test alsnog een endoscopie te verrichten. Bij patiënten die NSAID's gebruiken raadt de commissie af om eerst Hp-diagnostiek te verrichten.

Therapie

Bij refluxklachten/refluxziekte zijn zowel H2-antagonisten als de nog sterker werkende protonpompremmers bewezen effectief. Doordat tegenwoordig alle maagklachten waarbij zuurbranden op de voorgrond staat als refluxklachten beschouwd worden, is het spectrum qua ernst van de klachten sterk verbreed. Bij veel patiënten is het gebruik van protonpompremmers dan ook niet nodig. Belangrijk is voorts dat, ook na kortdurend gebruik van protonpompremmers, een zogeheten *rebound*-fenomeen is beschreven, waardoor het voor patiënten moeilijk is om een eenmaal begonnen

behandeling te stoppen. De commissie beveelt dan ook aan om bij patiënten met refluxklachten waarbij medicamenteuze behandeling nodig is, in eerste instantie een behandeling in te stellen met H2-antagonisten. Zo nodig kan men de overstap maken naar protonpompremmers, waarbij men de medicamenteuze behandeling na twee tot vier weken kuurbehandeling geleidelijk beëindigt. In een minderheid van gevallen is permanente behandeling noodzakelijk.

Bij patiënten met functionele maagklachten zijn het opbouwen van een goede arts-patiëntrelatie, het serieus nemen van de klachten, en geruststelling belangrijke elementen van de behandeling. Van geen enkel geneesmiddel staat onomstotelijk vast dat het een gunstig effect heeft op de klachten. Omdat dit de grootste groep patiënten betreft is er grote behoefte aan nader onderzoek naar effectieve behandelingen.

Op basis van gepubliceerde gegevens over effectiviteit, resistentie, innamegemak (therapietrouw) en bijwerkingen, komen voor Hp-eradicatie twee tripeltherapieën als eerste keus in aanmerking: claritromycine plus amoxicilline gecombineerd met een protonpompremmer of claritromycine plus amoxicilline gecombineerd met ranitidinebismut, beide schema's gedurende zeven dagen. De commissie beveelt aan om bij alle ulcuspatiënten diagnostiek uit te voeren naar Hp-infectie. In het geval van een ulcus tijdens het gebruik van een NSAID, dient de vraag naar de noodzaak van het gebruik en de keuze van het specifieke middel heroverwogen te worden. Hp-infectie en NSAID's veroorzaken ulcera langs verschillende wegen en er is geen belangrijke interactie tussen beide. Het is niet bewezen dat Hp-eradicatie in het algemeen een gunstig effect heeft met betrekking tot NSAID-gerelateerde ulcera.

Naar het oordeel van de commissie is preventief gebruik van maagbeschermende middelen bij NSAID-gebruik alleen noodzakelijk indien specifieke risicofactoren in het geding zijn. Deze risicofactoren zijn een eerder doorgemaakt ulcus tijdens NSAID-gebruik, het gebruik van uitzonderlijk hoge doses NSAID, hoge leeftijd, ernstige aandoeningen anders dan maagzweren, gebruik van corticosteroiden of antistollingsmiddelen, en matige en ernstige vormen van reumatoïde artritis. Op grond van prescriptiegegevens lijkt het echter waarschijnlijk dat maagbeschermende middelen ook vaak worden voorgeschreven als deze risicofactoren geen rol spelen.

Twee groepen patiënten verdienen bijzondere aandacht:

- Patiënten bij wie in het verleden een ulcus is gediagnosticeerd zonder dat toen diagnostiek naar Hp-infectie en eradicatie van de bacterie heeft plaatsgehad. Naar het oordeel van de commissie verdient het aanbeveling om dit bij hernieuwde klachten of chronisch-recidiverend geneesmiddelgebruik alsnog te doen.
- Patiënten die chronisch of recidiverend maagzuurremmers gebruiken zonder dat een specifieke diagnose is gesteld (maagzweer of refluxziekte). Bij deze patiënten

kan naar het oordeel van de commissie het geneesmiddelgebruik meestal geleidelijk worden beëindigd. Als dit echter niet lukt of als de klachten terugkeren, is nader endoscopisch onderzoek aangewezen. Ook hier kan sprake zijn van een behandelbare maagzweer.

Richtlijnen en wetenschappelijk onderzoek

De commissie kan zich in grote lijnen vinden in de bestaande richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Op grond van recente inzichten doet zij enkele aanbevelingen voor herziening. Uit onderzoeksgegevens blijkt dat men in de praktijk de richtlijnen echter vaak niet volgt. Dit betreft vooral de aanbevelingen om de behandeling te beginnen met relatief eenvoudige middelen, om aanvullend onderzoek te verrichten bij aanhoudende of recidiverende klachten die langdurig gebruik van maagzuurremmers nodig maken en om Hp-infectie te diagnosticeren en te behandelen bij patiënten met een ooit aangetoond ulcus. Naar het oordeel van de commissie verdienen initiatieven die reeds uitgevoerd zijn in sommige groepen van huisartspraktijken om de implementatie met betrekking tot deze punten te verbeteren, brede toepassing.

De commissie meent dat de zorg aan patiënten met maagklachten op dit moment vaak belemmerd wordt door gebrek aan kennis. Dit betreft met name de behandeling van functionele maagklachten en refluxziekte. De commissie doet enkele aanbevelingen voor nader onderzoek dienaangaande.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Management of dyspepsia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/26

In conjunction with the analysis of the suitability of existing medical procedures ('126 list'), a Health Council Committee assesses the management of dyspepsia. In her request for advice, the Minister of Health, Welfare and Sport asked that consideration be given to:

- the role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection
- the efficacy of the different groups of drugs for various indications
- the most cost-effective strategies for the management of patients dyspepsia complaints
- the indications for the preventive use of gastroprotective drugs with the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

The Committee has concentrated principally on primary healthcare because patients with dyspepsia are predominantly treated by their GP.

Cases of dyspepsia are a frequent occurrence: according to a Dutch survey, more than 350,000 patients consult their GP annually. Of these, more than 50,000 are patients with gastric ulcers and more than 60,000 patients with reflux disease (heartburn or acid regurgitation). In about 60% of cases no anatomical abnormalities such as ulcer or inflammation can be found, in which case this is referred to as functional dyspepsia. It appears that, apart from the severity and duration of the disorders, the decision to consult a doctor is often based on the fear of a severe, and particularly malignant,

disorder. In the absence of specific symptoms, however, dyspepsia complaints in general are not predictive of a malignant disorder. Gastric cancer is diagnosed in about 2000 patients annually and oesophageal cancer in about 1000. The number of cases of gastric ulcer and gastric cancer has shown a tendency to decline for many years; the number of cases of oesophageal cancer is increasing.

The causes of most cases of dyspepsia are not known. The discovery in the 1980s that ulcers are usually caused by an Hp infection marked a major advance in gastroenterology, providing an effective treatment. In the euphoria that followed, however, Hp infection was held responsible by some authors for more stomach disorders than actually warranted by the facts. A proper sense of proportion is now being restored with respect to the importance of this infection. Hp infection plays no significant role in the majority of patients with functional dyspepsia. With respect to reflux disease, there is even evidence that the infection confers a certain degree of protection. In the Western world, moreover, the spread of Hp is on the decrease. Although Hp infection still represents a major cause of ulcers, other causes are increasingly coming to the fore. In the US, ulcers are now increasingly being found in people without Hp infection. Greater attention should also be paid to Hp-negative ulcers in Europe.

Drugs also are an important cause of dyspepsia. NSAIDs in particular are the main cause of non-Hp-induced ulcers. The significance of other factors, such as hereditary factors, smoking, stress, obesity, diet and alcohol as risk factors for dyspepsia, is less clear.

Diagnosis

Because cases of dyspepsia often regress spontaneously, extensive diagnostic investigations are usually unnecessary. On the basis of the pattern of symptoms and a simple physical examination, three groups may be usefully distinguished:

- patients with warning symptoms, which may indicate complications of a gastric ulcer or a malignant disorder and in whom further investigations and specific treatment are of immediate importance
- patients with reflux complaints (heartburn or pain behind the breastbone) in whom a trial treatment with gastric acid inhibitors may be indicated
- all other patients, in whom treatment as though for functional dyspepsia is most appropriate.

According to the Committee, further differentiation of patients with disorders suggestive of ulcer and patients with motility disorders (nausea, sensation of distension

and rapid satiation), as is the case in current guidelines, is not useful because it has no predictive value for underlying disorders and is of equally little importance for treatment.

Supplementary investigations, particularly for the presence of an ulcer, are necessary if:

- it is not possible to discontinue drug treatment gradually once it has been instituted
- the complaints do not regress under the effect of the treatment
- the disorders recur.

Preference should be given here to endoscopic examination since this enables all relevant conditions to be detected: ulcer, inflammation of the mucous membrane or a malignant condition. Where necessary, biopsies can be taken for further investigations of Hp infection, determination of the susceptibility to antimicrobial agents and malignancy. However, because many patients find the endoscopic examination stressful, a test for Hp infection can be used to select patients for endoscopy. The endoscopic examination is then confined to patients with the infection. If the complaints persist, however, endoscopy should be performed, even in the event of a negative Hp test, in order to rule out other conditions. In patients taking NSAIDs, the Committee advises against first of all performing Hp diagnostic investigations.

Therapy

Both H2 antagonists and proton pump inhibitors have proved effective in reflux complaints/reflux disease. Because all cases of dyspepsia in which heartburn is the predominant feature are currently considered to be reflux complaints, there is a very wide spectrum in terms of the severity of the symptoms. In many patients, therefore, the use of proton pump inhibitors is unnecessary. Moreover, it is important that even after short-term use of proton pump inhibitors a so-called rebound phenomenon is described, as a result of which it is difficult for the patient to discontinue treatment once it has been instituted. In patients with reflux disorders who require drug treatment, the Committee therefore recommends starting treatment with H2 antagonists. Where necessary these may be switched to proton pump inhibitors. Drug therapy should be gradually discontinued after a two- to four-week course of treatment. In a minority of cases permanent treatment is necessary.

In patients with functional dyspepsia, establishing a good doctor-patient relationship, taking the complaints seriously and reassurance are important factors in treatment. It has not been irrefutably established that any drug has a beneficial effect on

the disorders. As this involves the largest group of patients, there is a serious need for further study of effective treatments.

On the basis of published data concerning efficacy, resistance, ease of use (treatment compliance) and side effects, two triple therapies may be considered for first-line therapy: clarithromycin plus amoxicillin combined with a proton pump inhibitor or clarithromycin plus amoxicillin combined with ranitidine bismuth, both regimens for seven days. The Committee recommends undertaking diagnostic tests for Hp infection in all ulcer patients. If an ulcer appears during the administration of an NSAID, the need for the NSAID and the choice of the specific drug, must be reviewed. Hp infection and NSAID cause ulcers in different ways and there is no marked interaction between the two. It is not proven that Hp eradication in general has a beneficial effect in respect of NSAID-related ulcers.

In the Committee's opinion, the preventive use of gastroprotective agents concomitantly with NSAIDs is only necessary if specific risk factors are present. These include a previous ulcer when using NSAIDs, the use of exceptionally high NSAID doses, advanced age, severe disorders other than ulcers, use of corticosteroids or anticoagulants, and moderate or severe forms of rheumatoid arthritis. On the basis of prescription data, however, it seems likely that gastroprotective agents are frequently prescribed even when these factors do not play a role.

Two groups of patients deserve particular attention:

- Patients in whom an ulcer was diagnosed in the past but who did not have a diagnosis of Hp infection and eradication of the bacterium at the time. In the Committee's opinion, this should be done in the event of a recurrence of the disorders or chronic recurrent drug use.
- Patients who take gastric acid inhibitors chronically or recurrently without a specific diagnosis (gastric ulcer or reflux disease). In the opinion of the Committee, drug use can in most cases be gradually discontinued in these patients. If, however, this does not succeed or if the complaints recur, endoscopic investigation is indicated, for this situation too might involve an ulcer amenable to treatment.

Guidelines and scientific research

The Committee agrees in general with the existing guidelines of the Dutch College of General Practitioners (NHG). On the basis of recent insights, it makes some recommendations for revision. Study data show, however, that in practice the guidelines are often not followed. This applies above all to recommendations on

starting treatment with relatively simple and safe medicines, on supplementary investigations for persistent or recurrent complaints which require the long-term use of gastric acid inhibitors, and on diagnosis and treatment of Hp infection in patients with a previously detected ulcer. In the Committee's view, initiatives that have already been carried out in some general practice groups to improve the implementation should be generally applied.

The Committee is of the opinion that care of patients with dyspepsia is often hampered by a lack of knowledge. This applies specifically to treatment of functional dyspepsia and reflux disease. The Committee makes some recommendations for further research in this respect.

Inleiding

1.1 Achtergrond

In het op 28 oktober 1993 aan de Staatssecretaris van WVC uitgebrachte 'Advies inzake kosten-effectiviteitsevaluatie van bestaande verstrekkingen' van de Ziekenfondsraad (thans geheten College voor Zorgverzekeringen) zijn 126 medische verrichtingen genoemd waarvan de doelmatigheid of het toepassingsgebied onduidelijk is. Als nummer 11 op de lijst fungeert de behandeling met H2-blokkers van patiënten met maagklachten zonder objectieve diagnose; nummer 80 is de behandeling van patiënten met *ulcus ventriculi* of *ulcus duodeni*. In de toelichting bij nummer 11 stelde de Ziekenfondsraad indertijd dat de toepassing van H2-blokkers de behandeling van patiënten met maagzweren in belangrijke mate heeft veranderd. In de huisartsenpraktijk zou de neiging bestaan om deze middelen ook toe te passen zonder dat de diagnose *ulcus ventriculi* of *ulcus duodeni* (zweer in de maag respectievelijk de twaalfvingerige darm) is vastgesteld. Dat leidt, aldus de Ziekenfondsraad, tot langdurige behandelingen met relatief dure middelen waarvan de noodzaak niet is aangetoond. Ook stelde de Raad dat onderzoek een bijdrage zou kunnen leveren aan standaardisering van het medisch handelen.

Nadat de 126-lijst was opgesteld, hebben nog weer andere geneesmiddelen op ruime schaal ingang gevonden bij de behandeling van patiënten met maagklachten. Hierbij moet vooral gedacht worden aan protonpompremmers (PPR), die een zeer

krachtige vermindering van de maagzuurproductie bewerkstelligen. Ook is het inzicht gegroeid dat het overgrote deel van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm mede veroorzaakt wordt door de bacterie *Helicobacter pylori* (Hp). Hierdoor is het in principe mogelijk geworden de belangrijkste oorzaak van de zweren weg te nemen en recidieven te voorkomen. Door het zure milieu in de maag en de lokalisatie van de infectie diep in de slijmvlieswand is uitroeiing van de bacterie echter niet eenvoudig. Over een eventuele rol van Hp-infectie bij andere bovenbuiksklachten, zoals reflux-oesofagitis (ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm) en functionele maagklachten, bestaat veel minder duidelijkheid.

1.2 De adviesaanvraag

Met betrekking tot het onderwerp maagklachten ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad op 12 mei 1999 een verzoek van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om nadere wetenschappelijke informatie (bijlage A, punt 4). De Minister benadrukt hierin de omvang en de complexiteit van het probleem. Zij onderstreept dat krachtige maagzuurremmende medicatie, zoals toepassing van H2-antagonisten en PPR, de behandeling van patiënten met maagklachten sterk veranderd hebben. De sterke stijging in het gebruik van deze middelen en de daaraan verbonden kosten brengen haar tot de vraag of het voorschrijven van deze middelen in overeenstemming is met wetenschappelijke gegevens over effectiviteit en doelmatig gebruik. Specifiek verzoekt zij de Gezondheidsraad antwoord te geven op de volgende vragen:

- Wat zijn, afhankelijk van de setting, de meest kosteneffectieve strategieën voor diagnostiek en behandeling van patiënten met bovenbuiksklachten?
- Wat is de rol van *Helicobacter pylori*-infectie bij bovenbuiksklachten? Wat zijn naar de huidige inzichten de indicaties voor eradicatie van *Helicobacter pylori* en wat is hierbij de meest doelmatige combinatie van middelen?
- Voor welke indicaties is de effectiviteit van de verschillende groepen geneesmiddelen overtuigend aangetoond en voor welke niet?
- Hoe groot is de omvang van het preventieve gebruik van maagzuurremmers bij langdurig gebruik van bepaalde groepen geneesmiddelen (NSAID's: *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, acetylsalicylzuur en corticosteroiden). Welke zijn volgens de huidige stand van de wetenschap de indicaties voor dit preventieve gebruik?

1.3 De commissie

De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft op 23 juni 1997 de Kerncommissie MTA (*medical technology assessment*) geïnstalleerd (zie bijlage B), die de taak kreeg de onderwerpen van de 126-lijst te evalueren. Op 18 februari 1999 volgde de instelling van een aan de Kerncommissie gekoppelde werkgroep van deskundigen voor de diagnostiek en de behandeling van maagklachten (bijlage B). Als commissie voor dit onderwerp fungeert het geheel van die werkgroep en de Kerncommissie MTA.

1.4 Afbakening en werkwijze

Onder *maagklachten* verstaat de commissie: niet-acute pijn in de bovenbuik of zuurbranden, al dan niet in combinatie met misselijkheid, een opgeblazen gevoel of een snel intredend gevoel van verzadiging, voorzover deze klachten hun (vermoedelijke) oorsprong hebben in het onderste uiteinde van de slokdarm, in de maag of in de twaalfvingerige darm. De commissie beperkt zich tot de diagnostiek en de behandeling van maagklachten in relatie tot de belangrijkste groepen aandoeningen, namelijk zweren in de maag (*ulcus ventriculi*) of de twaalfvingerige darm (*ulcus duodeni*), refluxklachten, functionele maagklachten en carcinoom van slokdarm of maag. Slokdarmkanker en maagkanker worden kort besproken in relatie tot respectievelijk refluxklachten en *ulcus ventriculi* of infectie met *Helicobacter pylori* (Hp). Andere, meestal zeldzame aandoeningen blijven buiten beschouwing.

De commissie heeft zich vooral gericht op de eerstelijns gezondheidszorg. De reden hiervoor is patiënten met maagklachten overwegend behandeld worden door de huisarts.

De probleemstelling is uitgewerkt aan de hand van de wetenschappelijke literatuur over verschillende aspecten van maagklachten, onder meer epidemiologische gegevens over prevalentie, incidentie, trends en risicofactoren, gegevens over de sensitiviteit en specificiteit van diagnostisch onderzoek (endoscopie, diagnostiek naar de aanwezigheid van infectie met Hp) en gegevens over de effectiviteit van behandelmethoden. Relevante publicaties werden opgespoord in onder meer het MedLine-bestand waarin publicaties in een groot aantal medisch-biologische tijdschriften wereldwijd zijn samengevat. Ook zijn relevante publicaties aangedragen door commissieleden en door het natrekken van literatuurverwijzingen uit andere artikelen. Nadere selectie van publicaties vond plaats op grond van de in het onderzoek gehanteerde methode (de interne validiteit) en de mate van generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten.

De commissie heeft ook de huidige richtlijnen en de feitelijke praktijk, voorzover hierover gegevens beschikbaar zijn, in haar overwegingen betrokken. Het

doelmatigheidsvraagstuk is in eerste instantie uitgewerkt aan de hand van een beoordeling van de effectiviteit en de eventuele nadelige effecten. Alleen indien er verschillende, maar ongeveer even effectieve diagnostische of therapeutische opties zijn, heeft de commissie de kosten expliciet in ogenschouw genomen.

1.5 Opzet van dit advies

Hoofdstuk 2 is een overzicht van gegevens over het vóórkomen van aan maagklachten ten grondslag liggende aandoeningen, de kennis over risicofactoren, de omvang van het gebruik van geneesmiddelen bij maagklachten en de aan maagklachten gerelateerde kosten. Deze kennis gebruikt de commissie vervolgens in hoofdstuk 3 en 4 bij de bespreking van respectievelijk de diagnostiek en de behandeling. In hoofdstuk 5 staat het voorschrijven van maagbeschermende middelen ter preventie van maagklachten bij gebruik van NSAID's ter discussie. Nadat aldus de meer of minder ideale situatie geschetst is, vergelijkt de commissie deze tenslotte in hoofdstuk 6, voorzover beschikbare gegevens dat toelaten, met de bestaande richtlijnen en de huidige praktijk. Ook doet de commissie hier, op gebieden waar het gebrek aan wetenschappelijke gegevens het meest nijpend is, enkele aanbevelingen voor nader onderzoek. In Bijlage C is een overzicht opgenomen van technische termen en afkortingen.

Epidemiologische gegevens

2.1 Begrippen

In 1.4 is aangegeven wat de commissie verstaat onder *maagklachten*. De commissie beschouwt de termen *dyspepsie* en *indigestie* als synoniemen. De belangrijkste groepen van aandoeningen zijn: zweren in de maag (*ulcus ventriculi*, UV) of de twaalfvingerige darm (*ulcus duodeni*, UD), refluxklachten en functionele maagklachten.

Een UV of een UD is een defect in het slijmvlies, met een bepaalde minimale doorsnede (meestal wordt 0,5 cm aangehouden) en een minimale diepte (door de *muscularis mucosae* heen). Ter wille van de leesbaarheid gebruikt de commissie de term *maagzweren* als aanduiding van zowel ulcera van de maag als van de twaalfvingerige darm. Waar het onderscheid relevant is, is het aangegeven door het gebruik van de Latijnse namen. Zweren van maag of twaalfvingerige darm veroorzaakt door een teveel aan maagzuur worden gezamenlijk vaak aangeduid met de term *peptische ulcera*. De meeste patiënten met maagzweren hebben bovenbuiksklachten, maar geen enkel klachtenpatroon is specifiek. De meest voorkomende klacht is pijn.

Refluxklachten worden veroorzaakt door terugvloed van zure maaginhoud naar de slokdarm. Zuurbranden (een branderig gevoel vanuit de maag of laag in de borstkas, opstijgend tot in de hals) en pijn achter het borstbeen zijn de meest voorkomende symptomen. De klachten zijn het hevigst 30 tot 60 minuten na de maaltijd. Ze kunnen toenemen bij bukken en liggen, en verminderen wanneer de patiënt rechtop gaat zitten

of gaat staan. De aandoening die aan deze klachten ten grondslag ligt, noemt men *refluxziekte*. Naar het oordeel van de commissie is het niet juist om, zoals wel gebeurt (Den99), in alle gevallen waarin de klachten een zekere intensiteit en frequentie hebben te spreken van refluxziekte. Deze term kan beter reserveren voor gevallen waarin de reflux is aangetoond door endoscopisch onderzoek of door 24-uurs meting van de zuurgraad in de slokdarm.

Onder *functionele maagklachten* (of: *non-ulcer dyspepsia*) verstaat de commissie maagklachten zonder dat er aanwijzingen zijn voor specifieke oorzaken zoals maagzweren, refluxziekte of andere omschreven aandoeningen van maag, slokdarm, twaalfvingerige darm of andere buikorganen. Om deze oorzaken uit te kunnen sluiten vindt vaak endoscopisch onderzoek van slokdarm, maag en duodenum plaats. Als dergelijk aanvullend onderzoek (nog) niet is gedaan, spreekt men van *niet-specifieke maagklachten*. De klachten als zodanig zijn vaak niet van die bij maagzweren of refluxklachten te onderscheiden.

2.2 Prevalentie en incidentie

Maagklachten komen vaak voor. In westerse landen hebben drie tot vier op de tien mensen er ten minste eens per jaar last van (Jon89). In de meeste gevallen zijn de klachten mild. De commissie concentreert zich in dit advies op maagklachten van zodanige aard of ernst dat de betrokkene medisch advies inwint. Het gaat hierbij naar schatting om een kwart van het totaal (Jon90).

Er blijkt meestal geen duidelijke relatie te bestaan tussen klachten en anatomische bevindingen. Zo zijn maagzweren vaak asymptomatisch en zijn de ontstekingsverschijnselen in de slokdarm bij sommige patiënten met ernstige klachten van zuurbranden veel geringer dan bij anderen die weinig last hebben. Het is dan ook moeilijk om de verschillende aandoeningen op grond van de klachten van elkaar te onderscheiden. Om dezelfde reden is het moeilijk betrouwbare gegevens te verkrijgen over de frequentie waarmee deze aandoeningen voorkomen. Bij de meeste patiënten met maagklachten vindt men geen anatomische afwijkingen, zoals een ulcus. Naar schatting maken functionele maagklachten ongeveer 80 procent uit van alle maagklachten en ongeveer 60 procent van de aan de huisarts voorgelegde klachten.

Betrouwbare, zij het enigszins gedateerde, gegevens over het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen (de incidentie) van de belangrijkste aandoeningen die aan maagklachten ten grondslag kunnen liggen in Nederland komen voort uit de Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de Huisartsenpraktijk (tabel 1).

Het blijkt dat de beslissing om een arts te raadplegen, behalve op de ernst en de duur van de klachten, vaak ook berust op angst voor een ernstige, vooral kwaadaardige,

aandoening (Hol94, Joh90, Lyd89, Tal92b). In dit verband zijn gegevens over de frequentie van kanker van de slokdarm en de maag relevant (zie tabel 2). Met respectievelijk ruim 2000 en bijna 1000 nieuwe gevallen per jaar behoren maagkanker en slokdarmkanker niet tot de meest voorkomende tumoren. Tezamen maakten zij in 1995 6,4 procent uit van de incidentie van kanker onder mannen en 3,4 procent onder vrouwen. Omdat kankers van slokdarm en maag relatief vaak fataal verlopen, veroorzaken zij een groter deel van de sterfte door kanker: respectievelijk 9 procent onder mannen en 6 procent onder vrouwen (Vis98). Het komt bijna niet voor dat deze kankers zich uiten als maagklachten zonder meer. Vaak zijn er, bij alle leeftijden, ook zogeheten alarmsymptomen (zie 3.1.1; Chr97, Gil99a). Wanneer zich alarmsymptomen voordoen, zijn doorgroei en metastasering veelal reeds opgetreden. Dit betekent overigens niet dat onderzoek en behandeling dan niet meer zinvol zijn: vroege diagnostiek en behandeling kunnen bijdragen aan de effectiviteit van palliatie en aan behoud van de kwaliteit van leven. De commissie concludeert dat maagklachten als zodanig (zonder alarmsymptomen) niet voorspellend zijn voor kwaadaardige aandoeningen. Zij bespreekt de frequentie van kanker in relatie tot de leeftijd in 2.3.1.

De incidentie van kanker van de maag is tussen 1989 en 1995 gedaald. In registraties maakt men doorgaans geen onderscheid tussen kankers in het proximale (eerste) gedeelte van de maag en in de rest (de distale maag). Als men dit onderscheid wel maakt, blijkt dat het aantal gevallen van carcinoom in de proximale maag juist stijgt, net als het aantal gevallen van carcinoom in het onderste deel van de slokdarm (Han93, Per93, Pow92). Deze veranderingen worden in verband gebracht met een lagere prevalentie van infectie met Hp. Infectie met Hp is een risicofactor voor carcinoom van de distale maag, maar biedt een bepaalde mate van bescherming tegen carcinoom van de proximale maag en de slokdarm (zie 2.3.2).

De in tabel 1 gepresenteerde incidenties van zweren van maag en twaalfvingerige darm, respectievelijk 0,8 en 2,6 per 1000 personen, zijn ongeveer gelijk aan schattingen voor andere westerse landen. In het algemeen zijn incidenties van 1 tot 3 per 1000 gerapporteerd. Naar schatting vijf tot tien procent van de bevolking heeft gedurende het leven last van maagzweren. De frequentie van bloedingen wordt geschat op 30 tot 50 per 100 000 mensen per jaar, die van perforatie op 5 tot 10 per 100 000 per jaar (Bod97).

Tabel 1 Incidentie van aandoeningen die aan maagklachten ten grondslag kunnen liggen per jaar, naar geslacht, Nederland 1987-1988 (Bron: Vel91^a).

aandoening	allen			mannen	vrouwen
	N	%	n /1000	n /1000	n /1000
zweren					
- van de maag	11 800	3,2	0,8	1,2	0,8
- van de twaalfvingerige darm	38 600	10,4	2,6	3,6	2,0
- andere peptische ulcera ^b	5 900	1,6	0,4	0,4	0,4
refluxklachten	63 200	17,0	4,3	3,2	5,2
maagcarcinoom	2 100	0,6	0,14	-- ^c	-- ^c
niet-specifieke maagklachten	250 000	67,3	16,6	16,8	16,4
alle aandoeningen	371 600	100	25,4	-- ^c	-- ^c

^a Ten behoeve van dit advies zijn voor de aandoening *refluxklachten* de frequenties van 'zuurbranden' en 'hernia diafragmatica' samengevoegd; voor *niet-specifieke maagklachten* zijn samengevoegd 'maagpijn', 'misselijkheid' en 'afwijking maagfunctie/gastritis'.

^b niet indeelbaar als zweer van de maag of van de twaalfvingerige darm

^c geen gegevens beschikbaar

Tabel 2 Trends in de incidentie van kanker van slokdarm en maag in Nederland: absolute aantallen (N) en aantal per 100 000 (INC) (Bron: Vis98).

	1989		1990		1991		1992		1993		1994		1995		Trend
	N	INC	N	INC	N	INC	N	INC	N	INC	N	INC	N	INC	
<i>maagkanker</i>															
mannen	1607	24,1	1572	23,4	1669	24,3	1556	22,4	1526	21,6	1487	20,7	1449	19,8	↓
vrouwen	935	9,6	914	9,2	916	9,2	964	9,5	860	8,3	903	8,6	812	7,8	↓
<i>slokdarmkanker</i>															
mannen	460	6,9	518	7,8	541	8	577	8,3	606	8,6	645	9,1	662	9,1	↑
vrouwen	225	2,4	291	3,1	312	3,2	284	2,9	309	3,2	314	3,2	331	3,4	↑

INC = aantal per 100 000, gestandaardiseerd naar de Europese populatie

Bron: Vis98

Een maat voor alle gevallen, zowel oud als nieuw, op een bepaald moment of in een bepaald tijdvak, is de prevalentie. In tabel 3 zijn schattingen gepresenteerd afkomstig uit de Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de Huisartsenpraktijk. Doordat deze gegevens voortkomen uit registratie gedurende drie maanden van consultaties van huisartsen vormen zij een onderschatting van het aantal gevallen van chronische aandoeningen waarvoor de patiënt zijn huisarts niet elke drie maanden raadpleegt.

2.3 Etiologie en risicofactoren

Aandoeningen van een complex systeem als het spijsverteringskanaal hebben zelden een enkelvoudige oorzaak. Een complicerende factor is dat de symptomen van aandoeningen die maagklachten veroorzaken vaak sterk overlappen. In onderzoek wordt tussen deze aandoeningen vaak onvoldoende onderscheid gemaakt, terwijl er met betrekking tot de etiologie (de oorzaken) en de pathogenese (de ontstaanswijze) wel verschillen zijn. Er is relatief veel onderzoek gedaan naar risicofactoren voor maagzweren, maar opmerkelijk weinig bruikbaar onderzoek met betrekking tot refluxklachten en functionele maagklachten. Deze laatste aandoeningen zijn veel moeilijker scherp af te grenzen. Maar ook bij maagzweren is geen goed onderzoek verricht waarin de verschillende risicofactoren naast elkaar zijn gezet. In de laatste 15 jaar is duidelijk geworden dat infectie met Hp verreweg de belangrijkste oorzaak is van maagzweren. Doordat de verspreiding van Hp in de bevolking sterk terugloopt, worden andere risicofactoren echter belangrijker. Uitgezonderd de rol van NSAID's is de kennis over deze andere risicofactoren gering.

Tabel 3 Prevalentie per drie maanden van aandoeningen die aan maagklachten ten grondslag kunnen liggen, naar geslacht, Nederland 1987-1988 (Bron: Vel91^a)

aandoening	allen		mannen			vrouwen		
	N	%	n /1000	n /1000	n /1000	n /1000	n /1000	
zweren								
- van de maag	12 100	4,8	0,8	0,9	0,7			
- van de twaalfvingerige darm	29 800	11,9	2,0	2,7	1,4			
- andere peptische ulcera ^b	5 800	2,3	0,4	0,5	0,3			
refluxklachten	50 700	20,3	3,5	2,5	4,3			
Maagcarcinoom	3 600	1,4	0,2	0,3	0,2			
niet-specifieke maagklachten	147 800	59,2	10,1	10,3	9,8			
alle aandoeningen	249 800	100	17,1	-- ^c	-- ^c			

^a Ten behoeve van dit advies zijn voor de aandoening *refluxklachten* de frequenties van 'zuurbranden' en 'hernia diafragmatica' samengevoegd; voor *niet-specifieke maagklachten* zijn samengevoegd 'maagpijn', 'misselijkheid' en 'afwijking maagfunctie/gastritis'.

^b niet indeelbaar in een van de andere categorieën

^c geen gegevens beschikbaar

2.3.1 Leef tijd en geslacht

Bij onderzoek van alle 20- tot 69-jarige inwoners van een dorp in Noorwegen bleken maagklachten frequent voor te komen op alle leeftijden, gemiddeld bij 25 procent van de mensen. De prevalentie onder mannen was iets hoger dan die onder vrouwen: maagklachten ooit respectievelijk 30 en 24 procent, functionele maagklachten 12 en 14 procent en maagzweren (aantoonbaar in de voorgeschiedenis of op het moment van onderzoek) 9 en 5 procent. De prevalentie van maagzweren nam toe met de leeftijd en bedroeg 1 tot 4 procent in de leeftijdsgroepen tot 50 jaar en 9 tot 11 procent in de oudere leeftijdsgroepen. Functionele maagklachten kwamen relatief weinig voor op gevorderde leeftijd: in alle leeftijdsgroepen tot 60 jaar bedroeg de prevalentie ongeveer 15 procent, boven deze leeftijdsgrens slechts 7 procent (Ber96).

Leef tijd kan op zichzelf een risicofactor zijn voor een aandoening, maar is ook een echo van de periode waarin men geboren is. Een aanzienlijk deel van de verschillen in de prevalenties van aandoeningen van de maag tussen leeftijdsgroepen en tussen mannen en vrouwen (zie tabellen 1 tot en met 4) berust waarschijnlijk op historische verschillen in de blootstelling aan Hp. Mensen die geboren zijn in de eerste helft van de twintigste eeuw (en die nu dus 50 tot 100 jaar oud zijn) zijn veel vaker dan jongeren geïnfecteerd met Hp, een risicofactor voor maagzweren en maagcarcinoom (zie 2.3.2). Maagzweren worden onder ouderen dan ook relatief veel aangetroffen. Deze verschillen zullen in de toekomst waarschijnlijk kleiner worden (zie hieronder; Son95). Met de huidige kennis is het niet goed mogelijk om een eventueel specifiek leef tijdseffect te onderscheiden.

In tabel 4 zijn incidenties van kankers van de maag en de slokdarm weergegeven naar leef tijd. Hieruit blijkt dat kankers van slokdarm en maag op jonge leef tijd weinig voorkomen, terwijl de frequentie toeneemt met de leef tijd. De associatie met leef tijd kan waarschijnlijk grotendeels verklaard worden als een cohorteffect samenhangend

Tabel 4. Incidentie (aantal per 100 000) van kanker van slokdarm en maag, naar leef tijd, Nederland 1995 (Bron: Vis98).

leef tijd	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
<i>mannen</i>															
maagkanker	0,2	0,2	0,3	1,2	2,1	6,3	10,4	17,3	28,3	47,3	78,3	102,3	162,1	183,4	178,2
slokdarmkanker	--	--	0,3	0,4	1,0	2,1	5,9	9,9	19,2	29,6	41,9	45,9	44,3	64,8	52,5
<i>vrouwen</i>															
maagkanker	--	0,2	--	0,6	2,0	2,1	3,8	5,7	14,4	20,3	25,6	42,0	51,9	79,0	80,3
slokdarmkanker	--	--	--	--	--	1,1	3,5	6,4	8,1	8,4	10,1	13,3	20,9	26,3	27,6

met de afnemende verspreiding van Hp-infectie, een belangrijke risicofactor voor maagkanker (zie 2.3.2). Aanvankelijk betrof dit vooral de jongere leeftijdsgroepen, maar omdat dit proces al inzette in het begin van de 20^e eeuw, daalt de incidentie van maagkanker in het algemeen en nu in toenemende mate ook onder ouderen.

Maagklachten als zodanig zijn niet voorspellend voor maligniteit, maar aangezien de frequentie van maagkanker vooralsnog sterk leeftijdsgerelateerd is, vormt een eerste episode van maagklachten bij oudere personen, ook zonder alarmsymptomen, wel een reden voor aanvullend onderzoek. In de huidige richtlijnen wordt aanbevolen om bij een eerste periode van maagklachten bij mensen ouder dan 45 jaar endoscopisch onderzoek te verrichten, ook als er geen alarmsymptomen zijn. Naar het oordeel van de commissie is de frequentie van carcinoom tot de leeftijd van 55 jaar echter zo laag, dat men de grens voor de leeftijd gemotiveerd onderzoek in het algemeen bij 55 jaar in plaats van 45 jaar kan leggen (Chr97, Gil99a).

2.3.2 Infectie met *Helicobacter pylori*

Peptische ulcera

In veel onderzoeken is een sterke associatie gevonden tussen peptische ulcera en Hp-infectie (War83, Mar84). Van patiënten met een *ulcus ventriculi* (UV) bleek 84 procent geïnfecteerd, in het geval van een *ulcus duodeni* (UD) zelfs 95 procent (Kui95). Hp-infectie komt veel voor: van de algemene bevolking in westerse landen is 20 tot 40 procent geïnfecteerd. Naar schatting 10 tot 20 procent van Hp-geïnfecteerden krijgt op de lange duur zweren. De kans is vier- tot achtmaal zo hoog als bij afwezigheid van de infectie (Sip89, Cul93, Nom94). Maagzweren bij mensen die met Hp geïnfecteerd zijn, hebben sterk de neiging om te recidiveren. Recidieven zijn echter vrijwel volledig te voorkomen door uitroeiing van de bacterie (eradicatie) (Lai98). Deze ontdekking is één van de belangrijkste vorderingen geweest in de gastro-enterologie in de afgelopen 20 jaar. Recidiverende zweren betekenden vroeger een veel voorkomende chronische ziekte, die gepaard ging met hoge morbiditeit, een grote behoefte aan medicamenteuze onderhoudsbehandeling en frequente noodzaak tot chirurgisch ingrijpen.

Hp-infectie leidt zo goed als altijd tot een chronische ontsteking van het maagslijmvlies (gastritis), die echter vaak geen aanleiding geeft tot klachten. Tot voor kort was deze ontsteking zo algemeen dat men dacht dat ontstekingsverschijnselen in het maagslijmvlies normaal zijn. De interactie tussen Hp-infectie enerzijds en ontsteking van het maagslijmvlies en productie van maagzuur anderzijds is complex en van variabele aard. Aan de ene kant van het spectrum zijn er mensen bij wie de infectie en de ontsteking van het maagslijmvlies beperkt zijn tot het laatste deel van de maag.

De ontstoken cellen produceren stoffen die de maag aanzetten tot een grotere zuurproductie. Het gaat vooral om patiënten met UD. Helemaal aan de andere kant van het spectrum staan degenen bij wie de gastritis zich over een groter gebied heeft uitgebreid en de zuurproducerende cellen zelf heeft aangetast. Deze situatie doet zich vooral voor bij patiënten met UV (Kui99).

Welke situatie zich in het individuele geval voordoet, hangt waarschijnlijk af van zowel factoren van de bacterie als van de gastheer. Verschillende varianten van Hp zijn te herkennen aan verschillen in hun erfelijk materiaal. Er zijn aanwijzingen dat infectie met Hp-stammen die gekenmerkt worden door het zogeheten cagA-gen, het maagslijmvlies aanzetten tot een grotere productie van ontstekingsbevorderende stoffen. CagA-positieve Hp-stammen worden vaker dan bij anderen gevonden bij mensen met zweren van maag of twaalfvingerige darm of met maagkanker (Spe00). Omdat cagA-positieve Hp-stammen tot meer ontsteking leiden, is de zuurproductie bij mensen die met dergelijke stammen geïnfecteerd zijn in het algemeen lager. Infectie met cagA-positieve stammen beschermt daarom waarschijnlijk tegen refluxklachten en slokdarmkanker. De associatie tussen cagA-status en ziekte is echter niet zo sterk dat zij mogelijkheden biedt om mensen met een verhoogd risico van ziekte te onderscheiden van hen die geen extra risico lopen.

Met betrekking tot factoren in de gastheer zijn recent aanwijzingen gevonden dat de reactie op de infectie en de mate van ontsteking mede bepaald worden door erfelijke factoren bij de gastheer (Oma00). Voorts heeft Sonnenberg met zijn analyses van de incidentie van maagzweren in de VS en negen Europese landen, waaronder Nederland, aannemelijk gemaakt dat de leeftijd waarop men besmet raakt met Hp een belangrijke determinant is voor het beloop. UV is geassocieerd met Hp-infectie vóór de leeftijd van ongeveer vier jaar, UD met infectie tussen ongeveer 4 en 15 jaar (Son87, Son95). Een verschuiving van het moment van infectie naar een gemiddeld hogere leeftijd zou tot het epidemisch voorkomen van maagzweren in de negentiende en twintigste eeuw hebben geleid. Tot ongeveer 1800 leidde algemene verspreiding waarschijnlijk al op zuigelingenleeftijd tot infectie met relatief weinig symptomen. Betere hygiëne leidde daarna tot verminderde verspreiding en tot infectie op een stijgende gemiddelde leeftijd. Dientengevolge trad een epidemie op van aanvankelijk vooral maagzweren (en, daarmee samenhangend, maagkanker) en later ook zweren van de twaalfvingerige darm. Beide epidemieën bereikten hun hoogtepunt rond het midden van de twintigste eeuw, die van maagzweren wat eerder dan die van zweren van de twaalfvingerige darm (Son95). Het is zeker niet uitgesloten dat andere factoren, bijvoorbeeld verspreiding van andere Hp-stammen, een rol hebben gespeeld. Wel is ook voor andere infectieziekten, bijvoorbeeld polio, beschreven dat het klinische beeld afhangt van de leeftijd waarop de besmetting plaatsvond.

De commissie waarschuwt voor overschatting van het belang van Hp-infectie. In westerse landen is er sprake van een gestage daling van de prevalentie en de incidentie. Verspreiding vindt vooral plaats op de kinderleeftijd. Risicofactoren voor besmetting, bijvoorbeeld het delen van kamers en slaapruijnte, het ontbreken van warm stromend water en de aanwezigheid hebben van veel familieleden zijn gerelateerd aan sociaal-economische omstandigheden zoals behuizing, gezinsgrootte en hygiëne. Tegenwoordig is van de adolescenten in ons land nog slechts 10 tot 20 procent geïnfecteerd en ten minste 50 procent van de bejaarden (Roo97). Door de steeds lagere infectiegraad onder opeenvolgende generaties kinderen komen maagzweren in de westerse wereld nu steeds minder voor. Voor Nederland is deze ontwikkeling gedocumenteerd in het onderzoek van Hoogendoorn. Hij toonde aan dat de opnamefrequentie en de sterfte in verband met peptische ulcera in jongere generaties al sterk daalden vóór de introductie van het maagzuurremmende medicijn cimetidine in 1977 (Hoo84). In 1984 kon hij de daling nog niet verklaren, omdat het verband met de dalende incidentie van Hp-infectie nog niet bekend was.

Waarschijnlijk worden andere oorzaken van maagzweren relatief belangrijker door de verminderde verspreiding van Hp. Ciociola en medewerkers vonden onder 2394 patiënten bij wie in het begin van de jaren negentig in de VS de diagnose *ulcus duodeni* was gesteld nog slechts een Hp-infectie bij 67 tot 79 procent, terwijl het percentage in eerdere patiëntenseries, zoals al vermeld, 95 bedroeg (Cio99). Soortgelijke bevindingen zijn gerapporteerd door andere onderzoekers, vooral uit de Verenigde Staten (Bru97, Gis97, Mah97, Pet96, Schub99). Doordat Hp-infecties tot voor kort zeer algemeen voorkwamen kan het belang voor het ontstaan van ulcera bovendien zijn overschat. Mogelijk is Hp niet bij alle patiënten waarbij de infectie wordt aangetroffen de oorzaak van het ulcus. In een meta-analyse voor de Verenigde Staten van kwalitatief hoogwaardige onderzoeken naar het effect van Hp-eradicatie en waarbij NSAID-gebruik was uitgesloten, bedroeg de frequentie van ulcusrecidief 20 procent, veel hoger dus dan gevonden in eerder onderzoek (Lai98). Dergelijke bevindingen zijn nog niet gerapporteerd voor Europa, maar de commissie acht het waarschijnlijk dat deze ontwikkeling zich ook hier zal gaan voordoen.

Een maat voor het deel van alle maagzweren dat het gevolg is van Hp-infectie volgt uit het populatie-attributief risico (PAR), ook wel etiologische fractie geheten (Cou94). In zijn meest eenvoudige vorm en onder bepaalde voorwaarden kan het PAR als volgt berekend worden: $p(RR - 1) / [p(RR - 1) + 1]$. Hierin is p de fractie van de bevolking die met Hp geïnfecteerd is en RR het relatieve risico, in dit geval berekend als de *odds ratio* in patiëntcontrole-onderzoek. Op grond van de beschikbare gegevens schat de commissie RR op 6 en p op 20 tot 40 procent. Het PAR van Hp-infectie voor maagzweren komt dan uit op 50 tot 67 procent. Anders gezegd: door eradicatie van Hp

zou ruwweg 50 tot 67 procent van alle gevallen van maagzweren voorkomen kunnen worden.

De prevalentie van Hp-infectie, en daarmee het PAR, varieert echter sterk tussen bevolkingsgroepen met verschillende leeftijd of verschillende etniciteit. Onder jonge, autochtone Nederlanders is die maar 10 tot 20 procent (geschat PAR: 33 tot 50 procent), onder oudere Nederlanders veel hoger. Ook onder personen uit niet-westerse etnische minderheidsgroepen wordt, zowel bij jongvolwassenen als bij ouderen, doorgaans een hoge prevalentie van Hp-infectie gevonden. Bij een prevalentie van 50 procent bedraagt het PAR zo'n 70 procent.

Maagkanker

In verschillende onderzoeken is gevonden dat Hp-infectie geassocieerd is met maagcarcinoom (For91, Han 99, Nom91, Par91). In 1930 was maagcarcinoom in de Verenigde Staten nog de meest voorkomende doodsoorzaak door kanker (Nom91). In de westerse wereld is de frequentie van maagcarcinoom echter gestaag gedaald (voor recente gegevens voor Nederland zie tabel 2). De daling wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de dalende incidentie van Hp-infectie, alhoewel niet uit te sluiten is dat ook andere omgevingsfactoren van belang zijn (Ser98). In 1994 verklaarde de *International Agency for Research on Cancer* Hp-infectie tot bewezen carcinogeen (IARC94). In verschillende onderzoeken zijn relatieve risico's (*odds ratio's*) gerapporteerd van drie tot zes (For91, Nom91, Par91). Ook in een groot Noors cohortonderzoek onder ruim 100 000 personen bleek Hp-infectie positief samen te hangen met maagcarcinoom (odds ratio 5,15; 95%BI 2,8-9,4; Han99). Als de prevalentie van Hp-infectie in de bevolking weer gesteld wordt op 20 tot 40 procent, volgt hieruit een schatting van het populatie-attributieve risico van Hp-infectie voor maagkanker van 30 tot 70 procent (zie de berekening hierboven voor ulcera). Net als bij peptische ulcera kunnen de schattingen voor specifieke groepen uit de bevolking, gedefinieerd naar leeftijd en etniciteit, afwijken van deze algemene schatting.

Het mechanisme waardoor Hp-infectie tot maagcarcinoom leidt is gerelateerd aan chronische gastritis, maar niet precies bekend (Par93). Ook hier zijn er aanwijzingen dat de interactie van Hp-infectie met het maagslijmvlies langs verschillende wegen kan verlopen. Mensen met een voorgeschiedenis van UV hebben een grotere kans op maagkanker dan degenen met een voorgeschiedenis van UD (Han96).

Chronische gastritis verdwijnt meestal door eradicatie van Hp, maar het is niet aangetoond dat dit ook geldt voor premaligne veranderingen van het maagslijmvlies. Mogelijk leidt Hp-infectie gemiddeld pas na vele jaren tot maagcarcinoom; een gunstig effect van screening en behandeling zou dan ook pas na lange tijd aantoonbaar zijn.

Recent is in één onderzoek bij patiënten met een vroege vorm van maagkanker echter wél aangetoond dat de frequentie van recidief lager is als er Hp-eradicatie plaatsvindt (Uem97). Het overtuigende bewijs dat Hp-eradicatie leidt tot minder gevallen van maagcarcinoom ontbreekt echter nog.

Hp-infectie is sterk gerelateerd aan een ander kwaadaardig gezwel van de maag, het primaire maaglymfoom, ook wel genoemd het MALT-lymfoom (*mucosa associated lymphoid tissue*). Zo goed als alle patiënten met deze tumor zijn geïnfecteerd met Hp en in meer dan de helft van gevallen gaat het lymfoom volledig in regressie na eradicatie van Hp (Bay95, Sac97, Wot93). Het MALT-lymfoom is zeldzaam: het maakt één tot zeven procent uit van alle kwaadaardige gezwellen in de maag. Hp-infectie bij een patiënt met een MALT-lymfoom vormt naar het oordeel van de commissie een indicatie voor eradicatie van Hp.

Refluxklachten en slokdarmkanker

Onder patiënten met refluxklachten is in het algemeen de prevalentie van Hp-infectie lager dan onder patiënten met andere maagklachten. Refluxpatiënten mét Hp-infectie hebben doorgaans echter lichtere klachten of afwijkingen (oesofagitis) dan refluxpatiënten zonder die infectie (Hac98, Var98). In tegenstelling tot de dalende trends in Hp-infectie, maagzweren en maagcarcinoom zijn de frequenties van reflux-oesofagitis en slokdarmcarcinoom in de twintigste eeuw sterk gestegen (Ser98). Hp-infectie is bovendien negatief geassocieerd met een zogeheten Barrett-oesofagus (voor een overzicht van technische termen en afkortingen zie bijlage C) (Sche99) en carcinoom van de slokdarm (Ser98), aandoeningen die beschouwd worden als late gevolgen van refluxklachten. Dit zou kunnen betekenen dat Hp-infectie een zekere bescherming biedt tegen refluxklachten en slokdarmcarcinoom. Voorts is een negatieve (beschermende) samenhang gevonden tussen Hp-infectie en carcinomen van het eerste gedeelte van de maag, de zogeheten cardia (odds ratio 0,4; 95%BI 0,20-0,77; Han99). Als zich bij Hp-infectie toch een carcinoom voordoet, blijkt de Hp-variant minder vaak cagA-positief. De gevonden verbanden kunnen deels verklaard worden door een verminderde productie van maagzuur bij door Hp-infectie veroorzaakte gastritis. Infectie met cagA-positieve stammen geeft in het algemeen aanleiding tot meer gastritis, gepaard gaande met een sterkere vermindering van de zuurproductie.

Als Hp-infectie een bepaalde mate van bescherming biedt tegen refluxklachten, leidt eradicatie van Hp bij personen met een niet goed functionerende onderste sfincter van de slokdarm misschien tot refluxklachten. De bevindingen van onderzoek op dit terrein zijn echter tegenstrijdig. Labenz en medewerkers hebben inderdaad gevonden dat

refluxklachten na Hp-eradicatie frequent voorkomen (Lab97), maar andere onderzoekers hebben deze bevindingen niet steeds kunnen bevestigen (Col00, Fal00, Tal98a, Vak00). De verklaringen voor deze tegenstrijdigheid zijn tweërlei.

In de eerste plaats blijken patiënten met een ulcus vaak ook refluxklachten te hebben. Die klachten worden meestal overschaduwd door de hinder die samenhangt met het ulcus, maar ‘ontmaskerd’ zodra de patiënt tegen de zweer behandeld wordt. Die ontmaskering vormt ook een verklaring voor het feit dat het niet altijd lukt om bij patiënten met maagzweren na eradicatie van Hp de maagzuursecretieremmende medicatie volledig te beëindigen. In een betrekkelijk klein maar gedetailleerd onderzoek bij 97 patiënten met maagzweren vonden McColl en medewerkers dat al bij de eerste presentatie 31 procent van de patiënten ook refluxklachten of refluxoesofagitis had. De refluxklachten bleken samen te hangen met het al dan niet verdwijnen van de maagklachten na Hp-eradicatie: dit was het geval bij respectievelijk 27 procent van personen mét refluxklachten en bij 68 procent zonder die klachten. Slechts 3 van 50 personen die vóór de behandeling geen refluxklachten hadden, kregen dergelijke klachten na eradicatie (Col00).

Een tweede verklaring voor het wisselende effect van Hp-eradicatie op refluxklachten is medicatie die de patiënt voorheen gebruikte. Langdurige remming van de maagzuursecretie geeft stimulering van de pariëtale maagcellen, die het maagzuur produceren, vooral in het geval van toediening van protonpompremmers (PPR), die alleen de laatste stap in de productie van zuur remmen. Na beëindiging van de medicatie kunnen de pariëtale cellen ‘losbranden’. Tevens kan de door Hp veroorzaakte gastritis zich tijdens zuurremming over grotere delen van de maag uitbreiden, met een verminderde zuurproductie als gevolg. Na eradicatie van Hp treedt een snel herstel op van de gastritis en het vermogen tot zuurproductie. In het veelgeciteerde onderzoek van Labenz en medewerkers was de ongebruikelijk hoge frequentie van refluxklachten na eradicatie (26 procent in drie jaar) geassocieerd met uitgebreidere gastritis. Dit zou inderdaad kunnen duiden op een samenhang met langdurige zuurremming. Deze effecten van behandeling met maagzuurremmers op de refluxklachten zijn waarschijnlijk voorbijgaand. Wel kan het nodig zijn bestaande behandeling met maagzuurremmers ‘uit te sluisen’.

Functionele maagklachten

In verscheidene onderzoeken is, vergeleken met controlepersonen, een hogere prevalentie van Hp-infectie gevonden bij patiënten met functionele maagklachten (Buc95). Het is echter niet uitgesloten dat hieronder ook patiënten waren met niet-gediagnosticeerde zweren. Goede gerandomiseerde experimenten naar het effect van

Hp-eradicatie op de klachten, in scherp gedefinieerde groepen patiënten, hebben daarentegen geen aanwijzingen opgeleverd voor een verband tussen Hp-infectie en functionele maagklachten. In de meeste onderzoeken vonden de onderzoekers geen verband (Dan00, Moa00). McColl en medewerkers vonden wel een statistisch significante samenhang: een jaar na eradicatie van Hp was 21 procent van de patiënten met functionele maagklachten geheel genezen, vergeleken met 7 procent indien geen behandeling had plaatsgevonden (Col98). In één meta-analyse bleek het gecombineerde resultaat van de vier onderzoeken niet te duiden op een significant verband (Dan00), in een andere wel, maar het effect was hier klein (Moa00). Uit de gegevens blijkt dat de meeste patiënten met functionele maagklachten géén baat hebben van Hp-eradicatie (Vel00a). De commissie meent dat aanbevelingen om Hp te eradiceren bij alle patiënten met maagklachten grond missen (Eur00, Hun98, Vel00b).

Conclusies

De commissie concludeert dat infectie met *Helicobacter pylori* in bijna alle gevallen leidt tot gastritis. Deze gastritis geeft in het algemeen geen klachten en vormt geen aanleiding voor eradicatie. Hp-infectie is een oorzakelijke factor bij een zeer groot deel (ten minste de helft) van alle gevallen van maagzweren en een ongeveer even groot deel van alle gevallen van maagkanker in Nederland. Met betrekking tot maagzweren is ondubbelzinnig aangetoond dat eradicatie de kans op recidief sterk verkleint. Bij alle patiënten met maagklachten en een gedocumenteerd ulcus (nu of in het verleden) verdient het aanbeveling tot eradicatie over te gaan.

Alhoewel vaststaat dat Hp-infectie een risicofactor is voor kanker van de maag, is het niet zeker dat eradicatie de kans op het optreden van maagkanker verkleint. Preventie van maagkanker vormt daarom naar het oordeel van de commissie geen indicatie voor eradicatie van Hp. Het belang van Hp-infectie als risicofactor voor maagkanker vermindert voortdurend door de geringer wordende verspreiding van de infectie. Het bestaan van een zogeheten MALT-lymfoom vormt wel een indicatie voor eradicatie.

De commissie concludeert uit de uitkomsten van het nog onvolledige onderzoek naar de samenhang tussen refluxklachten en Hp-infectie dat er aanwijzingen zijn dat Hp-infectie een bepaalde mate van bescherming biedt tegen refluxklachten en de langetermijnevolgen daarvan. Die aanwijzingen hebben op dit moment echter nog geen betekenis voor de behandeling van patiënten. Omgekeerd is onvoldoende aangetoond dat Hp-eradicatie als zodanig leidt tot refluxklachten. Wel is het waarschijnlijk dat eradicatie en het staken van zuurremmende therapie refluxklachten

bij gevoelige personen kan 'ontmaskeren'. Hp-infectie speelt geen rol van betekenis bij het merendeel van patiënten met functionele maagklachten.

2.3.3 Maagzuur

Maagzuur helpt bij de vertering van voedsel. Een tweede functie is dat het bacteriën en virussen doodt en zodoende beschermt tegen maagdarminfecties. Een complex van stimulerende en remmende mechanismen regelt de motoriek van de maag en de productie van maagzuur, waarbij onder andere de samenstelling van het voedsel van belang is. Door beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel oefenen ook psychische factoren en stress hun invloed uit. Een teveel aan maagzuur kan leiden tot klachten of weefselschade. Om het lichaam tegen de etsende werking van het zuur te beschermen is de maag voorzien van circulaire spieren die de in- en uitgang kunnen afsluiten. Ook is de binnenkant van de maag zelf bekleed met een dikke beschermende slijmvlieslaag. *Helicobacter pylori* is een van de weinige bacteriën die kunnen overleven in het zure milieu van de maag, doordat dit organisme urease aanmaakt dat leidt tot de productie van ammonia welke stof werkt als een soort natuurlijke maagzuurremmer. Afhankelijk van de lokalisatie en de mate van gastritis bij Hp-infectie kan deze in bepaalde gevallen leiden tot een toegenomen zuurproductie (zie 2.3.2).

Refluxklachten ontstaan door disfunctioneren van de onderste oesofagusfincter, de 'inlaatklep' van de maag. Door inwerking van maagzuur op het slijmvlies van slokdarm, maag of twaalfvingerige darm kunnen ontsteking, erosies en ulceraties ontstaan. Behandeling met geneesmiddelen die de productie van maagzuur tegengaan (H₂-antagonisten en PPR), heeft een positieve invloed op de klachten en werkt genezend op eventueel bestaande ontstekingsverschijnselen (Vig95). Behandeling van ontsteking voorkomt het optreden van ulceraties en stricturen. Er zijn aanwijzingen dat de mate van zuurbranden als zodanig een risicofactor is voor adenocarcinoom van de slokdarm. In een groot, patiëntcontrole-onderzoek in Zweden bleek de kans op carcinoom van de slokdarm, afhankelijk van de frequentie en mate van zuurbranden, 5 tot 20 maal verhoogd (Lag99, Coh99). De onderzoekers vonden geen aanwijzingen voor een eventueel beschermend effect van behandeling met maagzuurremmers (Lag99).

De commissie concludeert dat maagzuur een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van maagklachten en met name refluxklachten. Medicijnen die de productie van maagzuur remmen, kunnen de klachten en ontstekingsverschijnselen zeer gunstig beïnvloeden. Het is echter niet aangetoond dat het gebruik van deze middelen ook de kans op kwaadaardige onttaarding verlaagt. Mogelijk zijn naast de inwerking van maagzuur

andere, nog niet begrepen factoren van belang, aangezien eenkwart van de patiënten met een ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm bij 24-uurs pH-meting een normale zuurgraad heeft (Orr94, Wie88).

2.3.4 Geneesmiddelen

Een belangrijke oorzaak van maagklachten is het gebruik van geneesmiddelen. Vooral het gebruik van NSAID's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) en corticosteroiden is in verband gebracht met maagzweren. NSAID's worden veel voorgeschreven voor pijnstilling en ontstekingsremming (de prostaglandine-synthetaseremmers) of voor de secundaire preventie van arteriële trombose (acetylsalicylzuur). Corticosteroiden hebben een breed toepassingsgebied en worden ook gebruikt voor ontstekingsremming.

NSAID's worden veel gebruikt: op een willekeurige dag in 1998 door ongeveer 400 000 Nederlanders, bij artrose, reumatoïde artritis en tal van pijnsyndromen. Tussen 1991 en 1998 is het percentage van alle Nederlanders dat op een willekeurige dag NSAID's gebruikt toegenomen van 2,3 procent tot 3 procent (Her00a). De stijging bij reumatoïde artritis is mede een gevolg van het feit dat een veel agressievere behandeling de norm is geworden. NSAID's zijn de belangrijkste oorzakelijke factor voor maagzweren bij mensen die niet geïnfecteerd zijn met *Hp*-infectie (Gra93, Sol96). Bij een relatief risico van vier à vijf en een gemiddeld NSAID-gebruik in de bevolking van drie procent schat de commissie het populatie-attributieve risico van NSAID voor maagzweren op 8 tot 11 procent (zie ook 2.3.2). Het risico is echter sterk afhankelijk van de leeftijd, oplopend van minder dan één procent voor de leeftijd van nul tot tien jaar tot 20 à 30 procent voor mensen van 80 jaar en ouder (Her00b).

Om de bijwerkingen van NSAID's te voorkomen, schrijft de arts vaak aanvullende medicijnen voor die het maagslijmvlies beschermen (met name prostaglandine-analogs, zoals misoprostol) of de uitscheiding van maagzuur remmen (zoals protonpompremmers). De commissie werkt dit aspect verder uit in hoofdstuk 5.

Maagklachten als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen zijn niet beperkt tot maagzweren (Hal98). Ook bij refluxklachten en als functioneel geduide maagklachten dient men steeds met de mogelijkheid van een medicamenteuze oorzaak rekening te houden. Onder andere kunnen middelen ter regulering van de bloeddruk (alfa- en bèta-sympathicomimetica, bètablokkers, calciumantagonisten), benzodiazepines en theophylline refluxklachten veroorzaken of verergeren. Er zijn echter weinig gegevens over de omvang van door geneesmiddelen veroorzaakte maagklachten anders dan maagzweren. Daarom beperkt de commissie de bespreking van dit onderwerp tot ulcera bij gebruik van NSAID's en corticosteroiden.

Het belang van NSAID's als oorzaak van maagklachten is vooral onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis. Een op de drie NSAID-gebruikers heeft maagklachten (Jan92), terwijl endoscopisch bij zo'n 20 procent UV en UD kunnen worden vastgesteld (Car80). De kans op een ulcus wordt ongeveer drie- tot viervoudig verhoogd door gebruik van aspirine of NSAID's. Zelfs lage doses aspirine, zoals gebruikt bij kransvatlijden (75 mg per dag), leiden al tot een verhoogd risico (odds ratio 2,3; 95%BI 1,2-4,4). De kans op ulceratie blijkt groter bij gebruik van bepaalde NSAID's (met name piroxicam en azapropazon, maar ook diclofenac en naproxen), terwijl ibuprofen in dit opzicht een relatief veilig middel is. De kans op problemen is ook groter bij gebruik van hogere doses, bij ouderen en in het geval van een eerder ulcus bij gebruik van NSAID's (Haw96). Bij patiënten met reumatoïde artritis hangt de kans op een ulcus mede af van de ernst van de aandoening (Fri92).

Van belang is dat veel NSAID-gerelateerde ulcera, voordat ze tot complicaties leiden, asymptomatisch zijn. Ongeveer één op de tien NSAID-gerelateerde ulcera leidt tot een potentieel levensgevaarlijke complicatie, met name bloeding of perforatie (Gab91). Omdat deze ulcera vaker bloeden dan de Hp-gerelateerde, maken ze een onevenredig groot deel uit van alle bloedende ulcera en van daaraan gerelateerde sterfgevallen. Met betrekking tot de NSAID-gerelateerde sterfte door ulcera vermeldt de wetenschappelijke literatuur percentages tot 80 procent (Arm87).

Ook het gebruik van corticosteroïden is in verband gebracht met een verhoogde kans op ulceratie (Pec96). Uit de resultaten van verschillende grote onderzoeken en meta-analyses is echter niet duidelijk of dit een eigen effect van corticosteroïden betreft, of dat vertekening is opgetreden door gelijktijdig gebruik van NSAID's (Con76, Gre76, Mes83, Pip91). Het is ook mogelijk dat gelijktijdig gebruik van corticosteroïden het effect van NSAID's versterkt (Pip91). Voor een specifiek effect van corticosteroïden pleit dat in verschillende onderzoeken is gevonden dat de kans groter is bij langdurig gebruik of gebruik van hogere doses.

De schade door NSAID's en corticosteroïden ontstaat waarschijnlijk door belemmering van mechanismen die normaal gesproken beschermend zijn voor de maagwand. Het belangrijkste van deze mechanismen is de productie van prostaglandine. Andere mogelijk beïnvloede beschermingsmechanismen zijn de productie van stikstofdioxide (NO) en de autonome innervatie van het maagdarmkanaal. Gangbare NSAID's remmen beide varianten van het enzym cyclo-oxygenase (COX) dat bij de productie van prostaglandine een belangrijke rol speelt. Behalve COX-2, dat vooral voorkomt in ontstoken weefsel, remmen ze ook COX-1, dat vooral voorkomt in de maag en daar een beschermende rol speelt. In de loop van 2000 is een nieuwe generatie NSAID's beschikbaar gekomen die specifiek COX-2 remmen. Hiertoe behoren onder andere celecoxib en rofecoxib. Blijkens de eerste onderzoeksresultaten

hebben deze middelen minder gastro-intestinale bijwerkingen, terwijl ze als pijnstillers ongeveer even effectief zijn als niet-specifieke COX-remmers (Fel00, Sim98). Een potentieel voordeel is dat aanvullende medicijnen ter preventie van maagklachten en schade aan het maagslijmvlies in sommige gevallen niet meer nodig zullen zijn.

Het belemmeren van beschermende mechanismen door NSAID's contrasteert met de agressieve manier waarop Hp-infectie schade kan veroorzaken aan het maagslijmvlies. Dit verklaart waarom er in het algemeen geen aanwijzingen zijn dat gelijktijdige Hp-infectie het schadelijke effect van NSAID-gebruik versterkt. Weliswaar vonden Chan en medewerkers dat Hp-eradicatie *voorafgaand* aan behandeling met NSAID's het aantal ulcera kan verminderen: na acht weken NSAID-gebruik had zeven procent in de eradicatiegroep en 26 procent in de placebogroep ulcera (Cha97), maar in hun onderzoek was de frequentie van ulcera ongebruikelijk hoog. Bovendien staan er andere onderzoeken tegenover waarin geen verband is gevonden (Haw98a, Sil95). In het onderzoek van Hawkey en medewerkers, een internationaal onderzoek bij patiënten die al een ulcus hadden, was geen verschil in effectiviteit aantoonbaar tussen eradicatie en kortdurend gebruik (vier weken) van omeprazol. Na eradicatie van Hp was de genezing van UV zelfs vertraagd (Haw98a).

De commissie concludeert dat geneesmiddelen een belangrijke oorzaak zijn van maagklachten. NSAID's zijn de belangrijkste oorzaak van niet door Hp veroorzaakte ulcera. Hp-infectie en NSAID's veroorzaken ulcera langs verschillende wegen en er is geen belangrijke interactie tussen beide. Het is niet bewezen dat Hp-eradicatie in het algemeen een gunstig effect heeft met betrekking tot NSAID-gerelateerde ulcera.

2.3.5 *Familiaire en erfelijke factoren*

Het is allang bekend dat maagzweren in bepaalde families vaker voorkomen dan in andere, maar het was tot voor kort niet gelukt om erfelijke en omgevingsfactoren te ontwarren. Enkele recente onderzoeken hebben meer klaarheid gebracht. Brenner en medewerkers vonden in een eerstelijns populatie dat maagzweren in de familie en Hp-infectie onafhankelijke risicofactoren zijn voor een met endoscopie bewezen ulcus. Het relatief risico was 3,8 (95%BI 1,4-10,1) voor Hp-infectie, 8,4 (2,9-24,1) voor familiair voorkomen en 29,5 (6,1-143,9) voor de combinatie van factoren (Bre98). Riiha en medewerkers volgden een cohort van Finse tweelingen. Als van een tweeling de ene helft een ulcus had (gehad), was dit bij 24 procent van eeneiige en bij 15 procent van twee-eiige tweelingen ook het geval bij de andere helft. In een model konden de onderzoekers 39 procent van het optreden van maagzweren verklaren uit erfelijke factoren en 61 procent uit individuele, omgevingsfactoren. De individuele

omgevingsfactoren waren bij mannen vooral roken (relatief risico 2,2; 95%BI 1,5-3,2) en stress (relatief risico 3,2; 95%BI 1,4-7,6), bij vrouwen regelmatig gebruik van pijnstillers (relatief risico 3,3; 95%BI 1,3-8,1; R_{ai}98). Al eerder is vermeld (2.3.2) dat met betrekking tot Hp-infectie recent aanwijzingen zijn verkregen dat de reactie op de infectie en de mate van ontsteking mede bepaald worden door erfelijke factoren bij de gastheer (Oma00).

Ook bij refluxklachten is mogelijk een erfelijke factor in het geding, maar de beschikbare resultaten van onderzoek zijn onvoldoende voor een adequate beoordeling. In een onderzoek van Romero en medewerkers kwamen refluxklachten vaker voor bij familieleden van patiënten met Barret-oesofagus of maagcarcinoom, maar niet bij hun niet-verwante partners (Rom97). Met betrekking tot functionele maagklachten zijn de commissie geen wetenschappelijke gegevens bekend over het belang van erfelijke factoren.

Behalve de aanleg voor ziekte of klachten kan ook de gevoeligheid voor medicijnen individueel verschillen. Recent vonden Furuta en medewerkers in een prospectief onderzoek bij mensen die door erfelijke factoren een langzame afbraak hebben van omeprazol, een grote effectiviteit van omeprazol en amoxicilline voor wat betreft Hp-eradicatie (60 tot 100 procent). In de groep met een snelle afbraak - in de Japanse onderzoekspopulatie bijna de helft van de patiënten met een ulcus - slaagde eradicatie met dit schema slechts bij minder dan 30 procent (Fur98). Het is niet uitgesloten dat factoren als de gevoeligheid voor medicijnen behalve tussen individuen ook tussen populaties verschillen. De bevindingen van Furuta en medewerkers behoeven dan ook bevestiging in andere, westerse populaties. Het valt te verwachten dat individuele bepaling van de gevoeligheid voor geneesmiddelen, in dit geval maagzuurremmers, een rol gaat spelen in de patiëntenzorg.

De commissie concludeert dat bij maagzweren erfelijke factoren naast Hp-infectie van belang zijn, maar op dit moment kunnen hieraan geen gevolgen verbonden worden voor diagnostiek of therapie. De kennis met betrekking tot erfelijke factoren bij refluxklachten of functionele maagklachten is onvoldoende om het belang van deze factor te kunnen beoordelen. Individuele bepaling van de gevoeligheid voor geneesmiddelen zal in de toekomst waarschijnlijk van belang worden.

2.3.6 *Roken*

Roken vergroot de kans op een ulcus. Maagzweren bij rokers zijn moeilijker te behandelen dan bij niet-rokers en hebben een sterkere neiging tot recidivisme. Roken begunstigt verscheidene factoren die ertoe kunnen bijdragen dat het maagslijmvlies

beschadigd wordt en het remt mechanismen die normaal gesproken beschermend zijn. Ook vermindert roken de therapeutische werking van H₂-antagonisten. Na eradicaatie van Hp verdwijnt de negatieve invloed van roken op de genezing van het ulcus en op de neiging tot recidivisme (Eas97). Anda en medewerkers schatten op basis van hun onderzoek onder bijna 3000 vrouwen in de VS dat de kans op een ulcus bij rokers ongeveer 1,8 maal verhoogd is. Ook schatten zij dat ongeveer 20 procent van alle maagzweren aan roken is toe te schrijven. Eén op de tien rokende vrouwen krijgt een ulcus in de loop van 12 jaar (And90). Rãiha en medewerkers vonden in hun al genoemde onderzoek onder tweelingen ook bij rokende mannen een verhoogd kans op een ulcus (Rãi98; zie 2.3.4). In andere onderzoeken is echter geen verband gevonden tussen de kans op maagzweren en roken (Ald97a).

Een eventueel verband van roken met maagklachten zou ook kunnen verlopen via Hp-infectie. Brenner en medewerkers onderzochten de relatie tussen roken van de ouders en Hp-infectie bij hun kinderen. Zij vonden een sterk positieve relatie tussen roken van de vader en Hp-infectie (odds ratio 3,7; 95%BI 2,3-6,1), maar een negatieve (beschermende) relatie met roken van de moeder (odds ratio 0,4; 95%BI 0,2-0,8) (Bre98b). De onderzoekers hebben geen verklaring voor deze bevinding.

Deze bevindingen illustreren dat de relatie tussen roken, Hp-infectie en klachten complex is. Er zijn de commissie geen gegevens bekend die bruikbaar zijn om de relatie tussen roken en maagzweren uit te drukken in maat en getal.

Er is ook een verband tussen roken en refluxklachten. In een onderzoek onder familieleden en partners of huisgenoten van refluxpatiënten vonden Romero refluxklachten bij 45 procent van de rokers, vergeleken met 31 procent bij niet-rokers rookten (Rom97). Het is echter niet uitgesloten dat het verband een gevolg is van ander ongezond gedrag dat samenhangt met roken. Van stoppen met roken is een gunstig effect op refluxklachten aangetoond, zij het dat dit effect niet groot is (Kah92, Kit91, War89).

Er zijn de commissie geen wetenschappelijke gegevens met betrekking tot een eventuele relatie tussen roken en functionele maagklachten.

De commissie concludeert dat er een samenhang bestaat tussen maagzweren en roken. Mogelijk kan een deel van deze samenhang verklaard worden door een grotere bevattelijkheid van rokers voor Hp-infectie en de schadelijke effecten ervan. Er zijn onvoldoende gegevens voor beoordeling van een eventueel verband van roken met refluxklachten en functionele maagklachten

2.3.7 Stress; samenhang met functioneel somatische syndromen

Het idee dat stress een belangrijke risicofactor is voor maagklachten, is gangbaar bij zowel artsen als leken. Hiervoor bestaat ook een zekere biologische plausibiliteit. De activiteit van het autonome zenuwstelsel, belangrijk voor de regulatie van de motoriek van slokdarm en maag en van de productie van maagzuur, wordt immers beïnvloed door het limbische systeem en de hypothalamus, die gestimuleerd worden bij stress. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat de productie van maagzuur toeneemt in stressvolle omstandigheden (Mah50, Pet83).

Vóór de ontdekking van Hp werd aan psychische factoren groot belang toegekend bij het ontstaan van maagzweren. In verschillende publicaties zijn ulcera nu eens in verband gebracht met een passief-afhankelijke persoonlijkheidsstructuur, dan weer met depressie, hypochondrie en verschillende stressoren. Veel van die bevindingen berustten echter op artefacten. Bijvoorbeeld ging het soms om dwarsdoorsnede-onderzoek waarin geen informatie beschikbaar is over oorzaak en gevolg. Persoonlijkheidsfactoren als vijandigheid en afhankelijkheid werden gezien als oorzaak van de klachten, maar zouden evengoed het gevolg kunnen zijn van de chronisch invaliderende aandoening. Door het ontbreken van effectief diagnostisch onderzoek, zoals endoscopie, werd vaak onvoldoende onderscheid gemaakt tussen maagzweren en functionele maagklachten.

De meeste van de oudere onderzoeken waaruit het belang van psychische factoren bij het ontstaan van maagzweren zou blijken, worden tegenwoordig van inferieure kwaliteit geacht. Maar ook in enkele goed uitgevoerde recente onderzoeken heeft men aanwijzingen gevonden voor het belang van psychische factoren. Rãiha en medewerkers bijvoorbeeld vonden in hun prospectieve onderzoek onder tweelingen voor de mannen een verhoogde kans op maagzweren bij stress (Rãi98). Ook in enkele andere goed opgezette prospectieve onderzoeken zijn aanwijzingen gevonden voor een psychische oorzakelijke component (And92, Lev97, Med92), maar de precieze betekenis is onduidelijk. De factor stress is ondergeschikt aan andere factoren, met name Hp-infectie.

In diverse onderzoeken is een samenhang gevonden tussen refluxklachten, functionele maagklachten en zogeheten functioneel somatische syndromen (Bar99a). Met name spastisch colon (*irritable bowel syndrome*) en de zogeheten paniekstoornis komen afwisselend of tegelijkertijd voor bij patiënten die ook refluxklachten of functionele maagklachten hebben (Hol97, Ken98, Mau97). In de ontstaanswijze van functioneel somatische syndromen spelen psychosociale factoren en de angst voor ernstige onderliggende aandoeningen een belangrijke rol (Ben98). Bij functionele maagklachten resulteert een en ander in een verlaagde drempel voor prikkeling van

pijnreceptoren in maag en darm; ook is er een veranderde motoriek van vulling en ontleding na de maaltijd (Gil96, Hol98, Jeb96, Qua98, Sal98). Bij patiënten met refluxklachten is gevonden dat er minder vaak contracties van de slokdarm zijn en dat de contracties bovendien minder effectief zijn, maar het is niet bekend of deze afwijkingen passen binnen het kader van een functioneel somatisch syndroom (Ang97).

De commissie concludeert dat op grond van de beschikbare wetenschappelijke gegevens aan stress geen belangrijke rol kan worden toegedicht bij het ontstaan van maagzweren. Stress heeft mogelijk wel een belangrijke rol bij refluxklachten en functionele maagklachten.

2.3.8 *Overgewicht, dieet, alcohol*

Onderzoeken naar het belang van het dieet voor het ontstaan van maagzweren hebben geen bewijs voor een samenhang opgeleverd. In een recent, grootschalig en prospectief onderzoek onder bijna 50 000 deelnemers is echter gevonden dat een vezelrijk dieet en vitamine A een zekere mate van bescherming bieden tegen maagzweren. Voor de 20 procent deelnemers aan het onderzoek met de hoogste inname van vezels was het relatieve risico 0,4 (95% BI 0,22-0,74) en voor de 20 procent deelnemers met de hoogste inname van vitamine A 0,5 (95% BI 0,23-0,91). Alhoewel de onderzoekers zo goed mogelijk gecorrigeerd hadden voor versturende variabelen, kan de mogelijkheid van vertekening echter niet geheel worden uitgesloten (Ald97b).

Gangbaar is de overtuiging dat refluxklachten veroorzaakt worden of verergeren door het eten van vet voedsel. Penagini vond echter geen effect op het aantal oprispingen of het aantal relaxaties van de onderste slokdarmsfincter (Pen98).

Refluxklachten zijn ook in verband gebracht met overgewicht. In hun al genoemde onderzoek vonden Romero en medewerkers refluxklachten bij 41 respectievelijk 28 procent van personen met en zonder overgewicht (Rom97). In onderzoek naar afslanken is het echter niet gelukt om een gunstig effect op refluxklachten aan te tonen (Kje96). Er is wel gesuggereerd dat functionele maagklachten verklaard zouden kunnen worden door een afwijkend eetpatroon. Cuperus en medewerkers liet 50 patiënten met functionele maagklachten en 50 gezonde controles in dagboekjes bijhouden wat ze aten en wanneer. Zij vonden geen verschillen tussen beide groepen (Cup96).

In de medische praktijk en daarbuiten is de overtuiging gangbaar dat het gebruik van alcohol, prikkelende spijsen, koolzuurhoudende dranken en koffie, vooral als het overmatig is, een verhoogde kans op maagklachten (refluxklachten, functionele maagklachten) geeft. De commissie is echter geen wetenschappelijk onderzoek bekend

waarin deze overtuiging bevestigd dan wel ontkracht is. Alleen met betrekking tot refluxklachten is in onderzoek gevonden dat beperking van het gebruik van cafeïne (Peh97), chocolade (Mur88) en rauwe uien (All90) een gunstige invloed heeft op de klachten.

De commissie concludeert dat slechts in zeer beperkte mate onderzoek is verricht naar een eventuele samenhang van maagklachten (refluxklachten, maagzweren, functionele maagklachten) met dieet, overgewicht of alcoholgebruik. De beschikbare gegevens bevatten beperkte aanwijzingen voor een samenhang van refluxklachten met voedingsmiddelen.

2.3.9 *Andere oorzaken*

Zeldzamer oorzaken van maagklachten, die hier niet nader zullen worden toegelicht, zijn onder andere de ziekte van Crohn en het Zollinger Ellison-syndroom (beide leiden tot ulcera), ischemie door atherosclerose van de bloedvaten van maag en darmen en stress-ulceratie onder acute omstandigheden bij meervoudige orgaanaandoeningen. Behalve door Hp worden maagzweren in uitzonderingsgevallen veroorzaakt door andere infecties: *Helicobacter heilmannii*, *Treponema pallidum*, cytomegalovirus, *Herpes simplex*-virus. Bij klachten en symptomen die lijken voort te komen uit het maagdarmkanaal dient men altijd alert te blijven op een oorzaak van de klachten daarbuiten, zoals afwijkingen in het hart, de lever of de galwegen.

2.4 **Natuurlijk beloop**

Een jaar na het begin van de klachten meldt, ook zonder behandeling, ruim de helft (50 tot 57 procent) van alle patiënten met maagklachten te zijn hersteld (Tal92a). Onder geselecteerde groepen tweedelijns patiënten is dit percentage iets lager, maar nog altijd ongeveer 30 procent (Tal87). Anderzijds blijkt dat bij sommige patiënten de klachten lang duren of recidiveren. Zo bleek uit onder eerstelijns patiënten met maagklachten dat na een jaar bij eenkwart de klachten onveranderd waren of zelfs toegenomen (Qua99a).

Maagzweren

Maagzweren hebben meestal een chronisch recidiverend beloop. Dit geldt vooral voor Hp-gerelateerde ulcera. Op grond van een analyse van gepubliceerde gerandomiseerde experimenten schatten Fendrick en medewerkers de kans op recidief voor Hp-

gerelateerde maagzweren zonder gebruik van maagzuurremmers op 54 procent gedurende de eerste zes maanden en 33 procent in de volgende zes maanden (70 procent op basis van een jaar). Patiënten met Hp-infectie die maagzuurremmers gebruiken, hebben naar schatting een jaarlijkse recidiefkans van 28 procent. Bij Hp-negatieve ulcera (of indien Hp effectief geëradiceerd was) wordt de recidiefkans geschat op vier procent in de eerste zes en twee procent in de volgende zes maanden. Ongeveer driekwart van de recidiefzweren geeft klachten; in naar schatting twee procent van de gevallen treden complicaties op waarvoor ziekenhuisopname nodig is (Fen97).

De commissie concludeert dat maagzweren die samenhangen met Hp-infectie, zeer vaak recidiveren indien men de infectie niet behandelt. Bij recidief staan patiënten ook bloot aan het risico van complicaties, zoals bloedingen en perforatie. Na eradicatie van de Hp-infectie daalt de kans op recidief sterk, tot op het niveau bij mensen zonder de infectie.

Refluxklachten

Gegevens over het natuurlijk beloop van refluxklachten zijn schaars. Een van de oorzaken is dat refluxklachten het hele scala omvatten van onschuldige, vaak voorbijgaande tot invaliderende klachten met ernstige weefselschade. Een van de weinige goede onderzoeken op dit terrein is dat van McDougall en medewerkers. In een gastro-enterologische polikliniek in Noord-Ierland volgden zij 101 patiënten die zuurbranden als belangrijkste klacht hadden en in de vier weken voorafgaande aan het onderzoek geen maagzuurremmende medicatie hadden gebruikt. Van deze patiënten had ongeveer tweevijfde geen afwijkingen bij endoscopie of 24-uurs pH-meting, eenvijfde alleen een afwijkende pH en tweevijfde endoscopische tekenen van oesofagitis. Meer dan drie jaar na de oorspronkelijke diagnose gebruikte ruim 60 procent van de patiënten nog altijd maagzuurremmers (Dou98). El Serag en Sonnenberg onderzochten de dossiers van het Department of Veteran Affairs in de VS (172 ziekenhuizen en bijna 200 000 patiënten). Er was geen sprake van progressie van mildere naar ernstiger vormen (Ser97). Belangrijk is ook het onderzoek van Isolauri en medewerkers. Zij vonden bij langdurig vervolgonderzoek van refluxpatiënten dat endoscopische vastgestelde afwijkingen meestal niet erger worden in de loop van de tijd. Bij personen met refluxklachten maar zonder afwijkingen in het slijmvlies waren tot 20 jaar later nog steeds geen afwijkingen aantoonbaar. Alhoewel slechts bij een kleine minderheid de klachten geheel waren verdwenen, gebruikte ongeveer de helft geen medicijnen meer (Iso97).

Het beeld dat uit het voorgaande naar voren komt, is dat refluxklachten in het algemeen een chronisch beloop hebben, maar niet verergeren. Recent zijn er echter, zoals al vermeld in 2.3.3, aanwijzingen gevonden dat refluxklachten een risicofactor vormen voor adenocarcinoom van de slokdarm (Coh99, Lag99).

Bij ongeveer 15 procent van patiënten met zichtbare refluxoesofagitis vindt men bij microscopisch onderzoek van een biopsie een *Barrett-oesofagus*. Mensen met een Barrett-oesofagus hebben een 50- tot 100-maal verhoogde kans op (adeno)carcinoom van de slokdarm. De gangbare behandeling in het geval van (dreigende) maligne ontaarding is chirurgische verwijdering van het aangedane deel van de slokdarm. In recent onderzoek verkregen Peters en medewerkers aanwijzingen dat het volledig stoppen van de zure reflux met behulp van hooggedoseerde protonpompremmers kan leiden tot een partiële regressie van Barrett-oesofagus en tot verminderde cellulaire proliferatie, hetgeen zou kunnen duiden op een verminderde kans op maligne ontaarding (Pet99a, Pet 99b). In vervolgonderzoek kon dezelfde groep onderzoekers echter geen effecten aantonen op erkende mechanismen van tumorontwikkeling (Pet99c).

De commissie concludeert dat refluxklachten bij een aanzienlijk deel van de patiënten een chronisch, maar goedaardig beloop hebben. Veel patiënten vinden manieren van omgaan met de klachten anders dan medicijngebruik. Het onderscheid tussen groepen met en zonder oesofagitis heeft in het algemeen geen betekenis voor de behandeling of de prognose. Er zijn geen aanwijzingen dat de klachten of aandoeningen over langere tijd gezien toenemen. Gemiddeld hebben patiënten met refluxklachten waarschijnlijk wel een verhoogde kans op slokdarmcarcinoom. De huidige stand van de wetenschappelijke kennis biedt geen bewijs dat agressieve behandeling de kans op complicaties en maligne ontaarding verkleint.

Functionele maagklachten

Ook gegevens over het natuurlijk beloop van functionele maagklachten zijn schaars. Het volgen van groepen patiënten is moeilijk omdat bij de meeste patiënten met een vermoedelijke diagnose van functionele maagklachten geen uitputtende diagnostiek plaatsvindt. Eventueel ingeroepen medische hulp komt meestal uit de eerstelijns. Een andere moeilijkheid is dat klachten van zuurbranden bij mensen zonder objectiveerbare afwijkingen nu eens wel en dan weer niet bij het syndroom zijn ondergebracht.

Veel van wat in de inleidende alinea van deze paragraaf is geschreven over maagklachten in het algemeen is in het bijzonder van toepassing op functionele maagklachten: naar schatting ruim de helft van patiënten raakt in de loop van een jaar

vanzelf zijn klachten kwijt. Daar staat tegenover dat de klachten bij de overigen vaak een chronisch of recidiverend beloop hebben. Bovendien krijgen degenen die hun klachten kwijtraken vaak symptomen van andere functioneel somatische syndromen. Van de deelnemers in een Zweeds onderzoek naar functionele maagklachten (uitgezonderd refluxklachten) had een jaar later nog één op de drie last, bij vijftien procent was er nu sprake van spastisch colon en bij zes procent van refluxklachten. Bij ongeveer één op de drie patiënten waren de klachten sterk verminderd en 13 procent van de oorspronkelijke patiënten was geheel klachtenvrij (Agr95, Agr98). Talley en medewerkers vonden dat een voorgeschiedenis van maagzweren, de mate van pijn, geneesmiddelengebruik en (het krijgen van) refluxklachten onder patiënten met functionele maagklachten voorspellend zijn voor een langdurig beloop. Dat gold niet voor leeftijd, geslacht, sociale klasse, gebruik van pijnstillers, alcohol, koffie, thee, tabak en de duur van de klachten (Tal87).

De commissie concludeert dat functionele maagklachten vaak een goede prognose hebben. Bij ongeveer één op de drie patiënten hebben de klachten een chronisch beloop. Er is een duidelijke samenhang met andere functioneel somatische syndromen.

2.5 Geneesmiddelengebruik

Van de omvang en de kosten van het geneesmiddelengebruik wegens maagklachten zijn schattingen beschikbaar voor Nederland. Het gaat zowel om middelen voorgeschreven bij de behandeling als om preventief gebruik. Op basis van voorschrijfgegevens uit het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) schatte de Ziekenfondsraad (thans: College voor Zorgverzekeringen) de totale kosten van de gehele groep in 1997 op 644 miljoen gulden en die van alleen maagzuurremmende middelen op 570 miljoen. Tussen 1993 en 1997 zijn de kosten jaarlijks met 3,6 procent gestegen en het aantal voorschriften met 4,2 procent, terwijl het aantal standaarddagdoseringen (SDD) steeg met 8,6 procent. Tussen 1993 en 1997 bedroeg de stijging in SDD voor protonpompremmers bijna 40 procent per jaar; voor antacida en H₂-antagonisten daalde het aantal gemiddeld met respectievelijk zeven procent en twee procent per jaar. Huisartsen schrijven ruim 85 procent van de middelen voor. Het geschatte aandeel van Hp-eradicatietherapie van alle personen die maagzuurremmers gebruiken bedroeg 4 procent. Ongeveer 70 procent van de patiënten blijft na eradicatietherapie maagzuurremmers gebruiken. H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers worden vaak voorgeschreven in te hoge doses (ZFR99). In 1997 maakten de kosten van geneesmiddelen bij maagklachten ongeveer 15 procent uit van de totale geneesmiddelenomzet. In Tabel 5 zijn anno 2000 de kosten van een

Tabel 5 Kosten van standaarddagdosering van verschillende bij maagklachten gebruikte geneesmiddelen, in guldens (Bron: CVZ00).

antacidum (algeldraat-magnesiumhydroxide FNA)	0,50
H2-antagonist (ranitidine 300 mg)	1,80
prokineticum (cisapride 30 mg)	2,40
protonpompremmer (omeprazol 20 mg)	2,80

standaarddagdosering van enkele bij maagklachten veel gebruikte geneesmiddelen gegeven.

2.6 Kosten

Vanwege de vele vertakkingen is het moeilijk een adequate schatting te geven van de kosten die samenhangen met maagklachten. Deze kosten zijn zonder twijfel groot, niet alleen de directe (o.a. doktersbezoek, diagnostisch onderzoek en medicijnen), maar ook de indirecte (productiviteitsverlies, ziekteverzuim). Schattingen van het ziekteverzuim van patiënten met maagklachten variëren sterk. Bytzer en medewerkers volgden 373 patiënten gedurende een jaar. In de maand voorafgaande aan het begin van het onderzoek bedroeg het mediane verzuim 0 dagen (variatiebreedte 0-3); gedurende het jaar van onderzoek 4,4 dagen (Byt94). In onderzoek van Severens en medewerkers onder patiënten met maagklachten had 38 procent werk verzuimd in de vier weken voorafgaand aan consultatie, gemiddeld 1,9 dagen (Sev98).

Er zijn geen aanwijzingen dat de frequentie van klachten en aandoeningen van de maag in Nederland sterk afwijkt van die in andere westerse landen, waaronder het Verenigd Koninkrijk (zie 2.2). Voor het Verenigd Koninkrijk bedroegen in 1991 de gezamenlijke kosten voor het National Health System samenhangend met gastrointestinale aandoeningen 1134 miljoen pond, waarvan het merendeel maagklachten en eenderde maagzweren. De kosten van medicijnen bedroegen naar schatting 200 miljoen of 15 tot 20 procent van de totale kosten (Bod97). De kosten voor medicijnen zijn na 1991 aanzienlijk gestegen in verband met de introductie van nieuwe geneesmiddelen, met name de protonpompremmers. Voor 1992 werden de kosten van maagzuurremmers in het VK geschat op 403 miljoen pond, waarvan 384 miljoen voorgeschreven door huisartsen (McI97).

Als deze kosten naar verhouding ook gelden voor Nederland, schat de commissie de directe, medische kosten samenhangend met maagklachten in Nederland omgerekend op zo'n twee miljard gulden per jaar. Aangezien het totaal van de kosten van de gezondheidszorg in 1997 ruim 64 miljard bedroeg, is het aandeel hierin dat samenhangt met het geheel van de zorg voor patiënten met maagklachten veel geringer

dan hierboven berekend voor uitsluitend geneesmiddelen (VWS00). De indirecte kosten samenhangend met maagklachten zijn vrijwel zeker veel groter dan de directe, maar precieze gegevens hierover ontbreken en er is geen eenstemmigheid over methoden om deze kosten te schatten (Sev98). In sommige publicaties is aannemelijk gemaakt dat de directe medische kosten van de behandeling van vooral zuurgerelateerde maagklachten goedgemaakt worden door baten op het gebied van de indirecte kosten (Byt94).

Diagnostiek

3.1 Klachtenpatroon

Bij patiënten met maagklachten is de anamnese van groot belang. Op grond van de aard, de ernst en de duur van de klachten stelt de arts een werkdiagnose en bepaalt mede aan de hand daarvan het beleid. Er zijn maar weinig zogeheten alarmsymptomen die kunnen duiden op een ernstige onderliggende aandoening en om onmiddellijke actie vragen. De meeste maagklachten hebben een gunstig natuurlijk beloop (zie 2.4). Bij veel patiënten kan men dus met eenvoudige diagnostiek, geruststelling en behandeling van de symptomen een goed resultaat bereiken. Tegelijkertijd moet echter duidelijk gesteld worden dat voor specifieke aandoeningen de voorspellende waarde van klachten en symptomen zeer gering is. Bij een vermoeden van aandoeningen die een specifieke behandeling vergen, is dan ook aanvullende diagnostiek nodig. Het gaat dan vooral om maagzweren, waarbij de meest geëigende vorm van diagnostiek endoscopie is. De duur van de klachten is de belangrijkste factor bij het stellen van de indicatie voor endoscopie

Met betrekking tot het klachtenpatroon onderscheidt de commissie drie groepen: patiënten met alarmsymptomen, patiënten waarbij refluxklachten (zuurbranden, oprispingen, pijn achter het borstbeen) op de voorgrond staan, en alle andere patiënten. Dit onderscheid heeft betekenis voor de behandeling. Nader onderscheid van functionele maagklachten, zoals in de ROME-2-criteria (Tal99), op basis van

motiliteitsklachten (misselijkheid, een opgeblazen gevoel en een snelle verzadiging) is volgens de commissie niet zinvol, omdat dit geen voorspellende waarde heeft voor onderliggende aandoeningen en evenmin gevolgen heeft voor de behandeling.

3.1.1 Alarmsymptomen

Er zijn, zoals gezegd, niet veel symptomen die kunnen duiden op complicaties of ernstige onderliggende aandoeningen (tabel 6). De belangrijkste complicaties van maagzweren zijn bloedingen en perforaties. Een bloeding kan gepaard gaan met bloedbraken of melena (zwarte ontlasting door de aanwezigheid van oud bloed). Perforatie van het ulcus kan leiden tot tekenen van een buikvliesontsteking. Bloedarmoede, klachten over de voedselpassage en aanzienlijk onverklaard gewichtsverlies kunnen duiden op een maligniteit in slokdarm of maag. Zoals aangegeven in 2.3.1 vormt een eerste episode van maagklachten bij iemand van 55 jaar of ouder, ook zonder alarmsymptomen, aanleiding voor aanvullend onderzoek naar een kwaadaardige aandoening.

Tabel 6 Maagklachten: alarmsymptomen.

-
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ complicaties van een ulcus: bloedbraken of zwarte ontlasting (acute bloeding), acute buik (perforatie), bloedarmoede▪ maligniteit: slikstoornissen, klachten over voedselpassage, gebrek aan eetlust, aanzienlijk, onverklaard gewichtsverlies, eerste periode van maagklachten > 55 jaar, bloedarmoede, voelbare tumor |
|---|
-

3.1.2 Refluxklachten

De aandoening die aan refluxklachten ten grondslag ligt, noemt men *refluxziekte*, maar er is geen algemeen geaccepteerde definitie. Naar het oordeel van de commissie is het niet juist om, zoals wel gebeurt (Den99), in alle gevallen waarin de klachten een zekere intensiteit en frequentie hebben te spreken van refluxziekte. Deze term kan beter gereserveerd worden voor gevallen waarin de reflux is aangetoond door endoscopisch onderzoek of door 24-uurs meting van de zuurgraad in de slokdarm. Het gebrek aan een algemeen geaccepteerde definitie vormt een belemmering bij de interpretatie (vergelijking) van onderzoeksresultaten.

Refluxklachten hebben een vrij goede voorspellende waarde voor het bestaan van refluxziekte. Met de vraag naar 'een branderig gevoel vanuit de maag of laag in de borstkas opstijgend tot in de hals' kan men een groter deel van patiënten met refluxklachten correct identificeren dan wanneer men vraagt naar 'zuurbranden' als zodanig (Car98a Loc94). In een onderzoek onder patiënten die verwezen waren voor

24-uurs pH-meting was de specificiteit van zuurbranden en regurgitatie (oprispingen) respectievelijk 89 procent en 95 procent. De sensitiviteit was 38 procent en 6 procent (Kla90). Tegenwoordig gebruikt men de reactie op maagzuurremmende medicijnen ook vaak als diagnosticum voor refluxziekte (Joh98, Sche97, Schi95). Deze gang van zaken sluit aan bij de medische praktijk, die inhoudt dat refluxklachten een (tijdelijke) indicatie vormen voor toepassing van maagzuurremmers. In onderzoek bleek een positieve reactie op een proefbehandeling met 20 mg tweemaal daags van de protonpompremmer omeprazol een sensitiviteit van 75 procent en een specificiteit van 55 procent voor de diagnose refluxoesofagitis te hebben, vergeleken met 17 respectievelijk 92 procent bij gebruik van een placebo (Joh98). In Nederlands onderzoek bleken de positieve en negatieve voorspellende waarde van de respons op omeprazol voor gastro-oesofageale reflux respectievelijk 68 en 63 procent te zijn (Sche97). De commissie raadt aan een dergelijke diagnostische behandeling uit te voeren met behulp van een H₂-antagonist.

De commissie concludeert dat het stellen van de diagnose en het beginnen van de behandeling bij refluxklachten in eerste instantie kan plaatsvinden op geleide van de klachten. Aanvullend onderzoek is in dit stadium niet nodig. Bij aanhoudende en recidiverende klachten dienen, voordat men de diagnose *refluxziekte* met zekerheid kan stellen, andere aandoeningen, met name maagzweren, door middel van endoscopisch onderzoek te zijn uitgesloten, omdat ook deze tot refluxklachten kunnen leiden.

3.1.3 *Overige, niet-specifieke klachten*

Zolang andere aandoeningen, met name ulcera, niet expliciet zijn uitgesloten, spreekt men van *niet-specifieke maagklachten*. Gegevens van Lewin en medewerkers rechtvaardigen de schatting dat bij 7 tot 14 procent van de patiënten met maagklachten anders dan refluxklachten een maagzweer in het geding is (Lew99a). De commissie acht het echter niet verantwoord om bij alle patiënten die een eerste periode van klachten doormaken endoscopie te verrichten. Immers, het door velen als belastend ervaren onderzoek zou slechts bij weinigen iets opleveren, terwijl een groot deel van de klachten spontaan of na symptomatische behandeling zal verdwijnen. De commissie adviseert daarom om een periode van ongeveer 8 tot 12 weken in acht te nemen; de keuze van deze tijdsperiode is overigens tamelijk arbitrair.

Alhoewel een patiënt met een ulcus een specifieke behandeling behoeft, is er naar het oordeel van de commissie geen klachtenpatroon dat binnen genoemde periode endoscopische diagnostiek naar zweren zinvol maakt. De reden hiervoor is dat geen enkel patroon voldoende specifiek blijkt voor UD of UV (Byt96, Mol98). Kenmerkend

voor een UV zou zijn dat de pijn optreedt tijdens of kort na de maaltijd, maar voor een UD juist als de patiënt nuchter is, meer dan twee uur na de maaltijd en 's nachts, de zogenaamde hongerpijn. Op basis van klachten en symptomen bleek echter de helft van endoscopisch bevestigde ulcera misgeclassificeerd te zijn (Byt96). De commissie zijn niet-gepubliceerde, gegevens bekend uit de regio Utrecht, waaruit blijkt dat, zelfs al doen alle risicofactoren zich gelden (hongerpijn, een zweer in de voorgeschiedenis, roken en Hp-infectie) de voorspellende waarde daarvan voor een zweer maximaal slechts ongeveer 30 procent bedraagt.

De commissie concludeert dat bij maagklachten anders dan refluxklachten in eerste instantie geen aanvullend onderzoek noodzakelijk is. Men kan deze klachten het beste empirisch behandelen als gold het functionele maagklachten. Pas wanneer de klachten aanhouden of recidiveren, is nader onderzoek geboden.

3.2 Lichamelijk onderzoek

In het algemeen speelt het lichamelijk onderzoek bij de diagnostiek van maagklachten geen grote rol. Bij een ongecompliceerd beloop is eenvoudig lichamelijk onderzoek afdoende. Vaak is er sprake van gevoeligheid in de bovenbuik, maar meestal zijn er geen tastbare afwijkingen. Daarentegen is een volledig lichamelijk onderzoek naar mogelijk gerelateerde afwijkingen wel belangrijk als bij de anamnese alarmsymptomen (zie 3.1.1) naar voren zijn gekomen of als het gaat om een eerste periode van maagklachten bij iemand van 55 jaar of ouder.

3.3 Aanvullend onderzoek, endoscopie

Bij een eerste periode van maagklachten waarbij geen sprake is van alarmsymptomen of NSAID-gebruik gelden de belangrijkste diagnostische mogelijkheden refluxklachten, maagzweren en functionele maagklachten. Om hiertussen een onderscheid te maken, zou in alle gevallen een endoscopie nodig zijn. In het algemeen is het naar het oordeel van de commissie echter gerechtvaardigd om eerst het effect van een proefbehandeling af te wachten (zie hoofdstuk 4). Alleen in het geval van zweren heeft de uitslag van de endoscopie directe betekenis voor de behandeling. Aanvullend onderzoek naar het bestaan van een ulcus door middel van endoscopie, eventueel voorafgegaan door diagnostiek naar Hp-infectie (zie 3.4.2), is noodzakelijk als:

- het niet lukt om een eenmaal begonnen medicamenteuze behandeling na 8-12 weken weer geleidelijk te beëindigen
 - de maagklachten onder invloed van de behandeling niet verminderen
-

- de klachten recidiveren.

Als de maagklachten optreden tijdens NSAID-gebruik en het gebruik van het middel niet kan worden gestaakt, dient men bedacht te zijn op een ulcus en verdient het aanbeveling relatief snel te besluiten tot daarop gericht aanvullend onderzoek.

3.3.1 *Alarmsymptomen*

Het aanvullende onderzoek is hier gericht op de diagnostiek en behandeling van de vermoede onderliggende complicatie of aandoening. Meestal zal endoscopie van slokdarm en maag ervan onderdeel uitmaken. Het verdere beleid is afhankelijk van de bevindingen.

3.3.2 *Refluxklachten en niet-specifieke klachten*

Er is een gebrekkige samenhang tussen de aard en de ernst van refluxklachten enerzijds en de endoscopische bevindingen anderzijds. Bij een groot deel van de patiënten met refluxklachten is bij endoscopisch onderzoek geen reflux-oesofagitis aantoonbaar. Omgekeerd doet het macroscopisch of microscopisch beeld van reflux-oesofagitis zich ook vaak voor bij mensen zonder klachten (Joh91). Endoscopisch onderzoek van de slokdarm bij patiënten zonder typische refluxklachten kan tot gevolg hebben dat men bevindingen doet die geen verband houden met de klachten en die dus feitelijk foutpositief zijn. Uit onderzoek van Prach en medewerkers is gebleken dat de bevinding van afwijkingen bij endoscopie het gebruik van maagzuursecretieremmende medicatie wel doet toenemen, maar dat, omgekeerd, normale bevindingen het gebruik niet weer doen verminderen (Pra99).

Ook het onderscheid tussen erosieve en non-erosieve oesofagitis bij patiënten met refluxklachten heeft in het algemeen geen betekenis voor de behandeling of de prognose. De commissie meent daarom dat bij de patiënten met een eerste episode van refluxklachten endoscopisch onderzoek niet nodig is. Zij beveelt aan om wel endoscopie te verrichten bij het eerste recidief, vooral om een ulcus te kunnen uitsluiten (zie 4.2.1). Als de diagnose refluxklachten eenmaal vaststaat, vindt de behandeling plaats op geleide van de klachten; controle-endoscopieën zijn hierbij naar het oordeel van de commissie in het algemeen niet zinvol. Ook bij latere recidieven is endoscopie doorgaans niet nodig en kan men direct een kuurbehandeling geven.

Bij ongeveer zeven en acht procent van patiënten met respectievelijk refluxklachten en andere klachten berusten de klachten op een ulcus (Lew99a). Voor de diagnostiek van ulcera kan men direct endoscopie verrichten of eerst Hp-diagnostiek doen in het kader van een test-en-scopiestrategie (zie 3.4.2). In verscheidene

onderzoeken is endoscopie superieur gebleken aan röntgenonderzoek bij de diagnostiek van ulcera en andere aandoeningen, waaronder carcinoom (Doo84, Kii80, Mar80, Sha87). Om de kans op foutnegatieve bevindingen bij endoscopie zo klein mogelijk te maken, dient de patiënt het gebruik van maagzuurremmers in de twee weken voorafgaand aan het onderzoek zoveel mogelijk te beperken en liefst geheel achterwege te laten. Wordt een ulcus aangetroffen dan dient men tevens bipten te nemen uit het maagslijmvlies, voor onderzoek op infectie met Hp. In het andere geval luidt de diagnose 'refluxklachten' of 'functionele maagklachten'. In een zeer beperkt aantal gevallen leidt het endoscopisch onderzoek tot de onvermoede bevinding van een kwaadaardige aandoening (zie 2.2).

3.4 Infectie met *Helicobacter pylori*

3.4.1 Testeigenschappen

Verscheidene, invasieve en niet-invasieve, methoden staan ter beschikking voor de diagnostiek inzake Hp-infectie. In de praktijk zal de keuze vaak gaan tussen een serologische test en onderzoek van biopsiemateriaal (histologie of kweek). Met beiden kan men Hp-infectie betrouwbaar aantonen, maar een kweek van biopsiemateriaal heeft als meerwaarde dat deze informatie op kan leveren omtrent de gevoeligheid van de bacterie voor antimicrobiële middelen. Loy en medewerkers verrichtten een meta-analyse van serologische tests op IgG-antistoffen volgens het ELISA-principe. Zij vonden weinig verschillen tussen individuele testsystemen. De sensitiviteit bedroeg *overall* 85 procent en de specificiteit 79 procent. Een belangrijke beperking van de onderzoeken was de gebrekkige keuze van de referentie of gouden standaard (Loy96).

Thijs en medewerkers hebben geprobeerd deze beperking weg te nemen door bij de vergelijking van kweek, polymerasekettingreactie (PCR), histologisch onderzoek, serologisch onderzoek (ELISA) en de ¹³C-ureum-ademtest een positieve uitslag op ten minste twee van deze tests als gouden standaard te definiëren. Zowel met kweek (sensitiviteit 98 procent, specificiteit 100 procent) of histologisch onderzoek (96 en 99 procent) van biopsiemateriaal, als met serologisch onderzoek (98 en 95 procent) werden uitstekende resultaten behaald. Bij het histologisch onderzoek was de tussenpersoonsvariatie gering (Thij96). Soortgelijke resultaten zijn gerapporteerd door Lerange en medewerkers (Ler98).

De diagnostiek van Hp-infectie is minder betrouwbaar als de patiënt behandeld is met maagzuurremmers (Thij96, Ler98). Speekseltests en sneltests op basis van vol bloed kunnen hun nut hebben in epidemiologisch onderzoek, maar zijn voor de diagnostiek in individuele gevallen niet toereikend wegens onvoldoende sensitiviteit en

specificiteit (Chr96, Dug99, Kar98, Rei97). De ¹³C-(of ¹⁴C-)ademtest heeft wel een hoge sensitiviteit (ongeveer 95 procent) en specificiteit (90 tot 98 procent), maar is vrij duur en niet overal beschikbaar.

Recent is ook een testmethode beschreven voor feces. Ook deze test lijkt een hoge sensitiviteit (ongeveer 94 procent) en een hoge specificiteit (ongeveer 92 procent) te hebben, maar is nog onvoldoende onderzocht (Vai99).

De commissie concludeert dat in de praktijk met serologische tests en kweek of histologisch onderzoek van biopsiemateriaal goede resultaten kunnen worden behaald met een sensitiviteit en een specificiteit die beide hoger zijn dan 90 procent.

3.4.2 *Test-en-scopiestrategie*

Naar het oordeel van de commissie staat de relevantie van diagnostiek naar Hp-infectie alleen vast in relatie tot ulcera van maag en duodenum en tot het zeldzame MALT-lymfoom (zie 2.3.2). Vanwege het sterke verband tussen zweren en Hp-infectie, heeft de commissie zich afgevraagd welke rol de test op Hp-infectie kan spelen met betrekking tot diagnostische strategieën bij maagklachten, waar het onderkennen van zweren immers belangrijke consequenties heeft voor de behandeling. Kan een test op Hp-infectie bij mensen die geen NSAID's gebruiken bijvoorbeeld gebruikt worden om het aantal gevallen te beperken waarin het als belastend ervaren endoscopisch onderzoek naar zweren nodig is? Omdat veel Hp-infecties asymptomatisch zijn (zie 2.3.2) en er geen specifiek klachtenpatroon gerelateerd is aan ulcera (3.1.3), kan men een positieve uitslag van een Hp-test niet gebruiken in plaats van een scopie: een positieve uitslag dient altijd door een scopie gevolgd te worden. Een negatieve testuitslag daarentegen kan men misschien wel gebruiken om een scopie te vermijden: een Hp-gerelateerd ulcus is onwaarschijnlijk indien de Hp-test negatief is. De aanpak om de Hp-test te gebruiken om patiënten voor endoscopie te selecteren noemt men een test-en-scopiestrategie.

De validiteit van een test-en-scopiestrategie staat of valt met de sterkte van het verband tussen ulcera en Hp-infectie. Alleen als het verband zeer sterk is, met andere woorden als (bijna) alle ulcera Hp-gerelateerd zijn en Hp-infectie zeer betrouwbaar kan worden vastgesteld, is een ulcus bij een negatieve Hp-test echt onwaarschijnlijk en zou endoscopie achterwege kunnen blijven. Patel en medewerkers hebben aannemelijk gemaakt dat inderdaad veel endoscopieën te vermijden zijn. Zij verrichtten een onderzoek onder patiënten met maagklachten die door de huisarts waren verwezen voor endoscopie. Alleen indien er sprake was van alarmsymptomen, NSAID-gebruik of Hp-infectie vond endoscopie plaats; in alle andere gevallen werden de patiënten

gerustgesteld en terugverwezen naar de huisarts voor symptomatische behandeling. Een zeer klein aantal patiënten werd later alsnog verwezen voor endoscopisch onderzoek. Zodoende kon endoscopie in 36 procent van de gevallen vermeden worden. Zes maanden later waren de symptomen in beide groepen vergelijkbaar, maar was het medicijngebruik veel minder in de groep die geen endoscopie had ondergaan (Pat95).

Het potentiële nut van een test-en-scopiestrategie is mede afhankelijk van de prevalenties van Hp-infectie en van zweren. Met betrekking tot deze prevalenties zijn de commissie nog niet gepubliceerde gegevens bekend uit Amsterdams onderzoek van Hurenkamp en medewerkers onder personen die langdurig maagzuurremmers gebruikten. Onder autochtone Nederlanders jonger dan 45 jaar vonden zij een prevalentie van Hp-infectie van 25 procent en een prevalentie van zweren van 5 procent.

Op grond van deze gegevens heeft de commissie een aantal berekeningen uitgevoerd. Als de sensitiviteit en de specificiteit van onderzoek op Hp-infectie beide gesteld worden op 90 procent, dan is, in combinatie met de aanname dat alle ulcera veroorzaakt worden door Hp-infectie, de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag voor een ulcus vrijwel volmaakt, namelijk meer dan 99 procent. In deze groep zou door voorselectie op Hp-infectie tot 75 procent van de endoscopieën te vermijden zijn.

Heel anders is de situatie onder personen met een niet-westerse etniciteit en een leeftijd jonger dan 45 jaar. Hier bedroeg de prevalentie van Hp-infectie 80 procent; 30 procent van de klachten betrof een maagzweer. Bij de genoemde sensitiviteit van 90 procent mist men 10 procent van de zweren, hetgeen in dit geval een aanzienlijk aantal betekent. De voorspellende waarde van een negatieve testuitslag is dan ook lager, namelijk 88 procent. Met een test-en-scopiestrategie zal men in deze groep slechts maximaal 20 procent van de endoscopieën kunnen vermijden. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een negatieve testuitslag zal, indien de klachten aanhouden, alsnog endoscopie nodig zijn. In deze groep heeft een test-en-scopiestrategie dan ook weinig voordelen.

In iets minder sterke mate gelden de argumenten tegen een test-en-scopiestrategie ook voor oudere patiënten, of deze nu autochtoon zijn of allochtoon. Ook hier zijn de prevalenties van Hp-infectie en zweren relatief hoog.

In het geval van een positieve testuitslag kan men überhaupt geen winst behalen, omdat Hp-infectie lang niet altijd leidt tot klachten of aandoeningen. Bij elke positieve testuitslag dient dus alsnog endoscopisch onderzoek naar een ulcus plaats te vinden.

Zoals gezegd, is er in bovenstaande rekenvoorbeelden vanuit gegaan dat alle zweren veroorzaakt worden door Hp-infectie. In 2.3.2 is al aangegeven dat deze aanname niet geheel valide is. Door de teruglopende verspreiding van Hp-infectie

worden andere oorzaken van ulcera belangrijker. De belangrijkste hiervan is NSAID-gebruik, maar er zijn ook ulcera waarbij noch Hp-infectie, noch NSAID-gebruik een rol spelen en waarbij de precieze oorzaken nog onbekend zijn. Dergelijke ulcera worden gemist met een test-en-scopiestrategie, terwijl de diagnostiek wel van belang is voor de behandeling. Hierdoor vervalt in strikte zin de mogelijkheid van een test-en-scopiestrategie.

Naar het oordeel van de commissie is het echter mogelijk om een tussenweg te bewandelen. Weliswaar zijn er, naast Hp-infectie en NSAID-gebruik, andere oorzaken van ulcera, maar voorlopig zijn deze zeldzaam. Men kan wel degelijk via een test-en-scopiestrategie de doelmatigheid van endoscopisch onderzoek naar ulcera verbeteren. Bij een positieve test op Hp-infectie is endoscopisch onderzoek nodig om een maagzweer vast te kunnen stellen. Een negatieve testuitslag daarentegen maakt het bestaan van een ulcus in alle groepen onwaarschijnlijk, zij het niet volstrekt uitgesloten. De behandeling bestaat uit geruststelling en zo nodig symptomatische behandeling. Bij een aanzienlijk aantal personen zal men een endoscopie kunnen vermijden doordat de klachten gedurende de behandeling verdwijnen. Bij aanhoudende of recidiverende klachten dient men echter alert te zijn op andere oorzaken van ulcera en alsnog endoscopisch onderzoek te verrichten. De motivatie hiertoe verschilt tussen groepen van patiënten. Bij patiënten afkomstig uit delen van de bevolking waarin Hp-infectie weinig voorkomt, zoals onder jongere autochtone Nederlanders, dient men bedacht te zijn op een niet-Hp-gerelateerd ulcus. Omdat, zoals gezegd, de sensitiviteit van de Hp-test niet volmaakt is, bestaat vooral bij patiënten afkomstig uit delen van de bevolking waarin Hp-infectie wél frequent voorkomt, zoals onder jongvolwassenen van niet-westerse etniciteit en onder alle ouderen, de mogelijkheid van een foutnegatieve testuitslag. De commissie raadt af een test-en-scopiestrategie te volgen bij patiënten die NSAID's gebruiken.

De commissie concludeert dat een test-en-scopiestrategie zinvol kan zijn. Het belang van de strategie is er vooral in gelegen dat men bij een aanzienlijk deel van de patiënten het als belastend ervaren endoscopisch onderzoek kan vermijden. De betekenis van een negatieve testuitslag op Hp-infectie varieert naar gelang van de leeftijd en de etniciteit van de patiënt. Bij aanhoudende of recidiverende klachten dient alsnog endoscopie plaats te vinden.

3.4.3 *Resistentie-onderzoek*

In de afgelopen jaren is resistentie van Hp tegen metronidazol sterk toegenomen, overigens zonder dat de precieze oorzaken hiervan bekend zijn (Deb99, Wou97). Thans

is ongeveer één op de vijf stammen metronidazolresistent. Deze resistentie is klinisch relevant aangezien de effectiviteit van eradicateschema's verminderd blijkt (Még98, Wou99). Resistentie tegen claritromycine kwam bij een meting in 1997-1998 slechts voor in 1,7 procent van de gevallen (Deb99). Sporadisch is in Nederland resistentie tegen amoxicilline beschreven (Zwe98). Aangezien de commissie voor routinematig gebruik behandelingschema's met claritromycine en amoxicilline aanbeveelt (zie 4.1.1), acht zij het bij de behandeling van patiënten met Hp-infectie niet nodig altijd vooraf de gevoeligheid van de bacterie voor antibiotica te bepalen. Het verdient wel aanbeveling op geregelde tijden steekproefsgewijs de gevoeligheid van Hp voor gebruikelijke antimicrobiële middelen te controleren.

Behandeling

4.1 Een eerste periode van maagklachten

Naar het oordeel van de commissie berust de behandeling van patiënten met maagklachten op drie pijlers: het achterhalen en zo mogelijk wegnemen van oorzakelijke factoren, het verstrekken van informatie over de aard van de klachten en het beloop, en het bestrijden van de symptomen, vaak met behulp van geneesmiddelen. Patiënten waarbij zuurgerelateerde klachten, met name zuurbranden en oprispingen, op de voorgrond staan verdienen een aparte (proef)behandeling met maagzuurremmers. De overige patiënten geeft men een behandeling als gold het functionele maagklachten (zie 4.2.3). Dit betreft overigens de grootste groep patiënten, terwijl specifieke kennis over de oorzaken en de behandeling van functionele maagklachten gering is. In figuur 1 is de behandeling schematisch samengevat. Soms kunnen in *step up* behandelingschema's achtereenvolgens verschillende geneesmiddelen geprobeerd worden. Een effectieve behandeling wordt twee tot vier weken volgehouden, waarna men de dosering geleidelijk vermindert. De totale duur van de proefbehandeling, alvorens aanvullende diagnostiek geïndiceerd is bedraagt acht tot 12 weken.

4.1.1 Alarmsymptomen

Zijn er alarmsymptomen (tabel 5) dan is aanvullend onderzoek gericht op de vermoede onderliggende aandoening noodzakelijk. De behandeling wordt bepaald door de onderliggende aandoening.

4.1.2 Refluxklachten

Dieet en beïnvloeding leefstijlfactoren

Er zijn beperkte aanwijzingen dat leefstijlfactoren in sommige gevallen refluxklachten gunstig beïnvloeden. De beperking komt voort uit het feit dat weinig onderzoek is gedaan naar de effectiviteit en dat de gevonden effecten klein zijn. Met betrekking tot dieetmaatregelen is aangegeven in 2.3.8 dat er aanwijzingen zijn dat beperking van het gebruik van cafeïne, chocolade en rauwe uien een gunstige invloed heeft op de klachten. Van stoppen met roken is een gunstig effect aangetoond, maar het effect is niet groot (2.3.6). Ook stress werkt door op refluxklachten (zie 2.3.7) en in een aantal gevallen betekent dit een mogelijkheid om de klachten gunstig te beïnvloeden. Van afslanken is echter niet aangetoond dat het gunstig is bij refluxklachten (Kje96). Verhoging van het hoofdeinde van het bed vermindert de klachten, maar het effect is klein vergeleken met dat van maagzuurremmers (Har87), en het is alleen een optie in de betrekkelijk kleine groep van patiënten die vooral 's nachts last hebben. De meeste patiënten hebben immers vooral klachten na de maaltijd.

Alhoewel de gevonden effecten van dieetmaatregelen en beïnvloeding van leefstijlfactoren in het algemeen klein zijn en ze daarom volgens sommigen geen plaats hebben in de behandeling van patiënten met refluxklachten (Den99), meent de commissie dat het wél aanbeveling verdient om te proberen of de klachten daarmee gunstig te beïnvloeden zijn, ook met het oog op beperking van eventueel medicijngebruik.

Medicamenteuze behandeling

Voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met refluxklachten heeft men de keuze tussen middelen die het slijmvlies beschermen (mucosaprotectiva), middelen die de motoriek van slokdarm en maag beïnvloeden (prokinetica) en middelen die direct de productie van maagzuur remmen (H₂-antagonisten en protonpompremmers). Het meeste onderzoek naar de effectiviteit van geneesmiddelen is verricht bij op ernst van de klachten geselecteerde groepen tweedelijns patiënten die op grond van de

bevindingen bij endoscopie zijn onderscheiden in patiënten met al dan niet erosieve oesofagitis. Naar het oordeel van de commissie vormt dit onderscheid geen goed richtsnoer voor de behandeling. Wel richtinggevend zijn de ernst en de duur van de klachten. De bevindingen van wetenschappelijk onderzoek zijn moeilijk te vertalen naar patiënten met refluxklachten zoals die zich in eerste instantie presenteren op het spreekuur van de huisarts.

Uit de resultaten van het onderzoek kan men wel afleiden dat protonpompremmers (PPR) bij matige tot ernstige klachten effectiever zijn dan H2-antagonisten en prokinetica. Katzka geeft een overzicht van gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van H2-antagonisten en PPR bij erosieve ontsteking van de slokdarm. In een systematisch overzicht van 43 gerandomiseerde onderzoeken (7635 patiënten) bleek 12 weken na het begin van de behandeling met PPR een groter deel van patiënten met erosieve oesofagitis genezen te zijn (84 procent; 95%BI 79-88) dan bij behandeling met H2-antagonisten (52 procent; 95%BI 47-57). Bij behandeling met PPR genazen 11,7% (10,7-12,6) patiënten per week, tweemaal zo snel als met H2-antagonisten (5,9% per week, 95%BI 5,5-6,3) en viermaal zo snel als met placebo (2,9% per week, 95%BI 2,4-3,4). Er zijn geen aanwijzingen voor belangrijke verschillen in effectiviteit tussen verschillende PPR, respectievelijk verschillende H2-antagonisten. Alhoewel het prokineticum cisapride ongeveer even effectief blijkt als H2-antagonisten pleit hiertegen dat bij gebruik van dit middel fatale cardiale bijwerkingen beschreven zijn, evenals interacties met sommige antidepressiva en antihistaminica en met middelen tegen ritmestoornissen (Cis00). In de VS is het middel om die reden van de markt genomen (FDA00). Ook in Europa zal het indicatiegebied waarschijnlijk sterk beperkt worden. Er zijn de commissie geen resultaten bekend van vergelijkend onderzoek met andere prokinetica, zoals domperidon. Zuurbindende middelen (antacida) zijn bij patiënten met refluxoesofagitis niet effectiever dan placebo (Gra77, Gra83).

Voor niet-erosieve oesofagitis is geen systematisch overzicht beschikbaar. Er is wel een beperkt aantal onderzoeken gedaan bij patiënten in de eerstelijns met het hele spectrum van klachten en afwijkingen, inclusief refluxklachten zonder oesofagitis (Bat96, Car98b Gal97, Lin97, Ven97). Afgemeten aan de klachten was omeprazol, een PPR, ongeveer tweemaal zo effectief als de H2-antagonist cimetidine en het prokineticum cisapride. Omeprazol had vergeleken met de H2-antagonist ranitidine ook een significant gunstig effect op de kwaliteit van leven. Bij kortdurend gebruik hebben zowel H2-antagonisten als PPR zelden bijwerkingen.

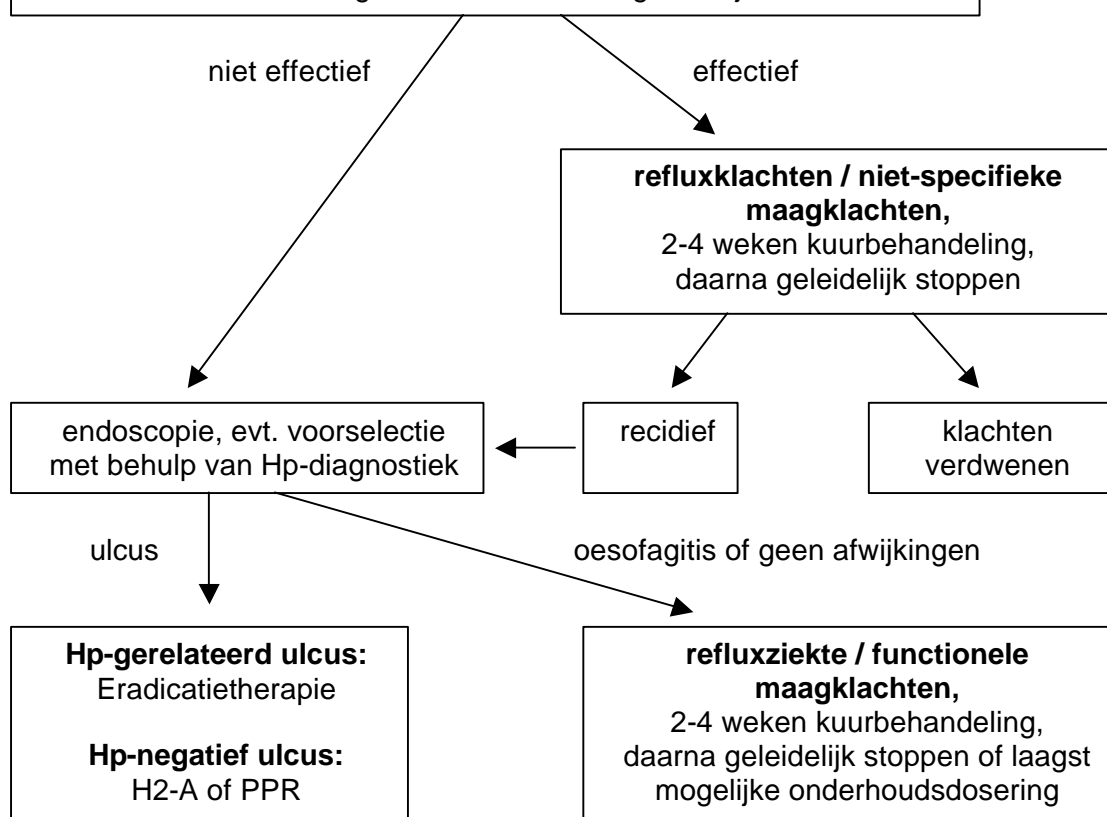
Het beleid bij maagklachten

- alarmsymptomen: gerichte diagnostiek en behandeling
- NSAID-gebruik: heroverwegen noodzaak, ander NSAID of COX2-remmer; NSAID-gerelateerd ulcus: PPR, Hp-eradicatie niet geïndiceerd

proefbehandeling (*step up*) met

- in het geval van refluxklachten: H2-A vervolgens PPR
- bij de overige klachten: H2-A / prokinetica vervolgens PPR

naast medicamenteuze behandeling ook proberen de klachten onder controle te brengen door beïnvloeding leefstijlfactoren



Figuur 1 Schematische weergave van de behandeling van maagklachten.

Step up-behandeling

Alhoewel PPR dus onbetwist effectiever zijn dan H2-antagonisten, zijn er naar het oordeel van de commissie belangrijke argumenten tegen een te ruim gebruik van deze middelen. Doordat tegenwoordig alle maagklachten waarbij zuurbranden op de voorgrond staat als refluxklachten beschouwd worden, onafhankelijk van de aantoonbaarheid van ontstekingsverschijnselen, is het spectrum van refluxklachten immers sterk verbreed. Bij lichte klachten zijn behandelingen met H2-antagonisten en PPR ongeveer gelijkwaardig. Bij veel patiënten is het gebruik van PPR dan ook niet nodig. Belangrijk is voorts dat, ook na kortdurend gebruik van PPR, een zogeheten *rebound*-fenomeen is beschreven, vooral bij patiënten zonder een Hp-infectie (Gil99b). Dit betekent dat bij het staken van de medicatie een sterke stijging van de zuurproductie optreedt. Waarschijnlijk is dit ook de reden waarom het voor patiënten met refluxklachten moeilijk is om een eenmaal begonnen behandeling met PPR te beëindigen.

De commissie beveelt dan ook aan om bij patiënten met refluxklachten waarbij medicamenteuze behandeling nodig is, in eerste instantie te kiezen voor een H2-antagonist. Het is haar ervaring dat het veel patiënten lukt om met deze middelen controle te verkrijgen over de klachten. Als het resultaat onvoldoende sterk, kan men overgaan op een PPR. Alleen bij zeer ernstige klachten, waarbij een snelle vermindering van essentieel belang is, kan men meteen beginnen met een behandeling met PPR gedurende twee tot vier weken. Als de klachten dan duidelijk verminderd zijn, wordt het gebruik geleidelijk teruggedraaid. Een terughoudend beleid met betrekking tot maagzuurremmers en vooral PPR is belangrijk om afhankelijkheid en onnodig chronisch gebruik tegen te gaan.

4.1.3 *Niet-specifieke klachten*

Naar het oordeel van de commissie is het raadzaam om bij niet-specifieke maagklachten in eerste instantie een behandeling te beginnen als gold het functionele maagklachten (zie 4.2.3), vóórdat men aanvullende diagnostiek verricht. Een belangrijk argument hiervoor is het vaak gunstige natuurlijke beloop (zie 2.4). Bovendien blijkt een dergelijke benadering in het algemeen niet inferieur te zijn aan een strategie waarbij direct een endoscopie verricht wordt. Op grond van wetenschappelijke gegevens over de prevalentie van symptomen, de voorspellende waarde van deze symptomen voor relevante aandoeningen en de effectiviteit van geneesmiddelen schatten Lewin-van den Broek en medewerkers de gemiddelde effectiviteit van empirische behandeling op 58 procent en die van behandeling gebaseerd op

endoscopische diagnose op 69 procent (Lew99a). Alhoewel aan een dergelijke modelbenadering onvermijdelijk veel onzekerheden kleven, maakt hun onderzoek aannemelijk dat er een gering verschil in effectiviteit is ten gunste van een beleid waarbij direct endoscopie wordt verricht. Men dient dit geringe verschil af te wegen tegen de belasting van de patiënt door endoscopie en de hoge kosten die daarmee gepaard gaan. In een gerandomiseerd experiment onder patiënten met maagklachten in huisartsenpraktijken, kon dezelfde groep onderzoekers geen verschil in effectiviteit tussen beide benaderingen aantonen (Lew99b). De omvang van dit onderzoek was echter te klein om een verschil in effectiviteit in de orde van grootte van tien procent aan te tonen.

Het geringe verschil in effectiviteit tussen empirische behandeling en behandeling gebaseerd op een endoscopische diagnose berust, behalve op het veelal gunstige natuurlijke beloop en de aanzienlijke placebo-effecten, ook op betrekkelijk geringe verschillen in effectiviteit van de geneesmiddelen bij de verschillende klachten en aandoeningen. Behandeling met maagzuurremmers, bijvoorbeeld, is effectief bij naar schatting 89 procent van de patiënten met een maagzweer, 82 procent van de patiënten met refluxklachten en 50 procent van de patiënten zonder aantoonbare pathologie (Lew99a). Ook in andere onderzoeken is gevonden dat in de eerstelijns empirische behandeling op basis van symptomen ongeveer even effectief is als behandeling met een maagzuurremmer dan wel een prokineticum, ongeacht de aard van de maagklachten (Lew99c, Qua99c).

4.2 Aanhoudende of recidiverende maagklachten

4.2.1 *Kunnen de klachten berusten op een (eerder gediagnosticeerde) zweer?*

Zoals al besproken in 3.3, is in alle gevallen van maagklachten aanvullend onderzoek naar het bestaan van een ulcus noodzakelijk als de klachten onder invloed van de behandeling niet verminderen of als het niet lukt een eenmaal begonnen medicamenteuze behandeling na 8 tot 12 weken geleidelijk weer te beëindigen, of als de klachten recidiveren. Alle vormen van maagklachten kunnen op een maagzweer berusten. Het aanvullend onderzoek behelst een test op Hp-infectie in het kader van een test-en-scopiestrategie (zie 3.4.2) of direct endoscopie.

Als in het verleden een ulcus is gediagnosticeerd zonder dat diagnostiek naar Hp-infectie en eradicatie van de bacterie heeft plaatsgehad, is bij een recidief van de klachten endoscopie niet noodzakelijk (Bod97, Lai99, Wit99). Na een positieve bevinding bij Hp-diagnostiek kan direct eradicatie plaatsvinden.

4.2.2 *Recidiverende refluxklachten*

Intermitterende behandeling en gebruik-zo-nodig

In 4.1.1 is aangegeven dat bij refluxklachten vaak een 'kuurbehandeling' van twee tot vier weken volstaat. Gezien het chronisch-recidiverende karakter van de aandoening zal zich bij sommige patiënten geregeld een recidief voordoen. Indien, zoals aanbevolen in 3.3.2, bij recidief van de klachten endoscopie is verricht en de diagnose refluxklachten is bevestigd, kan men opnieuw een 'kuur' van twee tot vier weken geven. Het is zelfs bij langdurige of recidiverende refluxklachten vaak niet nodig om een aanhoudend maagzuurremmers te geven. Zeer vaak is intermitterend gebruik of gebruik-zo-nodig toereikend.

Een fraai dubbelblind gerandomiseerd experiment is dat van Bardhan en medewerkers naar het effect van intermitterende behandeling met omeprazol 10 of 20 mg per dag of ranitidine 300 of 600 mg per dag bij patiënten uit de eerstelijns die ten minste twee dagen per twee weken klachten hadden van gastro-oesofageale reflux, echter zonder ernstige afwijkingen bij endoscopie. De intermitterende behandeling bestond uit twee tot vier weken behandeling initieel en bij recidieven. In alle groepen had ongeveer de helft van de patiënten het eerste halfjaar geen recidief; 93 procent had drie of minder recidieven in een jaar. Ongeveer één op de vier patiënten had permanente behandeling nodig. De belangrijkste voorspeller voor een gunstig beloop was het klachtenniveau twee weken na het begin van de initiële behandeling (Bar99b). Soortgelijke resultaten zijn gerapporteerd door Lind en medewerkers (Lin96).

Therapie-afhankelijke refluxziekte; operatieve behandeling

In een klein aantal gevallen van ernstige refluxziekte (vijf tot tien procent van het totaal) is voortdurende behandeling met PPR noodzakelijk om de frequentie van recidieven te drukken, een aanvaardbare kwaliteit van leven te bereiken en verlittekening (stricturen) te voorkomen. In die gevallen is langdurig gebruik van PPR effectief en veilig (Kli00). Operatieve behandeling van patiënten met ernstige of langdurige refluxklachten met een zogenaamde Nissen-fundoplicatie, is naar het oordeel van de commissie in het algemeen geen alternatief voor medicamenteuze behandeling, zelfs niet als permanente behandeling met maagzuurremmers nodig is. Een eerste argument voor dit oordeel is gelegen in de aanzienlijk morbiditeit die verbonden zijn aan de ingreep. De effectiviteit van de ingreep is onvoldoende geëvalueerd en niet-systematisch vergeleken met medicamenteuze behandeling. De uitkomsten van operatieve behandeling van refluxziekte blijken sterk afhankelijk van

de ervaring en de vaardigheid van chirurg (Orr72, Per97, Wat96a, Wat96b). Samenvattend zijn de gerapporteerde vijfjaars resultaten van chirurgische behandeling op zijn best vergelijkbaar met de resultaten van behandeling met PPR (Joh93, Lun96, Wat91).

4.2.3 *Functionele maagklachten*

De diagnose ‘functionele maagklachten’ kan men pas met zekerheid stellen als een endoscopie is verricht om een ulcus uit te sluiten. Het is belangrijk zich te realiseren dat het hier om de grootste groep van patiënten met maagklachten gaat, terwijl specifieke kennis over de oorzaken en de behandeling gering is. Het syndroom is zeer heterogeen, zowel wat betreft de aard als de ernst van de klachten. Functionele maagklachten worden op grond van de aard van de klachten wel onderverdeeld in ulcusachtige klachten (*ulcer-like dyspepsia*), refluxachtige klachten (*reflux-like dyspepsia*), motiliteitsklachten (*dysmotility-like dyspepsia*) en niet-classificeerbare klachten (*unclassifiable or unspecified dyspepsia*). Het onderscheid in subgroepen is echter, met uitzondering van de groep refluxklachten, naar het oordeel van de commissie niet zinvol. Er is aanzienlijke overlap tussen de groepen en het onderscheid lijkt niet te berusten op objectiveerbare verschillen in onderliggende oorzaken (Ada96, Tal93). Zoals hierboven al beschreven, worden maagklachten waarbij zuurbranden de op de voorgrond staande klacht is, tegenwoordig beschouwd als refluxklachten, ook als geen anatomische afwijkingen gevonden zijn.

Basaal onderzoek naar de functie van slokdarm, maag en twaalfvingerige darm, vooral naar de motoriek en de gevoeligheid voor en reactie op prikkels, staat nog in de kinderschoenen en de uitkomsten ervan bieden nog geen aanknopingspunten voor gerichte diagnostiek en behandeling. Het is wel zeker dat de klachten onder sterke invloed staan van de psyche, door de invloed op het autonome zenuwstelsel (zie 2.3.7). Dit aspect dient dan ook in de behandeling tot uitdrukking te komen.

Belangrijke elementen van de behandeling van patiënten met functionele maagklachten of functioneel-somatische syndromen in het algemeen, zijn het opbouwen van een goede arts-patiëntrelatie, het serieus nemen van de klachten, en geruststelling. Het doel van de behandeling is veeleer herstel of verbetering van het functioneren van de patiënt dan het volledig wegnemen van de klachten (Bar99a, Fis98). Alhoewel overtuigend bewijs voor het belang van sommige factoren ontbreekt (zie 2.2), meent de commissie dat het belangrijk kan zijn om samen met de patiënt eventuele precipiterende factoren te achterhalen en zo mogelijk weg te nemen. Het betreft hier bijvoorbeeld stress, roken, overgewicht, overmatig gebruik van alcohol, prikkelende spijzen, koolzuurhoudende dranken en koffie. Het doel is de patiënt

handvatten te geven waardoor deze zelf invloed verkrijgt op zijn klachten. Daarnaast biedt de arts de patiënt perspectief door het verstrekken van informatie over de aard van de klachten en het vaak gunstige natuurlijke beloop. Hier dienen ook eventuele vragen met betrekking tot de oorsprong van de klachten en de angst voor een ernstige onderliggende aandoening ter sprake te komen. Vaak verdwijnt die angst na een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek in combinatie met algemene informatie over maagklachten en de frequentie van ernstige aandoeningen daarbij. In sommige gevallen vormt de angst als zodanig echter een reden voor aanvullend onderzoek. Symptomatische behandeling van de klachten met behulp van geneesmiddelen vormt het sluitstuk.

Medicamenteuze behandeling

Bij de beoordeling van de effectiviteit en de doelmatigheid van interventies dient men in ogenschouw te nemen dat ook het natuurlijk beloop, dus zonder interventie, meestal gunstig is (zie 2.4). Als de klachten langdurig zijn, blijken vooral psychologische factoren bepalend voor de ervaren gezondheidsbelemmering (Qua99b). Meta-analyses van gerandomiseerde experimentele onderzoeken naar de effecten van medicamenteuze behandeling hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd, waarschijnlijk mede als gevolg van methodologische problemen (Vel96). Eén van deze problemen betreft de selectie van de deelnemers - bijvoorbeeld uit een gespecialiseerd centrum in plaats van uit de eerstelijns - en de daarmee samenhangende geringe generaliseerbaarheid van de resultaten. Een belangrijke beperking van het wetenschappelijke onderzoek is voorts dat meestal geen of onvoldoende onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten met refluxklachten en die met functionele maagklachten. Dit onderscheid is van groot belang, omdat immers alle patiënten met duidelijk zuurgerelateerde klachten tegenwoordig zo nodig behandeld worden als patiënten met refluxklachten, dus met zuurremmers (zie 3.1.2).

De overweging dat het bij goed geselecteerde patiënten met functionele maagklachten waarschijnlijk voor een belangrijk deel gaat om motiliteitsklachten, zou een voorkeur in kunnen houden voor behandeling met prokinetica (Dob89, Teb98, Vel96), maar er zijn geen harde bewijzen voor een grotere effectiviteit bij aldus geselecteerde patiënten. Dit gegeven, de genoemde cardiale bijwerkingen en de hogere kosten (zie 2.5) weerhouden de commissie ervan prokinetica als eerste keus te adviseren.

Uit de beschikbare resultaten van onderzoek blijkt dat van geen enkel geneesmiddel onomstotelijk is aangetoond dat het een gunstig effect heeft bij patiënten met functionele maagklachten (Vel96). Er zijn geen aanwijzingen voor effectiviteit van

zuurbindende middelen (antacida) (Got88, Nyr86, Web88). In een meta-analyse van 19 onderzoeken naar de effectiviteit van H2-antagonisten bleken patiënten met functionele maagklachten hooguit beperkte baat te hebben bij deze middelen. Vergeleken met placebo bedroeg de odds ratio voor H2-antagonisten 2,3 (95%BI 1,6-3,3) voor ‘pijnvermindering’, 1,8 (1,2-2,8) voor ‘geheel verdwijnen van de pijn’ en 1,5 (0,9-2,3; niet significant) voor ‘algehele verbetering’ (Red99). Ook een meta-analyse van cisapride omvatte 19 onderzoeken. In deze analyse gebruikte men ‘algehele verbetering’ als uitkomstmaat. Opnieuw vergeleken met placebo bedroeg de odds ratio ten gunste van cisapride 3,3 (95%BI 2,1-5,2) (Vel98). In een andere meta-analyse vonden de onderzoekers voor de behandeling van patiënten met functionele maagklachten ongeveer gelijke effectiviteit voor cisapride en H2-antagonisten (Shu00). Cisapride is per dagdosis duurder dan H2-antagonisten en iets goedkoper dan PPR (zie 2.5). De al in 4.1.2 genoemde bijwerkingen van cisapride pleiten tegen brede toepassing.

In enkele grote onderzoeken zijn goede resultaten behaald met PPR (omeprazol) bij de behandeling van patiënten met functionele maagklachten (Gov98, Jon97, Lau96, Mas98, Mei97, Tal98b). Omdat in veel van deze onderzoeken ook patiënten waren opgenomen met refluxklachten, pleiten deze bevindingen naar het oordeel van de commissie niet zonder meer voor effectiviteit van H2-antagonisten en PPR bij patiënten met functionele maagklachten in engere zin. Een aanwijzing voor beperkte geldigheid van deze onderzoeksresultaten vindt de commissie in de bevindingen van één van deze onderzoeken, onder 1262 patiënten die al naar gelang de aard van de klachten waren onderverdeeld in subgroepen. In dit onderzoek kon men de effectiviteit van omeprazol wel aantonen bij patiënten met ulcus- en refluxachtige klachten, maar niet bij patiënten met motiliteitsklachten (Tal98b).

De commissie concludeert dat medicamenteuze behandeling bij functionele maagklachten lang niet altijd nodig is. De beschikbare resultaten van vergelijkend onderzoek laten bovendien geen gefundeerde uitspraken toe over verschillen in effectiviteit tussen prokinetica, H2-antagonisten en protonpompremmers. De commissie raadt het gebruik van protonpompremmers bij functionele maagklachten sterk af in verband met de in 4.1.2 genoemde bezwaren. Gezien het ontbreken van bewijs voor specifieke werkzaamheid, meent de commissie dan ook dat medicamenteuze behandeling bij functionele maagklachten een ondergeschikte rol dient te spelen.

4.3 Zweren van de maag en de twaalfvingerige darm

Hp-gerelateerde zweren

Een ulcus bij een patiënt die een Hp-infectie heeft, maar geen NSAID's gebruikt, is doorgaans goed te behandelen met maagzuurremmers. De arts heeft de keuze tussen H2-antagonisten en PPR. Weliswaar blijken ulcera iets sneller te genezen onder invloed van PPR, maar ook met H2-antagonisten worden goede resultaten behaald (Tun97). Tussen de verschillende PPR zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit aangetoond (Gar96).

Het gaat echter om behandeling van de Hp-infectie zelf, dat wil zeggen dat de bacterie verwijderd (geëradiceerd) dient te worden uit de maag of de twaalfvingerige darm. Zoals gezegd in 2.3.2 reduceert eradicatie de kans op recidief zeer sterk (Lai98). Op basis van gepubliceerde gegevens (Har98, Hul96, Pen97) over effectiviteit, resistentie, innamegemak (therapietrouw) en bijwerkingen, komen voor Hp-eradicatie twee tripeltherapieën als eerste keus in aanmerking: claritromycine plus amoxicilline gecombineerd met een protonpompremmer of claritromycine plus amoxicilline gecombineerd met ranitidine-bismut, beide schema's gedurende zeven dagen (figuur 2). Ranitidinebismutcitraat is een zout van ranitidine met bismut en citroenzuur, dat in de maag uiteenvalt in ranitidine en een bismutcomponent. Bismut heeft een antibacteriële werking op Hp en een beschermende werking op het maagslijmvlies. Met deze combinaties worden ongeveer gelijke resultaten behaald (eradicatiepercentages ongeveer 85 procent).

Op grond van specifieke overwegingen kan men van de aanbevolen behandelingschema's afwijken. Bij overgevoeligheid voor amoxicilline, bijvoorbeeld, beveelt de commissie aan metronidazol te gebruiken, maar dan in combinatie met claritromycine en ranitidinebismutcitraat. Ranitidinebismutcitraat verdient in dat geval de voorkeur boven een protonpompremmer omdat met een dergelijke combinatie ook bij Hp-stammen die resistent zijn tegen metronidazol goede resultaten zijn behaald.

Naar het oordeel van de commissie is het niet nodig om routinematig te controleren of de Hp-eradicatie succesvol is geweest. Dit is wel het geval als het gaat om een bloedend of geperforeerd ulcus. Voor de controle kan men het beste gebruik maken van de ureum-ademtest (minimaal één maand na eradicatie). Controle op de Hp-eradicatie kan ook aangewezen zijn als de klachten persisteren of terugkeren.

NSAID-gerelateerde zweren

NSAID-gerelateerde ulcera zijn relatief steeds belangrijker geworden voor de medische praktijk (zie 2.3.2 en 2.3.4). Indien zich een ulcus voordoet tijdens gebruik van NSAID's, dient de vraag naar de noodzaak van dat gebruik en de keuze van het specifieke middel heroverwogen te worden. Net als bij Hp-gerelateerde ulcera leiden PPR tot een iets snellere genezing van het ulcus dan H2-antagonisten (Yeo98). Omdat NSAID-gerelateerde ulcera relatief vaak gecompliceerd worden door bloedingen of perforaties, meent de commissie dat het verschil ten gunste van PPR hier, in tegenstelling tot bij Hp-gerelateerde ulcera, wel relevant is. Bij de behandeling van patiënten met NSAID-gerelateerde ulcera adviseert zij dus gebruik te maken van PPR. Vergeleken met H2-antagonisten en het prostaglandine- analogon misoprostol hebben PPR bovendien een gunstiger kosten-effectiviteitsverhouding (Jön98).

Aanbevolen Hp-eradicatieschema's

algemeen: diagnose 'Hp-gerelateerd ulcus' endoscopisch bevestigen,
biopten kweken voor gevoeligheidsbepaling

gedurende 7 dagen:
claritromycine 2 x daags 500 mg
amoxicilline 2 x daags 1000 mg
omeprazol 2 x daags 20 mg, of: lansoprazol 30 mg, of: pantoprazol 40 mg)

gedurende 7 dagen:
claritromycine 2 x daags 500 mg
amoxicilline 2 x daags 1000 mg
ranitidinebismutcitraat 2 x daags 400 mg

bij penicilline-allergie, gedurende 7 dagen:
claritromycine 2 x daags 500 mg
metronidazol 2 x daags 500 mg
ranitidinebismutcitraat 2 x daags 400 mg

Figuur 2 Aanbevolen Hp-eradicatieschema's.

Op grond van hetgeen al vermeld is in 2.3.4 concludeert de commissie dat niet overtuigend is aangetoond dat eradicatie van een Hp-infectie gunstig is bij patiënten met NSAID-gerelateerde ulcera. Zij adviseert Hp-infectie in deze situatie niet te eradiceren. Eradicatie is wel een optie als het gebruik van NSAID onmisbaar wordt geacht en zich tijdens voortgezet gebruik een recidief van het ulcus voordoet.

Zweren bij afwezigheid van Hp-infectie en van NSAID-gebruik

Sinds ongeveer 1990 worden steeds vaker ulcera gevonden zonder dat sprake is van Hp-infectie of NSAID-gebruik (Wee00; zie ook 2.3.2). De berichten dienaangaande komen nu nog vooral uit de Verenigde Staten, maar waarschijnlijk zal deze ontwikkeling zich ook steeds meer in Europa voordoen. Zeldzame specifieke oorzaken van ulcera, met name de ziekte van Crohn en het syndroom van Zollinger-Ellison, dienen te zijn uitgesloten. De kennis van de oorzakelijke factoren bij deze niet Hp- of NSAID-gerelateerde ulcera is nog gering. Ook specifieke gegevens over de behandeling ontbreken. De commissie adviseert deze ulcera te behandelen overeenkomstig Hp- en NSAID-gerelateerde ulcera, dat wil zeggen met H2-antagonisten of protonpompremmers.

Preventief gebruik van maagbeschermende middelen bij NSAID-gebruik

Zoals besproken in 2.3.4 zijn NSAID een belangrijke oorzaak van maagzweren, waarbij het risico varieert tussen de verschillende varianten. Het verdient aanbeveling zo mogelijk een NSAID voor te schrijven dat een geringere kans heeft op bijwerkingen en in de laagst mogelijke dosering. Recent zijn NSAID's beschikbaar gekomen die specifiek het COX2-enzym remmen. Blijkens de eerste onderzoeksresultaten hebben deze middelen minder gastro-intestinale bijwerkingen, terwijl ze als pijnstillers ongeveer even effectief zijn als niet-specifieke COX-remmers (Fel00, Sim98). Een potentieel voordeel is dat de hieronder besproken aanvullende medicijnen ter preventie van maagklachten en schade aan het maagslijmvlies in bepaalde gevallen niet meer nodig zullen zijn.

Medicijnen die het maagslijmvlies beschermen (met name prostaglandine-analogons, zoals misoprostol) of middelen die de uitscheiding van maagzuur remmen (zoals protonpompremmers), tezamen verder maagbeschermende middelen genoemd, worden vaak tegelijkertijd met NSAID's voorgeschreven, als langdurig gebruik ervan noodzakelijk is, ter preventie van ulcera.

Naar het oordeel van de commissie is het preventief voorschrijven van maagbeschermende middelen bij NSAID-gebruik alleen noodzakelijk als specifieke risicofactoren in het geding zijn. Deze risicofactoren zijn een eerder doorgemaakt ulcus tijdens NSAID-gebruik, het gebruik van uitzonderlijk hoge doses NSAID, hoge

leeftijd, ernstige aandoeningen anders dan maagzweren, of gebruik van corticosteroïden en ontstollingsmiddelen.

In het geval van reumatoïde artritis blijkt de kans op een NSAID -gerelateerd ulcus bovendien samen te hangen met de ernst van de aandoening (Fri92). Bij lichte vormen van reumatoïde artritis is preventief gebruik van maagzuurremmers niet, bij matige en ernstige vormen wel kosteneffectief (A100).

Het preventief voorschrijven is de laatste jaren sterk toegenomen. Tussen 1991 en 1998 nam het aantal voorschriften bij NSAID-gebruik toe van 379 000 tot 1 377 000, respectievelijk 11 procent en 27 procent van het totaal van maagbeschermende middelen. Een toenemend deel van het gebruik betreft primaire preventie: patiënten die voor het eerst zowel NSAID's als maagbeschermende middelen krijgen voorgeschreven. In 1998 kwam 16 procent van alle voorschriften van deze middelen voor rekening van primaire preventie (Her00a). Het lijkt waarschijnlijk dat in een groot deel van deze gevallen bovengenoemde specifieke risicofactoren geen rol speelden. Er is geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van primaire preventie van NSAID-gerelateerde ulcera bij patiënten zonder specifieke risicofactoren. De commissie acht het gebruik van maagbeschermende middelen bij afwezigheid van specifieke risicofactoren niet aangewezen.

Protonpompremmers zijn veilige en effectieve middelen om een (recidief van een) NSAID-gerelateerd ulcus te voorkomen (Haw98b). Een vergelijkbaar alternatief vormt het al genoemde misoprostol, dat echter mogelijk iets vaker tot bijwerkingen en recidief leidt (Haw98c). Door de geringere kosten is dit middel toch doelmatiger, separaat of in een combinatiepreparaat met het NSAID diclofenac (A100). H₂-antagonisten zijn geen alternatief wegens geringere bescherming tegen UV, hoge benodigde doses en dientengevolge hoge kosten (Hud97, Wol96).

De commissie concludeert dat maagbeschermende middelen vaak worden voorgeschreven zonder dat de hierboven genoemde specifieke risicofactoren aanwezig zijn. De commissie adviseert in die gevallen geen maagbeschermende middelen te gebruiken. Als wel risicofactoren aanwezig zijn, gaat de voorkeur van de commissie uit naar een protonpompremmer of misoprostol.

Aanbevelingen voor praktijk en wetenschappelijk onderzoek

In dit laatste hoofdstuk gaat de commissie na hoe de huidige richtlijnen en de praktijk zich verhouden tot de in het voorgaande geschetste en volgens haar wenselijke situatie. Daar waar de doelmatigheid van de diagnostiek en behandeling moeilijk te beoordelen is door gebrek aan wetenschappelijke gegevens doet zij enkele aanbevelingen voor nader onderzoek.

6.1 Veranderende inzichten

In de laatste 20 jaar is het veld van de gastro-enterologie sterk veranderd. Werden aan het begin van die periode ulcera en refluxziekte nog gepercipieerd als chronisch-recidiverende aandoeningen met vaak ernstige complicaties en een frequente behoefte aan chirurgische behandeling, nu zijn zij veelal goed met medicijnen te behandelen. In 1977 kwamen H₂-antagonisten als effectieve geneesmiddelen bij refluxziekte beschikbaar. In 1984 ontdekte Marshall dat de meeste maagzweren veroorzaakt worden door Hp-infectie; de behandeling van ulcera kan nu doorgaans oorzakelijk zijn. Door de betere afgrenzing van ulcera en refluxziekte is echter erg duidelijk geworden dat de wetenschappelijke kennis over de oorzaken en de behandeling van functionele maagklachten, het overgrote deel van alle maagklachten, nog zeer beperkt is.

De ontdekking in de jaren tachtig dat de meeste maagzweren veroorzaakt worden door een Hp-infectie, betekende een grote vooruitgang in de gastro-enterologie. In de

euforie die daarop volgde, is Hp-infectie echter door velen verantwoordelijk gehouden voor meer maagklachten dan gestaafd wordt door de feiten. Langzaam komt de betekenis van de infectie weer in het juiste perspectief te staan. Hp-infectie speelt geen rol van betekenis bij het merendeel van de patiënten met functionele maagklachten. Met betrekking tot refluxklachten zijn er zelfs aanwijzingen dat deze infectie een bepaalde mate van bescherming biedt. In de westerse wereld neemt de verspreiding van Hp bovendien voortdurend af. Alhoewel Hp-infectie nog steeds een belangrijke oorzaak is van maagzweren, komen door de geringere verspreiding andere oorzaken steeds meer op de voorgrond te staan. In de VS worden nu al steeds vaker maagzweren aangetroffen bij mensen zonder Hp-infectie. Ook in Europa zal men steeds meer bedacht moeten zijn op Hp-negatieve maagzweren.

6.2 Huidige richtlijnen

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft in 1996 een (herziene) standaard uitgebracht voor de diagnostiek en het beleid bij maagklachten. Initiële behandeling kan volgens die standaard plaatsvinden op geleide van de klachten. De volgende werkdiagnoses worden onderscheiden: alarmsymptomen, refluxklachten, ulcusklachten en niet-specifieke maagklachten.

Bij refluxklachten beveelt het NHG, al naargelang van de ernst van de klachten, in eerste instantie een antacidum of een H₂-antagonist aan en vervolgens, bij onvoldoende effect na twee weken, een protonpompremmer. Bij ulcusklachten is volgens de standaard twee weken (maximaal zes tot acht weken) behandeling met een H₂-antagonist wenselijk. Bij recidief van de klachten is endoscopisch onderzoek nodig. Bij niet-specifieke maagklachten beveelt de standaard in eerste instantie een antacidum aan en, zo nodig, achtereenvolgens een prokineticum en een H₂-antagonist. Beïnvloeding van leefstijlfactoren (dieetmaatregelen, afslanken, verhoging van het hoofdeinde van het bed) is, aldus het NHG, een integraal onderdeel van de behandeling.

Aanvullende diagnostiek (endoscopisch onderzoek) is volgens de standaard nodig bij alarmsymptomen, bij patiënten met een gecompliceerd ulcus- of oesofagitislijden in de voorgeschiedenis, bij een eerste recidief van ulcusklachten, bij ulcusklachten die niet binnen vier tot acht weken reageren op zuurremming, bij een tweede recidief van refluxklachten, en bij een tweede recidief van niet-specifieke maagklachten binnen een jaar. De NHG geeft de voorkeur aan endoscopie boven röntgenonderzoek in verband met de grotere betrouwbaarheid, de mogelijkheid van directe biopsie en het bestaan van belangrijke contra-indicaties van de laatste methode (zwangerschap, slechte mobiliteit). Het nemen van directe biopsen is nodig bij een UD of een UV voor gerichte diagnostiek (door middel van kweek, histologisch onderzoek of kleuring) en

behandeling van Hp-infectie. De standaard geeft geen concreet behandelingschema voor Hp-infectie, maar beveelt aan gebruik te maken van een 'therapieschema dat bewezen effectief is' en in verband met resistentie aan te sluiten bij de regionale consensus daaromtrent.

De NHG-standaard besteedt relatief veel aandacht aan het beleid bij onderhoudsbehandeling en langdurig gebruik van maagzuurremmers. Bij langdurig gebruik van maagzuurremmers in verband met een ooit gediagnosticeerd UD dient men een aangetoonde Hp-infectie te behandelen en het gebruik van de zuurremmer te staken. Als nooit een 'harde' diagnose gesteld is, dient men het gebruik van de zuurremmer geleidelijk te beëindigen. Lukt dit niet, dan moet alsnog een endoscopie volgen. De standaard doet geen uitspraken over het gebruik van maagbeschermende middelen bij NSAID-gebruik.

6.3 Huidige praktijk

Er is weinig onderzoek gepubliceerd waaruit men inzicht kan verkrijgen in de feitelijke praktijk met betrekking tot de diagnostiek en de behandeling van patiënten met maagklachten. Recent is er wel veel aandacht geweest voor het voorschrijfbeleid van geneesmiddelen bij maagklachten. Schuurmans en medewerkers gingen in 1998 in vier huisartsenpraktijken (ongeveer 10 000 patiënten) in Deventer na hoe het langdurig voorschrijven van maagzuurremmers zich verhiel tot de NHG-standaard. In slechts één op de drie gevallen was er volledige overeenstemming. In totaal gebruikte 0,9 procent van de patiënten chronisch maagzuurremmers (langer dan zes maanden), maar bij slechts tweederde van hen was een endoscopie verricht. Bij 13 procent van de patiënten die chronisch maagzuurremmers gebruikten, was er een Hp-infectie met eradication-indicatie (ulcus of perforatie in de voorgeschiedenis) zonder dat een eradicationtherapie werd gegeven. Eradicationtherapie was wel toegepast bij 20 procent van deze op maagzuurremmers geselecteerde groep; opvallend was dat een indicatie voor eradication vaak ontbrak (Hp-status negatief of onbekend).

De onderzoekers wijten het frequente afwijken van de standaard deels aan inhoudelijke onvolkomenheden van de standaard zelf: er zijn weinig farmacotherapeutische argumenten voor antacida bij niet-specifieke maagklachten, evenmin zijn er redenen prokinetica te verkiezen boven zuurremmers. Endoscopisch onderzoek zou vaak achterwege blijven onder druk van de patiënten, die het onderzoek als belastend ervaren (Schuu99).

Hurenkamp en medewerkers analyseerden medicatiegegevens van apothekers over 1994-1995 en gingen de indicatie voor het langdurig voorschrijven van maagzuurremmers, de verrichte diagnostiek en de hoofddiagnose na via

statusonderzoek. Van ruim 46 000 huisartspatiënten in de regio Amsterdam kreeg twee procent langdurig, dat wil zeggen langer dan drie maanden, maagzuurremmers voorgeschreven. In 25 procent van deze gevallen was geen onderzoek ter objectivering van de diagnose verricht (endoscopie of röntgenonderzoek). Ongeveer één op de drie patiënten met onderhoudsbehandeling in dit onderzoek had een ulcusverleden en behoefde dus Hp-diagnostiek en -eradicatie (Hur99).

Deze bevindingen laten zien dat men in de praktijk de NHG-standaard lang niet altijd volgt. Dit betreft vooral de aanbevelingen om de behandeling te beginnen met relatief eenvoudige middelen, om aanvullend onderzoek te verrichten bij aanhoudende of recidiverende klachten die langdurig gebruik van maagzuurremmers nodig maken en om Hp-infectie te diagnosticeren en te behandelen bij patiënten met een ooit aangetoond ulcus. Er kunnen overigens goede redenen zijn om in sommige gevallen gemotiveerd van een richtlijn af te wijken.

6.4 Herziening richtlijnen

De commissie kan zich in grote lijnen in richtlijnen van het NHG vinden, maar heeft de volgende opmerkingen.

- Naar het oordeel van de commissie kan men de diagnostiek vereenvoudigen door het schrappen van de werkdiagnose ‘ulcusklachten’. De commissie komt tot deze aanbeveling omdat de voorspellende waarde van ulcusklachten voor specifieke pathologie gering blijkt (zie 3.1.3).
- De leeftijd waarboven maagklachten ook zonder alarmklachten aanvullend onderzoek naar maligniteit rechtvaardigen kan naar het oordeel van de commissie 55 jaar bedragen in plaats van 45. De aanbeveling komt voort uit de geringe voorspellende waarde van maagklachten *per se* voor een kwaadaardige aandoening (zie 2.3.1). Alarmsymptomen vormen de belangrijkste indicatie voor nader onderzoek naar maligniteit.
- De aanbevolen termijn van empirische behandeling, die in de NHG-standaard vier tot acht weken bedraagt, kan naar het oordeel van de commissie 8 tot 12 weken zijn. Bij de in dit advies aanbevolen *step up*-behandelschema’s worden immers bij alle patiënten, ook die met een ulcus, de klachten effectief bestreden. In het geval van een Hp-gerelateerd ulcus zal, indien men de door de commissie aanbevolen schema’s volgt, bij een recidief alsnog endoscopisch onderzoek en Hp-eradicatie plaatsvinden.
- Bij de door de NHG aanbevolen empirische behandeling van patiënten met refluxklachten of niet-specifieke maagklachten tekent de commissie aan dat antacida in dubbelblind vergelijkend onderzoek niet effectiever zijn gebleken dan

placebo. Het *rebound*-fenomeen vormt naar het oordeel van de commissie een belangrijk argument tegen brede toepassing van protonpompremmers.

- Met betrekking tot Hp-eradicatie is het, naar het oordeel van de commissie, nu mogelijk concrete schema's aan te bevelen (zie 4.3).
- Naar het oordeel van de commissie is er behoefte aan diagnostische strategieën waarin het belastende endoscopische onderzoek zo mogelijk vermeden wordt. Tot op zekere hoogte kan hiervoor diagnostiek naar Hp-infectie gebruikt worden in het kader van een zogeheten test-en-scopiestrategie (zie 3.4.2). Het onderzoek richt zich dan in eerste instantie op een Hp-gerelateerd ulcus terwijl het endoscopisch onderzoek is voorbehouden aan patiënten met de infectie. Om andere aandoeningen uit te kunnen sluiten, dient men echter, als de klachten aanhouden, ook bij een negatieve Hp-test alsnog een endoscopie te verrichten.
- Ook de commissie meent dat de beïnvloeding van leefstijlfactoren een plaats heeft in de behandeling van maagklachten, zij het dat de effectiviteit van veel adviezen op dit terrein niet vaststaat (zie 4.1.2). Nader onderzoek op dit gebied is gewenst.

De commissie acht het wenselijk om de beroepsgroepen te vragen de richtlijnen te herzien in het licht van deze nieuwe inzichten.

6.5 Knelpunten: patiënten met oude maagzweren of chronisch gebruik van maagzuurremmers

Uit de in 6.3 genoemde onderzoeken blijkt dat er een aanzienlijke groep patiënten is bij wie in het verleden een UD of UV is gediagnosticeerd, zonder dat bij hen (later) Hp-diagnostiek en eradicatie heeft plaatsgevonden. Veel van deze patiënten gebruiken langdurig of intermitterend maagzuurremmers. Het is van belang om bij deze patiënten een eventuele Hp-infectie alsnog te eradiceren in verband met de kans op recidief van het ulcus, het risico op complicaties en het onnodige gebruik van geneesmiddelen. De NHG-standaard pleit bij hernieuwde klachten of chronisch-recidiverend geneesmiddelgebruik voor diagnostiek naar Hp-infectie en eradicatie van de bacterie. Deze aanbeveling wordt niet algemeen opgevolgd. Het gaat om patiënten bij wie de diagnose maagzweren is gesteld toen het sterke verband met Hp-infectie nog niet algemeen geaccepteerd was. De gebrekkige implementatie hangt mogelijk samen met het benodigde extra werk van de kant van de huisarts ten aanzien van de verwerking van oude uitslagen van diagnostische onderzoek, zoals maagfoto's, in elektronische bestanden (patiëntenkaart of probleemlijst).

In diverse huisartsenpraktijken en -groepen is dit probleem echter wel met succes aangepakt, al dan niet met hulp van de apotheker, die eenvoudig alle patiënten die langdurig maagzuurremmers gebruiken kan selecteren (Hur99, Joo00, Koc00, Lai99,

Schuu99, Wit99). Naar het oordeel van de commissie verdient deze benadering vanuit het oogpunt van het verlenen van goede zorg brede toepassing in de eerstelijns.

Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij de groep patiënten die langdurig of intermitterend maagzuurremmers gebruiken zónder dat objectiverend diagnostisch onderzoek heeft plaatsgehad. Uit het al genoemde onderzoek van Hurenkamp en medewerkers blijkt dat het gaat om ongeveer eenkwart van alle langdurige gebruikers (Hur99). De commissie vermoedt dat er bij een aanzienlijk deel van hen geen sprake is van een onderliggende aandoening van de maag. De commissie zijn gegevens bekend van een recent, nog niet gepubliceerd onderzoek van dezelfde groep onderzoekers onder dergelijke patiënten. De patiënten werden gestimuleerd om het gebruik van de medicatie geleidelijk te beëindigen. Gedurende de *follow up*-periode van een half jaar gelukte dat 46 procent van hen.

De commissie adviseert om bij patiënten die zonder diagnose langdurig of intermitterend maagzuurremmers gebruiken de medicatie eerst geleidelijk te staken. Het geleidelijke staken is vooral van belang in het geval van protonpompremmers (PPR) en in mindere mate in het geval van H₂-antagonisten, in verband met het in 4.1.2 beschreven *rebound*-fenomeen. Bij een groot deel van de patiënten kan het gebruik aldus sterk verminderd of zelfs gestaakt worden, zonder dat klachten verschijnen of toenemen. Als na het staken van de medicatie echter wèl klachten ontstaan, of bestaande klachten toenemen, dient endoscopisch onderzoek plaats te hebben om een specifieke aandoening, zoals ulcuslijden of refluxziekte, te kunnen aantonen of uitsluiten.

De commissie acht het zeer wenselijk de huisartsen te vragen voorstellen te doen voor betere implementatie van de richtlijnen met betrekking tot de hierboven genoemde knelpunten.

6.6 Lacunes in de wetenschappelijke kennis

De commissie heeft al eerder geconstateerd dat de wetenschappelijke gegevens met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van maagklachten beperkt zijn. Een zeer groot deel van de beschikbare onderzoeksresultaten heeft betrekking op ulcera. Met betrekking tot refluxziekte en functionele maagklachten, twee diagnoses die het merendeel van de patiënten met maagklachten betreffen, is veel minder onderzoek gedaan en resteren veel vragen. Hieronder somt de commissie de onderwerpen op waarvoor het gebrek aan kennis naar haar mening het meest nijpend is.

- *Onderzoek naar de etiologie en pathogenese van functionele maagklachten.* Behalve fundamenteel pathofysiologisch onderzoek is hier ook onderzoek naar de invloed van het autonome zenuwstelsel en de relatie met andere functioneel-somatische syndromen van belang. Er is meer onderzoek nodig naar de relatie tussen psychische klachten en maagklachten. Meer kennis op dit gebied kan bijdragen aan verbetering van de effectiviteit van de behandeling.
 - *De effectiviteit van dieetmaatregelen en beïnvloeding van de levensstijl bij patiënten met functionele maagklachten en refluxklachten.* Er is een beperkt aantal onderzoeken verricht naar de invloed van leefstijlfactoren op de klachten. De tot nog toe gevonden effecten zijn klein, maar nader onderzoek is wel degelijk van belang voor de praktijk, te meer omdat het om veel patiënten gaat.
 - Eerder in dit advies is al aangegeven dat tegenover het grote aantal patiënten die de arts raadplegen in verband met maagklachten een vaak gunstig natuurlijk beloop staat. Veel onderzoek met betrekking tot de diagnostiek en behandeling is verricht in geselecteerde tweedelijns populaties. Er is echter behoefte aan *onderzoek onder patiënten met nog niet nader onderzochte maagklachten in de eerstelijns ter bepaling van de meest effectieve diagnostische en therapeutische strategieën.* Het gaat dan bijvoorbeeld om selectie van patiënten voor nadere diagnostiek of voor behandeling op geleide van het klachtenpatroon. Een belangrijke vraag is ook of en hoe men het belastende endoscopische onderzoek bij sommige patiënten kan vermijden.
 - *Vermindert medicamenteuze behandeling van refluxklachten de kans op adenocarcinoom van slokdarm of proximale maag?* Er zijn aanwijzingen dat de mate en duur van refluxklachten risicofactoren zijn voor carcinoom van de slokdarm en proximale maag. Dit maakt de vraag actueel of, omgekeerd, medicamenteuze behandeling van refluxklachten een bepaalde mate van bescherming kan bieden tegen deze carcinomen. Het antwoord op deze vraag zal mede bepalen hoe agressief de behandeling van refluxklachten, die anderszins een vaak gunstig beloop hebben, moet zijn.
 - *Kan Hp-eradicatie bijdragen aan de preventie van maagkanker?* Alhoewel vaststaat dat Hp-infectie een risicofactor is voor kanker van de maag, is het niet zeker dat eradicatie de kans op het optreden van maagkanker verkleint. Preventie van maagkanker vormt daarom naar het oordeel van de commissie op dit moment geen indicatie voor eradicatie van Hp. Er is nader onderzoek gewenst ter beantwoording van de vraag of en onder welke voorwaarden Hp-eradicatie bij kan dragen aan de preventie van maagkanker.
-

Den Haag, 12 december 2000,
voor de commissie

dr H Houweling, secretaris

prof. dr TJM Verheij, voorzitter

Literatuur

- Ada96 Adang RP, Ambergen AW, Talmon JL, e.a. The discriminative value of patient characteristics and dyspeptic symptoms for upper gastrointestinal endoscopic findings: a study on the clinical presentation of 1,147 patients. *Digestion* 1996; 57: 118-34.
- Agr95 Agreus L, Svardsudd K, Nyrén O, e.a. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671-80.
- Agr98 Agreus L, Talley NJ, Svardsudd, e.a. Natural history of reflux, dyspepsia and irritable bowel syndrome over 7 years in the general population. *Gastroenterology* 1998; 114: A2 (abstract).
- Agr98 Agreus L, Talley NJ. Dyspepsia: current understanding and management. *Annu Rev Med* 1998; 49: 475-93.
- AI00 Al M. Kosten en effecten van behandeling met Arthrotec. Rotterdam: Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit, 2000.
- Ald97a Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, e.a. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiology* 1997; 8: 420-4.
- Ald97b Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, e.a. Prospective study of diet and the risk of duodenal ulcer in men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 42-50.
- All90 Allen ML, Mellow MH, Robinson MG, e.a. The effect of raw onions on acid reflux and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 377-80.
- And90 Anda RF, Williamson, Escobedo LG, e.a. Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1437-41.
- And92 Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, e.a. Self-perceived stress and the risk of peptic ulcer disease: a longitudinal study of US adults. *Arch Intern Med* 1992; 152: 829-33.
-

- Ang97 Angiansah A, Taylor G, Marshall RE, e.a. Oesophageal motor responsens to gastro-oesophageal reflux in healthy controls and reflux patients. *Gut* 1997; 41: 600-5.
- Ara99 Arakawa, T, Fujiwara Y, Uchida T, e.a. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease in Japan. *Gastroenterology* 1999; 116 (suppl.): A113.
- Arm87 Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-32.
- Bar99a Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 130: 910-21.
- Bar99b Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, e.a. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermitten treatment with omeprazole or ranitidine. *Br Med J* 1999; 318: 502-7.
- Bat96 Bate CM, Griffin SM, Keeling PWN, e.a. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 547-55.
- Bay95 Bayersdorffer E, Neubauer A, Rudolf B, e.a. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
- Ben98 Bennett EJ, Piese C, Palmer K, e.a. Functional gastrointestinal disorders: psychosocial, social and somatic features. *Gut* 1998; 42: 414-20.
- Ber96 Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and petic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996; 38: 822-5.
- Bla97 Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are cretaed equal: should all be eliminated? *Lancet* 1997; 349: 1020-2.
- Bla98 Blaser MJ. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998; 43: 721-7.
- Bla99 Blaser MJ. In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray. *Ann Inter Med* 1999; 130: 695-7.
- Bod97 Bodger K, Daly MJ, Heatly RV. Clinical economics review: *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 273-82.
- Blu98 Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, e.a. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
- Bre98 Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, e.a. The individul and joint contributions of *Helicobacter pylori* infection and family history to the risk for peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1998; 177: 1124-7.
- Bre98b Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, e.a. Parental smoking and infection with *Helicobacter pylori* among preschool children in southern Germany. *Epidemiology* 1998; 9: 545-9.
- Buc95 Buckley M, O'Morain C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (suppl.2): 53-8.
- Bue97 Bueno-de-Mesquita HB, Taal BG. Maagkanker. In: Maas IAM, Gijzen R, Lobbezoo IE, e.a. (red.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Deel 1: De gezondheidstoestand: een actualisering.* Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- Byt94 Bytzer P, Moller Hansen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Emprirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994; 343: 811-6.
-

- Byt96 Bytzer P, Hansen JM, Havelund T, e.a. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: the value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 359-63.
- Car98a Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, e.a. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-9.
- Car98b Carlsson R, Dents J, Watts R, e.a. Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in primary care – an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-24.
- Car80 Caruso I, Bianchi-Porro G. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 1980; 280: 75-8.
- Cha97 Chan FKL, Sung JJ, Chung SC, e.a. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-9.
- Chr96 Christie JML, McNulty CAM, Shepherd NA, e.a. Is saliva serology useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori*? *Gut* 1996; 39: 27-30.
- Chr97 Christie J, Shepherd NA, Codling BW, e.a. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 513-7.
- Cio99 Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, e.a. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-40.
- Cis00 Cisapride (Prepulsid®): interactions with grapefruit and drugs. *Can Med Assoc J* 2000; 162 (1): 105-6.
- Coh99 Cohen S, Parkman Hp. Heartburn - a serious symptom. *N Engl J Med* 1999; 340: 878-9.
- Col98 McColl K, Murray L, El Omar E, e.a. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
- Col00 McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, e.a. Symptomatic benefit 1-3 years after H. pylori eradication in patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 101-5.
- Con76 Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294: 473-9.
- Con99 O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-27.
- Cou94 Coughlin SS, Benichou J, Weed DL. Attributable risk estimation in case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 51-64.
- CVZ00 College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2000.
- Cul93 Cullen DJE, Collins J, Christiansen KJ, e.a. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *Helicobacter pylori* infection - a community based study. *Gastroenterol* 1993; 104 (suppl. 2): A60.
- Cup96 Cuperus P, Keeling PW, Gibney MJ. Eating patterns in functional dyspepsia: a case control study. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 520-3.
- Deb99 Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RGJ, e.a. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrobiol Ther* 1999; 43: 511-5.
-

- Den99 Dent J, Brun J, Fendrick AM, e.a. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl. 2): s1-s16.
- Dob89 Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, e.a. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169-77.
- Doo84 Dooley CP, Larson AW, Stace NH, e.a. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. *An Intern Med* 1984; 101: 538-45.
- Dou98 McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, e.a. Three- to 5.4-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1016-22.
- Dug99 Duggan AE, Elliott C, Logan RFA. Testing for *Helicobacter pylori* infection: validation and diagnostic yield of a near patient test in primary care. *Br Med J* 1999; 319: 1236-9.
- Eas97 Eastwood GL. Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 (suppl. 1): s1-s7.
- Eur00 European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht consensus report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- Fal00 Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, e.a. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914-20.
- FDA00 FDA warnings for cisapride [FDA talk paper]. Rockville (US): Food and Drug Administration, US Department of Public Health and Human Services; 2000 Jan. 24.
- Fel00 Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity. *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-43.
- Fen95 Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, e.a. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 260-8.
- Fen97 Fendrick AM, McCort JT, Chernew ME, e.a. Immediate eradication of *Helicobacter pylori* in patients with previously documented peptic ulcer disease: clinical and economic effects. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2017-24.
- Fen99 Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, e.a. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159: 142-8.
- Fis98 Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1376-81.
- Fle97 Fletcher DR. Peptic disease: can we afford current management. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 75-80.
- For91 Forman D, Newell DG, Fullerton F, e.a. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-5.
- Fri92 Fries JF. Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol* 1992; suppl. 92: 21-4.
- Fur98 Furuta T, Ohashi K, Kamata T, e.a. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1027-30.
- Gab91 Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96.
-

- Gal97 Galmiche J-P, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765-73.
- Gar96 Garnett WR. Lansoprazole: a proton pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1425-36.
- Gil96 Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, e.a. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 689-96.
- Gil99a Gillen D, McColl KEL. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 75-9.
- Gil99b Gillen D, Wirtz AA, Ardill JA, e.a. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999; 116: 239-47.
- Got88 Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, e.a. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 7-18.
- Gov98 Goves J, Oldring JK, Kerri D, e.a. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 147-57.
- Gra77 Graham DY, Lanza F, Dorsch ER. Symptomatic reflux esophagitis: a double-blind controlled comparison of antacids and alginate. *Curr Ther Res* 1977; 22: 653-8.
- Gra83 Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacids and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 559-63.
- Gra93 Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1993; 328: 349-50.
- Gre76 Green SB, Gail MH, Byar DP. Steroids and peptic ulcer. *N Engl J mEd* 1976; 294: 1291-3.
- Gro98 Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, e.a. Atributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *Br Med J* 1998; 317: 858-61. Ook gepubliceerd als: Welke kenmerken van richtlijnen zijn van invloed op toepassing in de praktijk. *Huisarts Wet* 1999; 42: 303-6.
- Hac98 Hackelberger A, Schultze V, Gunther T, e.a. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with reflux oesophagitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 465-8.
- Han99 Hansen S, Melby KK, Aase E, e.a. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 334: 353-60
- Han93 Hansson L-E, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 54: 402-7.
- Han96 Hansson L-E, Nyrén O, Hsing AW, e.a. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-9.
- Har98 Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998; 54: 195-205.
- Har87 Harvey RF, Gordon PC, Hadley N, e.a. Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis. *Lancet* 1987; ii: 1200-3.
- Haw96 Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl. 220): 124-7.
-

- Haw98a Hawkey CJ, Tullassay Z, Szczepanski L, e.a. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *lancet* 1998; 352: 1016-21.
- Haw98b Hawkey CJ namens het Omeprazole NSAID Steering Committee. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. *Am J Med* 1998; 104: 67s-74s, 79s-80s.
- Haw98c Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, e.a. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
- Hea99 Heaney A, Collins JSA, Watson RGP, e.a. A prospective randomised trial of a 'test and treat' policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999; 45: 186-90.
- Hei95 Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, e.a. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519-23.
- Her00a Herings RMC, Panneman MJM, Lodder AC, e.a. Zuurgerelateerde aandoeningen. In: *Farmacotherapie in beweging*. Utrecht: PHARMO Instituut, 2000.
- Her00b Herings RMC, Panneman MJM. The burden of NSAID-induced gastrointestinal complaints in the Netherlands. Utrecht: PHARMO Instituut, 2000.
- Her97 Hermansson M, Staël von Holstein C, Zilling T. Peptic ulcer perforation before and after the introduction of H2-receptor blockers and proton pump inhibitors. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 523-9.
- Hol94 Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Dyspepsia in consultants and non-consulters: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 917-24.
- Hol97 Holtmann G, Goebell H, Talley NJ. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 954-9.
- Hol98 Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, e.a. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 501-6.
- Hoo84 Hoogendoorn D. Opmerkelijke verschuivingen in het epidemiologische patroon van het ulcus pepticum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 484-91.
- Hud97 Hudson N, Taha AS, Russell RI, e.a. famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology* 1997; 112: 1817-22.
- Hul96 van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, e.a. Treatment of *H. pylori* infection: review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
- Hun98 Hunt R, Thomson ABR, Consensus Conference participants. Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 31-41.
- Hur99 Hurenkamp GJN, Grundmeijer HGLM, Bindels PJE, e.a. Chronisch gebruik van maagzuursecretieremmende medicatie in de huisartsenpraktijk in de regio Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 410-3.
-

- IARC94 Infection with *Helicobacter pylori*. In: World Health Organization. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994: 177-240.
- Iso97 Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, e.a. The natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37-41.
- Jan92 Janssen M, Dijkmans BAC, van der Sluijs FA, e.a. Upper gastrointestinal complaints and complications of in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 747-52.
- Jeb96 Jebbink HJ, van Berge-Henegouwen GP, Akkermans LM, e.a. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut* 1996; 38: 694-700.
- Jen40 Jennings D. Perforated peptic ulcer. Changes in age-incidence and sex-distribution in the last 150 years. *Lancet* 1940; i: 395-8, 444-7.
- Joh90 Johannessen T, Petersen H, Kleveland PM, e.a. The predictive value of history in dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 689-97.
- Joh93 Johansson J, Johnsson F, Joelsson B, e.a. Outcome 5 years after 360° fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1993; 80: 46-9.
- Joh91 Johnsen R, Bernersen B, Straume B, e.a. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med J* 1991; 302: 749-52.
- Joh98 Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, e.a. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 15-20.
- Jon89 Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 1989; 298: 30-2.
- Jon90 Jones RH, Lydeard S, Hobbs FDR, e.a. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-5.
- Jon97 Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg bd in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 541-6.
- Jön98 Jönsson B, Wahlqvist P. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated lesions: a cost-effectiveness perspective. *Am J Med* 1998; 104: 81s-88s.
- Joo00 Joosen EAM, Reininga JHA, Manders JMW, e.a. Cost and benefits of a test-and-treat strategy in *Helicobacter pylori*-infected subjects: a prospective intervention study in general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 319-25.
- Kag89 Kagevi I, Lofstedt S, Persson LG. Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health care center. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 145-50.
- Kah92 Kahrilas PJ. Cigarette smoking and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1992; 10: 61-71.
- Kar98 Karvar S, Burghardt W, Gross U. Immunoblot assay for detection of salivary antibodies directed against *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 42: 900 (brief).
- Kat99 Katzka DA. Gastro-oesophageal reflux disease. In: Godlee F (ed.) *Clinical evidence: a compendium of the best available evidence for effective health care*, 2nd issue. London: BMJ Publishing Group, 1999.
- Ken98 Kennedy TM, Jones RH, Hungin APS, e.a. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut* 1998; 43: 770-4.

- Kii80 Kiil J, Andersen D. X-ray examination and/or endoscopy in the diagnosis of gastroduodenal ulcer and cancer. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 39-43.
- Kit91 Kitchin LI, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1991; 151: 448-54.
- Kje96 Kjellin A, Ramel S, Rössner S, e.a. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1047-51.
- Kla90 Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
- Kli00 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, e.a. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
- Koc00 Kocken G, Santen-Reestman J, Raymakers L, e.a. Doelmatig gebruik van maagmiddelen. *Pharm Weekbl* 2000; 135: 122-6.
- Kui95 Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (suppl. 2): 59-69.
- Kui99 Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC. *Helicobacter pylori*, acid, and omeprazole revisited: bacterial eradication and rebound hypersecretion. *Gastroenterology* 1999; 116: 479-92.
- Lab97 Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, e.a. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
- Lab97 Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, e.a. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-7.
- Lag99 Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, e.a. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
- Lai98 Laine L, Hopkins RJ, Girardi LG. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-15.
- Lai99 Lai JYL, de Grauw WJC, de Boer WA. *Helicobacter* treatment with quadruple therapy in primary health care for patients with a history of ulcer disease. *Fam Pract* 1999; 16: 483-8.
- Ler98 Lerang F, Moum B, Mowinckel P, e.a. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H2-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 364-9.
- Lev97 Levenstein S, Kaplan GA, Wiesinger Smith M. Psychological predictors of peptic ulcer incidence in the Alameda County study. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 140-6.
- Lew99a Lewin-van den Broek NT, Numans M, Smout AJPM, e.a. Effectiveness of empirical therapy versus prompt endoscopy for dyspepsia in primary care: a theoretical approach. In: Lewin-van den Broek NT. Diagnostic and therapeutic strategies for dyspepsia in primary care. Academisch proefschrift, Universiteit Utrecht, 1999.
-

- Lew99b Lewin-van den Broek NT, Numans M, Buskens E, e.a. Treatment of dyspeptic patients in primary care: early endoscopy or empirical therapy? In: Lewin- van den Broek NT. Diagnostic and therapeutic strategies for dyspepsia in primary care. Academisch proefschrift, Universiteit Utrecht, 1999.
- Lew99c Lewin-van den Broek NT, Buskens E, Smout AJPM, e.a. Treatment of dyspepsia in primary care: current symptom-based strategy, omeprazole, and cisapride are equally effective. In: Lewin- van den Broek NT. Diagnostic and therapeutic strategies for dyspepsia in primary care. Academisch proefschrift, Universiteit Utrecht, 1999.
- Lew99d Lewin-van den Broek NT, Buskens E, Verheij TJM, e.a. Relationship between symptom subgroups and management strategy outcome in primary care dyspepsia. In: Lewin- van den Broek NT. Diagnostic and therapeutic strategies for dyspepsia in primary care. Academisch proefschrift, Universiteit Utrecht, 1999.
- Lin96 Lind H, Havelund T, Carlsson R, e.a. The effect of omeprazole (OME) 20 mg and 10 mg daily on heartburn in patients with endoscopy negative reflux disease (ENRD) treated on an on-demand basis. *Gastroenterology* 1996; 100: A178 (abstract).
- Lin97 Lind T, Havelund T, Carlsson R, e.a. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974-9.
- Loc94 Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, e.a. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 539-47.
- Loy96 Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, e.a. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1138-44.
- Lun96 Lundell L, Abrahamson H, Ruth M, e.a. Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundoplication (Nissen-Rossetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1996; 83: 830-5.
- Lyd89 Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consultants and non-consultants. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 495-8.
- Mah50 Mahl GF. Anxiety, HCl secretion, and peptic ulcer etiology. *Psychosom Med* 1950; 12: 158-69.
- Mar84 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-5.
- Mar80 Martin TR, Vennes JA, Silvis SE, e.a. A comparison of upper gastrointestinal endoscopy and radiography. *J Clin Gastroenterol* 1980 ; 2 : 21-5.
- Mas98 Mason I, Millar LJ, Sheikh R, e.a. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus antacid-alginate/ranitidine management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 263-71.
- Mau98 Maunder RG. Panic disorder associated with gastrointestinal disease: review and hypotheses. *J Psychosom Res* 1998; 44: 91-105.
- McI97 McIntyre A-M, MacGregor S, Malek, e.a. New patients presenting to their GP with dyspepsia: does *Helicobacter pylori* eradication minimise the cost of managing these patients? *Int J Clin Pract* 1997; 51: 276-81.
-

- Med92 Medalie JH, Stange KC, Zyzanski SJ, e.a. The importance of biopsychosocial factors in the development of duodenal ulcer in a cohort of middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1280-7.
- Még98 Mégraud F, Doermann HP. Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: a review of current data. *Gut* 1998; 43 (suppl.): s61-s65.
- Mei97 Meineche-Schmidt V, Krag E. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcerlike or refluxlike dyspepsia in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997; 3: 125-30.
- Mes83 Messer J, Reitman D, Sacks HS, e.a. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 21-4.
- Mih96 Mihara M, Haruma K, Kamada T, e.a. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis. *Gut* 1996; 39 (suppl. 2): A94 (abstract).
- Moa00 Moayyedi P, Soo S, Deeks J, e.a. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 2000; 321: 659-64.
- Mol98 Moller Hansen J, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. Value of unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scand J gastroenterol* 1998; 33: 799-805.
- Mur88 Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 633-6.
- Nom91 Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, e.a. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
- Nom94 Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, e.a. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120: 977-81.
- Num96 Numans Me, de Wit NJ, Geerdes RHM, e.a. NHG-standaard maagklachten. *Huisarts Wet* 1996; 3: 565-77.
- Nyr86 Nyrén O, Adami HO, Bates S, e.a. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.
- Okk98 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: episodegegevens uit de huisartsenpraktijk. Bussum: Uitgeverij Coutinho, 1998.
- Oma00 El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, e.a. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
- Orr94 Orr WC. The physiology and philosophy of cause and effect. *Gastroenterology* 1994; 107: 1898-901.
- Par91 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, e.a. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
- Par93 Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, e.a. *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1993; 2: 461-6.
- Pat95 Patel P, Khulusi S, Mendall MA, e.a. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet* 1995; 346: 1315-8.
- Pec96 Pecora PG, Kaplan B. Corticosteroids and ulcers: is there an association? *Ann Pharmacother* 1996; 30: 870-2.
-

- Peh97 Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, e.a. The effect of decaffeination of coffee on gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 483-6.
- Pen98 Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut* 1998; 42: 330-3.
- Pen97 Penston JG, McColl KEL. Eradication of *Helicobacter pylori*: an objective assessment of current therapies. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 223-43.
- Per93 Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, e.a. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophageal junction. *Gastroenterology* 1993; 104: 510-3.
- Per97 Perdakis G, Hinder RH, Lund RJ, e.a. Laparoscopic Nissen fundoplication: where do we stand? *Surg Laparosc Endosc* 1997; 1: 17-21.
- Pet83 Peters MN, Richardson CT. Stressful life events, acid hypersecretion, and ulcer etiology. *Gastroenterology* 1983; 84: 114-9.
- Pet99a Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ, e.a. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole therapy; a randomized double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-94.
- Pet99b Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ, e.a. Effect of elimination of acid reflux on epithelial cell proliferative activity of Barrett's esophagus. In: Peters FTM. *GORD: beyond heartburn*. Academisch proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 1999.
- Pet99c Peters FTM, Ganesh S, Kuipers EJ, e.a. Effects of acid gastro-esophageal reflux and its elimination on the expression of p53 protein, TGF- α and EGF receptor in Barrett's esophagus. In: Peters FTM. *GORD: beyond heartburn*. Academisch proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 1999.
- Pip91 Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, e.a. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-40.
- Pow92 Powell J, McConkey CC. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prevent* 1992; 1: 265-9.
- Pra99 Prach AT, McGilchrist MM, Murray FE, e.a. Prescription of acid-suppressing drugs in relation to endoscopic diagnosis: a record-linkage study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 397-405.
- Qua98 Quarero AO, de Wit NJ, Lodder AC, e.a. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2028-33.
- Qua99a Quarero AO, Numans ME, Post MWM, e.a. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *H. pylori* and GP management. In: Quarero AO. *Dyspepsia in family practice: studies of perception, prognosis and treatment*. Academisch proefschrift Universiteit Utrecht, 1999.
- Qua99b Quarero AO, Post MWM, Numans ME, e.a. What makes the dyspeptic patient feel ill? A cross-sectional survey of functional health status, *Helicobacter pylori* infection, and psychological distress in dyspeptic patients in general practice. *Gut* 1999; 45:15-19.
- Qua99c Quarero AO, Numans ME, de Melker RA, e.a. Dyspepsia in primary care: prokinetic therapy or acid suppression. In: Quarero AO. *Dyspepsia in family practice: studies of perception, prognosis and treatment*. Academisch proefschrift Universiteit Utrecht, 1999.
-

- Räi98 Rähä I, Kempainen H, Kaprio J, e.a. Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease; a nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 698-704.
- Red99 Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen van Zanten SJO. H2-receptor antagonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Gastroenterol* 1999; 13 (suppl. B): 153B (abstract).
- Rei97 Reilly TG, Poxon V, Sanders DSA, e.a. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. *Gut* 1997; 40: 454-58.
- Rom97 Romero Y, Cameron AJ, Locke GR, e.a. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; 113: 1449-56.
- Roo97 Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, e.a. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-2.
- Sac97 Sackman M, Morgner A, Rudolph B, e.a. Regression of gastric Malt lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087-90.
- Sal98 Salet GAM, Samsom M, Roelofs JMM, e.a. Responses to gastric distension in functional dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 823-9.
- Sau86 Saunders JHB, Oliver RJ, Higson DI. Dyspepsia: incidence of non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986; 292: 665-8.
- Sche97 Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, e.a. Omeprazol as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1997-2000.
- Sche99 Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, e.a. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 884-7.
- Schi95 Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, e.a. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-12.
- Schub99 Schubert M, DeWitt JM, Taylor CA. Prospective evaluation of the prevalence of *Helicobacter pylori* in duodenal and gastric ulcer: is its role overstated? *Gastroenterology* 1999; 116 (suppl.): A305.
- Schuu99 Schuurmans A, van den Broek E, Kolkman JJ, e.a. De huisartsenpraktijk als afwijking van de standaard. *Pharm Weekbl* 1999; 134: 950-5.
- Sek96 Sekiguchi T, Shirota T, Horikoshi T, e.a. *Helicobacter pylori* infection and severity of reflux. *Gastroenterol* 1996; 110 (suppl.): A755 (abstract).
- Ser97 el Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997; 41: 594-9.
- Ser98 el Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-33.
- Sev98 Severens JL, Laheij RJF, Jansen JBMJ, e.a. Estimating the cost of lost productivity in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 919-23.
- Sha87 Shaw PC, van Romunde LKJ, Griffioen G, e.a. Peptic ulcer and gastric carcinoma : diagnosis with biphasic radiography compared with fiberoptic endoscopy. *Radiology* 1987 ; 163 : 39-42.
-

- Shu00 Shukla VK, Otten N, Dubé C, e.a. Use of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health technology Assessment (CCOHTA); 2000.
- Sil96 Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *Helicobacter pylori* for dyspepsia: a decision analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 72-83.
- Sim98 Simons LS, Lanza FL, Lipsky PE, e.a. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-602.
- Sip89 Sipponen P, Seppälä K, Äärinen M, e.a. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989; 30: 922-9.
- Sol96 Soll AH, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines. *JAMA* 1996; 275: 622-9.
- Son87 Sonnenberg A. Causative factors in the etiology of peptic ulcer disease become effective before the age of 15 years. *J Chron Dis* 1987; 40: 193-202.
- Son95 Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (suppl 2): 3-12.
- Son96 Sonnenberg A. Cost-benefit analysis of testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic subjects. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1773-7.
- Spe00 Spechler SJ, Fischbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA* 2000; 283: 1264-6.
- Sto98 Stone MA, Barnett DB, Mayberry JF. General population screening for infection with *Helicobacter pylori*: a realistic option? *J Med Screen* 1998; 5: 162-6.
- Sus62 Susser M, Stein Z. Civilization and peptic ulcer. *Lancet* 1962; i: 115-9.
- Tal87 Talley NJ, McNeil D, Hayden A, e.a. Prognosis of chronic unexplained dyspepsia: a prospective study of potential predictor variables in patients with endoscopically diagnosed nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology*. 1987; 92: 1060-6.
- Tal92a Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, e.a. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-77.
- Tal92b Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, e.a. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterol* 1992; 102: 1259-68.
- Tal93 Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, e.a. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993; 105: 1378-86.
- Tal98a Talley NJ, Janssens I, Lauritsen K. No increase of reflux symptoms or esophagitis in patients with non-ulcer dyspepsia 12 months after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 1998; 114: A151.
- Tal98b Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, e.a. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomised, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-65.
-

- Tal99 Talley NJ, Stanghellini V, Heading R, e.a. Functional gastrointestinal disorders: a classification with guidelines for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Int* 1999; 4: 145-60.
- Teb98 Tebaldi M, Heading RC. Clinical economics review: functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 11-9.
- Thij96 Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, e.a. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125-29.
- Tsu99 Tsugawa MF, Schachter R, Owens DK, e.a. Predicting the next century of *Helicobacter pylori* prevalence and associated diseases in the United States. *Gastroenterology* 1999; 116 (suppl.); A339.
- Tun97 Tunis SR, Sheinhait IA, Schmid CH, e.a. Lansoprazole compared with histamine2-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997; 19: 743-57.
- Uem97 Uemura N, Mukai T, Okamoto S, e.a. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6: 639-42.
- Vai99 Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, e.a. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. *Lancet* 1999; 354: 30-3.
- Vak00 Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 45-51.
- Var98 Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 1998; 3: 188-94.
- Vel91 van der Velden J, de Bakker DH, Claessens AAMC, e.a. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk. Basisrapport: Morbiditeit in de huisartsenpraktijk. Utrecht: Nivel, 1991.
- Vel96 Veldhuyzen van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ, e.a. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-73.
- Vel98 Veldhuyzen van Zanten SJO, Jones M, Talley NJ. Cisapride for treatment of nonulcer-dyspepsia (NUD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology* 1998; 114 (4 pt 2): A323 (abstract).
- Vel00a Veldhuyzen van Zanten SJO. Treating non-ulcer dyspepsia and H pylori: it is economically and clinically sensible but it won't make most patients better. *Br Med J* 2000; 321: 648-9.
- Vel00b Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, e.a. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *Can Med Assoc J* 2000; 162 (12 suppl.): s3-s23.
- Vig95 Vigneri S, Termini R, Leandro G, e.a. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1106-10.
- Vis98 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, e.a. (editors). Incidence of cancer in the Netherlands 1995 Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 1998.
- VWS00 Zorgnota 2001: bijlagen. Den Haag: Ministerie van VWS, 2000.
- War89 Waring JP, Eastwood TF, Austin JM, e.a. The immediate effects of cessation of cigarette smoking on gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1076-8.
-

- War83 Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-5.
- Wat91 Watson A, Jenkinson LR, Ball CS, e.a. A more physiological alternative to total fundoplication for the surgical correction of resistant gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1991; 78: 1088-94.
- Wat96a Watson DI, Baigrie RJ, Jamieson GG. A learning curve for laparoscopic fundoplication. *Ann Surg* 1996; 224: 198-203.
- Wat96b Watson DI, Jamieson GG, Baigrie RJ, e.a. Laparoscopic surgery for gastro-oesophageal reflux: beyond the learning curve. *Br J Surg* 1996; 83: 1284-7.
- Web88 Weberg R, Berstad A. Low-dose antacids and pirenzepine in the treatment of patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 237-43.
- Wee00 van der Weerd NC, Cats A, Thijs JC, e.a. Dalende prevalentie van *Helicobacter pylori*: consequenties voor de behandeling van gastroduodenale ulcera. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1385-8.
- Wie88 Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, e.a. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127-33.
- Wit99 de Wit NJ, Quartero AO, Numans ME. *Helicobacter pylori* treatment instead of maintenance therapy for peptic ulcer disease: the effectiveness of a case-finding strategy in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1317-22.
- Wol96 ten Wolde S, Dijkmans BAC, Janssen M, e.a. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 347-51.
- Wot93 Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-77.
- Wou97 van der Wouden EJ, Zwet AA, Thijs JC, e.a. Rapid increase in the prevalence of metronidazole resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands. *Emerg Inf Dis* 1997; 3: 385-9.
- Wou99 van der Wouden EJ, Thijs JC, van Zwet AA, e.a. The influence of *in vitro* nitroimidazole resistance on the efficacy of nitroimidazole containing anti-*Helicobacter pylori* regimens: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1751-9.
- Yeo98 Yeomans ND namens het Omeprazole NSAID Steering Committee. New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. *Am J Med* 1998; 104: 56s-61s.
- ZFR99 Ziekenfondsraad (thans: College voor zorgverzekeringen). Voorwaarden vergeeding maagzuurremmers. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1999.
- Zwe98 van Zwet AA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Thijs JC, e.a. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 1595.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Gebruikte afkortingen en termen
-

Bijlagen

De adviesaanvraag

-
- 1 Op 11 september 1989 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad van de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur het verzoek advies uit te brengen met betrekking tot de grenzen van de zorg (brief kenmerk DGVGZ/Stabo/JM/U-00136). Aan de brief van de bewindsman is de volgende tekst ontleend:

Zoals in het Regeringsstandpunt Grenzen van de Zorg is gesteld, zal het bestaande verzekeringspakket waar mogelijk en noodzakelijk worden opgeschoond. De opschoning is nodig teneinde overbodige, marginaal effectieve en/of ondoelmatige onderdelen uit het pakket te verwijderen. Ik wil u hierbij verwijzen naar de concrete beleidsvoornemens nr. 3 beschreven op pagina 24 van het Regeringsstandpunt Grenzen van de Zorg (Kamerstuk II, 1987- 1988, 206620, nr. 1-2).

De eerste vraag die zich hierbij voordoet, is welke verrichtingen voor nadere evaluatie in aanmerking zouden kunnen komen. Ik heb de Ziekenfondsraad op 8 februari 1989 gevraagd dit in kaart te brengen alsmede de toetsing te (doen) aanvangen. Ik heb tevens gevraagd een zekere rangorde aan te brengen met betrekking tot de vormen van hulp ten aanzien waarvan genoemde toetsing zou zijn aangewezen. Een afschrift van deze adviesaanvraag treft u voor de goede orde hierbij aan. Ik verwacht dat u, met het oog op de afstemming met de advisering door de Ziekenfondsraad, in overleg treedt met het secretariaat van de Raad.

Voor de aldus geïventariseerde verrichtingen zou vervolgens de stand der wetenschap moeten worden aangegeven. Gaarne ontving ik het advies van de Gezondheidsraad ter zake. Het kan zijn dat u in

dat kader tot de slotsom komt dat voor sommige onderwerpen de stand der wetenschap onvoldoende basis biedt voor oordeelsvorming en dat nadere toetsing gewenst is. In dat geval zou ik graag van u vernemen welke dan de relevante thema's en vraagstellingen zijn, en welke aanpak de meest geëigende zou zijn. Wat dit laatste betreft staat mij het volgende voor ogen.

De wijze van toetsing zal variëren al naar gelang het onderwerp. Soms zal het gaan om de formulering van consensus over wat de meest gepaste/korrekte wijze van gebruik van een bepaalde verrichting is. Omdat soms in de toepassing van bijvoorbeeld een geneesmiddel indicatieverruiming heeft plaatsgevonden zonder dat de validiteit daarvan was aangetoond, zal, alvorens tot indicatiebeperking kan worden overgegaan, nader onderzoek in dat geval nodig zijn.

Bij sommige verrichtingen kan het nodig zijn alsnog patiëntgebonden evaluatie-onderzoek te verrichten. Mocht dit laatste het geval zijn dan zou dit onderzoek kunnen plaatsvinden bijvoorbeeld in het kader van zogenoemde ontwikkelingsgeneeskunde.

Gaarne verzoek ik u mij, in het kader van het bovenstaande, te willen adviseren over de vraag welke bestaande verrichtingen beperkt toegepast c.q. geheel niet meer toegepast zouden moeten worden gezien de stand van de wetenschap. Ik verwacht dat u hierbij gebruik maakt van de door mij aan de Ziekenfondsraad gevraagde gegevens.

Eerder, in een brief van 8 februari 1988, vroeg de bewindsman aan de Ziekenfondsraad om het verstrekkingenpakket aan een kritisch oordeel te onderwerpen (brief kenmerk VTA/VERZ/VE-407353). Genoemde Raad kreeg het verzoek in kaart te brengen welke verrichtingen uit het verstrekkingenpakket voor een nadere evaluatie in aanmerking komen.

2 In vervolg op eerstgenoemde adviesaanvraag en in afwachting van de rapportage van de Ziekenfondsraad bracht de Gezondheidsraad in 1991 het advies 'Medisch handelen op een tweesprong' uit. Daarna, in 1993, verscheen van de Ziekenfondsraad het advies 'Kosten-effectiviteitsanalyse bestaande verstrekkingen'. Daarin werden 126 onderwerpen genoemd waarvoor nadere evaluatie nodig zou zijn vanwege:

- vermoedelijk onvoldoende werkzaamheid
- te lage doelmatigheid
- gebruik waarvoor, gezien de stand van wetenschap, eigenlijk geen reden is 'niet-passend' gebruik).

3 Op 23 november 1994 verzocht de Minister van VWS de Gezondheidsraad om, in overleg met de Ziekenfondsraad, verdere selectieve beoordeling van de lijst ter hand te nemen. Na raadpleging van deskundigen rapporteerde de Voorzitter van de

Gezondheidsraad op 10 juli 1996 en vervolgens op 5 februari 1997 welke onderwerpen van de '126-lijst' voor nadere beoordeling door de Raad in aanmerking komen. Deze onderwerpen zijn vervolgens op het werkprogramma van de Gezondheidsraad geplaatst. De in 1997 geïnstalleerde Kerncommissie MTA (zie bijlage B) heeft vervolgens tot taak gekregen de werkzaamheden voor die onderwerpen voort te zetten. Voor specifieke onderwerpen zijn, gekoppeld aan de Kerncommissie, werkgroepen ingesteld.

- 4 Specifiek met betrekking tot het onderwerp maagklachten ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag, gedateerd 12 mei 1999, nr GMV 993511, van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

In 1997 is naar aanleiding van een adviesaanvraag van VWS inzake MTA door de Gezondheidsraad de Kerncommissie-MTA ingesteld die zich over verschillende onderwerpen op dit terrein buigt. Eén van die onderwerpen betreft de diagnostiek en behandeling van maagklachten. Het gaat om een omvangrijk probleem dat zeer complex van aard is.

Het gaat om een omvangrijk probleem dat zeer complex van aard is. Zo heeft de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen de behandeling van maagklachten sterk veranderd. Hierbij moet met name gedacht worden aan krachtige maagzuurremmende medicatie, zoals H₂-antagonisten en protonpompremmers, die een belangrijke verlichting kunnen geven bij ernstige vormen van refluxoesofagitis en ulcuslijden. De recente, sterke stijging in het gebruik van deze middelen met alle financiële gevolgen vandien, zoals onlangs gerapporteerd door de Ziekenfondsraad, doet echter het vermoeden rijzen dat deze middelen ook vaak voorgeschreven worden in situaties waarbij in eerste instantie volstaan zou kunnen worden met een zinniger en zuiniger geneesmiddel, bijvoorbeeld een antacidum.

Een andere ontwikkeling is het recente inzicht dat het overgrote deel van zweren in maag en twaalfvingerige darm mede veroorzaakt wordt door infectie met de bacterie *Helicobacter pylori*. Hierdoor is het in principe mogelijk geworden de oorzaak van het ulcuslijden weg te nemen en recidieven te voorkomen. Door het zure milieu in de maag en de lokalisatie van de infectie diep in de slijmvlieswand is eradicatie van de bacterie echter niet eenvoudig. Over een eventuele rol van *Helicobacter pylori*-infectie bij andere bovenbuiksklachten, zoals refluxoesofagitis en functionele maagklachten, bestaat veel minder duidelijkheid.

Ik verzoek de commissie in haar advies dan ook in te gaan op de volgende vragen en aandachtspunten.

- Bij de diagnostiek en behandeling van maagklachten kan de arts verschillende strategieën volgen. In de praktijk wordt vaak een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld op grond van de anamnese, waarna, indien geïndiceerd, een medicamenteuze proefbehandeling gegeven wordt. Een dergelijke aanpak leidt misschien tot medicamenteuze overbehandeling, maar gaat spaarzaam om met de inzet van

diagnostiek. Bij een alternatieve strategie, waarbij eerst uitputtende diagnostiek verricht wordt, zal minder vaak medicamenteus behandeld worden, maar wordt wellicht bij een onnodig groot aantal patiënten invasieve en belastende diagnostiek, in dit geval vooral gastroscopie, verricht. Wat zijn naar uw mening, afhankelijk van de setting, de meest kosten-effectieve strategieën voor diagnostiek en behandeling van bovenbuiksklachten?

- Wat is de rol van *Helicobacter pylori*-infectie bij bovenbuiksklachten? Wanneer dient diagnostiek naar *Helicobacter pylori*-infectie plaats te vinden bij de onderscheiden diagnostische hypothesen en in welke vorm (biopsie, serologie of ademtest)? Wat zijn naar de huidige inzichten de indicaties voor eradicatie van *Helicobacter pylori* en wat is hierbij de meest doelmatige combinatie van middelen?
- Een kritische beoordeling lijkt aangewezen van het geneesmiddelengebruik bij bovenbuiksklachten in het licht van recente, wetenschappelijke inzichten. Voor welke indicaties is de effectiviteit van de verschillende groepen geneesmiddelen overtuigend aangetoond? Zijn er omstandigheden aan te geven waaronder chronisch gebruik van maagzuurremmers niet, cq. niet langer zinvol is?
- Een belangrijke ontwikkeling is ook dat maagklachten absoluut en relatief steeds vaker gezien worden bij langdurig gebruik van bepaalde groepen geneesmiddelen. Hierbij gaat het om prostaglandinesynthetaseremmers (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID's: pijnstilling, ontstekingsremming), acetylsalicylzuur (secundaire preventie van arteriële trombose) en corticosteroiden (ontstekingsremming, astma, chronisch obstructieve longziekte). Ter voorkoming ervan worden preventief maagzuurremmers gegeven. De interdokter-variantie in dit preventief gebruik blijkt groot. Hoe groot is de omvang van preventief gebruik van maagzuurremmers? Welke zijn volgens de huidige stand van de wetenschap de indicaties voor het preventieve gebruik van maagzuurremmers?

De antwoorden op bovenstaande vragen zullen bouwstenen aandragen voor de herijking van de bestaande richtlijnen c.q. de ontwikkeling van nieuwe transmurale richtlijnen. Ik verzoek u in de wijze van advisering hiermee rekening te houden.

de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

Als commissie fungeerde het geheel van de Werkgroep Diagnostiek en behandeling van maagklachten en de Kerncommissie MTA.

Samenstelling van de Werkgroep Diagnostiek en behandeling van maagklachten:

- dr TJM Verheij, *voorzitter*
hoogleraar huisartsengeneeskunde; Universiteit Utrecht
 - dr YJ Debets-Ossenkopp
medisch-microbioloog; Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr HGLM Grundmeijer
huisarts; Universiteit van Amsterdam
 - dr RMC Herings
farmaco-epidemioloog; Pharmo Instituut Utrecht
 - dr JBMJ Jansen
hoogleraar inwendige geneeskunde; Katholieke Universiteit Nijmegen
 - dr EJ Kuipers
hoogleraar maag-, darm- en leverziekten; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr AAM Masclee
gastro-enteroloog; Leids Universitair Medisch Centrum
-

- dr P Koopmans
internist; College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, *adviseur*
- dr H Houweling, arts-epidemioloog, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Samenstelling van de Kerncommissie MTA:

- prof. dr JA Knottnerus, *voorzitter*
vice-voorzitter Gezondheidsraad
- dr GH Blijham
hoogleraar interne geneeskunde; Universiteit Utrecht
- dr PMM Bossuyt
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit van Amsterdam
- dr HR Büller
internist; Universiteit van Amsterdam
- dr J Dekker
hoogleraar paramedische zorg; Vrije Universiteit, Amsterdam
- dr M Donker
hoogleraar beleid en evaluatie geestelijke gezondheidszorg; Erasmus Universiteit
Rotterdam
- dr J Kievit
hoogleraar medische besliskunde; Universiteit Leiden
- dr FFH Rutten
hoogleraar gezondheidseconomie; Erasmus Universiteit Rotterdam
- drs A Boer, *adviseur*
College voor Zorgverzekeringen, Amstelveen
- dr GL Engel, *adviseur*
Vereniging Academische Ziekenhuizen, Utrecht
- dr GHM ten Velden, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Gebruikte afkortingen en termen

95%BI:

95-procents betrouwbaarheidsinterval

Hp:

Helicobacter pylori

MTA:

medical technology assessment

NSAID:

non-steroidal anti-inflammatory drug

UD:

ulcus duodeni

UV:

ulcus ventriculi

Barrett-oesofagus:

aandoening van de slokdarm, waarbij het normale plaveiselepitheel over een wisselende lengte *vervangen* is door cilindrisch epitheel waarschijnlijk als gevolg van een (genezen) oesofagitis.

Dyspepsie:

maagklachten.

Endoscopie:

Inwendig onderzoek (spiegeling) door middel van het inbrengen van een flexibele buis waardoorheen men inwendige organen kan inspecteren en bipten kan nemen. Bij endoscopie van het bovenste deel van het spijsverteringskanaal wordt via het inbrengen van een flexibele buis het inwendige van slokdarm, maag en twaalfvingerige darm geïnspecteerd. Al naar gelang van het deel of de delen waartoe het onderzoek zich uitstrekt, spreekt men van oesofagoscopie, gastroscopie, duodenoscopie of oesofago-gastro-duodenoscopie. In dit advies hanteert de commissie de generieke term endoscopie.

Duodenoscopie:

zie endoscopie.

Episode:

de duur van een bepaalde aandoening vanaf het moment waarop de diagnose gesteld kan worden tot het moment waarop de ziekte genezen is of de patiënt is overleden.

Fout-negatief:

de uitslag van een test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening is fout-negatief wanneer deze negatief is bij iemand die de ziekte heeft.

Fout-positief:

de uitslag van een test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening is fout-positief wanneer deze positief is bij iemand die de ziekte niet heeft.

Functionele maagklachten (of: non-ulcer dyspepsia):

maagklachten waarbij met gepaste diagnostiek, met name endoscopie, geen aanwijzingen zijn gevonden voor een specifieke oorzaak, zoals maagzweren of refluxklachten.

Gastritis:

ontsteking van het slijmvlies van de maag.

Gastroscopie:

maagspiegeling, zie endoscopie.

Indigestie:

synoniem voor maagklachten.

Incidentie:

het aantal personen dat een bepaalde ziekte krijgt gedurende een omschreven periode, in absolute aantallen of relatief, bijvoorbeeld als percentage of per 1000 personen.

Maagklachten:

niet-acute pijn in de bovenbuik of zuurbranden, al dan niet in combinatie met misselijkheid, een opgeblazen gevoel of een snel intredend gevoel van verzadiging, voorzover deze klachten hun (vermoedelijke) oorsprong hebben in het onderste uiteinde van de slokdarm, in de maag of in de twaalfvingerige darm.

Niet-specifieke maagklachten:

maagklachten waarvan de precieze oorzaak onbekend is en waarbij (nog) geen (uitputtende) diagnostiek is verricht.

Non-ulcer dyspepsia:

zie functionele maagklachten.

Odds ratio:

benadering van het relatieve risico op ziekte van blootgestelden vergeleken met niet-blootgestelden, berekend in een dwarsdoorsnede-onderzoek.

Oesofagitis:

ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm.

Oesofagoscopie:

zie endoscopie.

Oesofago-duodenogastroscoopie:

zie endoscopie.

Peptische ulcera:

verzamelnaam voor zweren in maag, twaalfvingerige darm of slokdarm.

Prevalentie:

het aantal personen met een bepaalde ziekte op een bepaald moment (punt-prevalentie) of in een bepaalde periode (periode-prevalentie), in absolute aantallen of relatief, bijvoorbeeld als percentage of per 1000 personen.

Refluxklachten:

klachten van zuurbranden, een branderig gevoel in slokdarm of keel of van pijn achter het borstbeen, veroorzaakt door terugvloed van zure maaginhoud naar de slokdarm.

Reflux-oesofagitis:

ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm door terugvloed van maagzuur, hetzij macroscopisch (endoscopie) of microscopisch (biopt) vastgesteld.

Refluxziekte:

zie refluxklachten.

Sensitiviteit:

gevoeligheid: de kans dat de test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening positief uitvalt als de onderzochte persoon inderdaad lijdt aan de ziekte waarnaar gezocht wordt.

Specificiteit:

de kans dat de test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening negatief uitvalt als de onderzochte persoon niet lijdt aan de ziekte waarnaar gezocht wordt.

Ulcus (meervoud: ulcera):

een defect in het slijmvlies met een bepaalde minimale doorsnede (meestal wordt 0,5 cm aangehouden)

Voorspellende waarde van een negatieve testuitslag:

de verhouding ($\times 100\%$) tussen het aantal terecht negatieve uitslagen van een test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening en het totaal aantal negatieve uitslagen.

Voorspellende waarde van een positieve testuitslag:

de verhouding ($\times 100\%$) tussen het aantal terecht positieve uitslagen van een test op de aanwezigheid van een ziekte of aandoening en het totaal aantal positieve uitslagen.