

Multidisciplinaire Richtlijn

# Maagklachten

# Multidisciplinaire Richtlijn Maagklachten

## Colofon

Multidisciplinaire Richtlijn Maagklachten  
ISBN 90-8523-013-6

© 2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Postbus 20064, 3502 LB Utrecht  
Tel. (030) 284 39 00  
Fax. (030) 294 36 44  
E-mailadres: mwr@cbo.nl  
Internet: <http://www.cbo.nl>

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. (0172) 47 61 91  
E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)



De Multidisciplinaire Richtlijn 'Maagklachten' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is de wetenschappelijke vereniging en het kenniscentrum van de huisartsen in Nederland. Het NHG werkt aan de bevordering van een wetenschappelijk onderbouwde en kwalitatief hoogstaande uitoefening van de huisartsgeneeskunde. Als kwaliteitsinstituut draagt het NHG in belangrijke mate bij aan de professionalisering van de beroepsgroep en de ondersteuning van het werk van de individuele huisarts in de dagelijkse praktijk.

## Organisatie

Nederlands Huisartsen Genootschap  
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Participerende verenigingen/instanties:

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
- Maag Lever Darm Stichting
- Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandsche Internisten Vereeniging
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

Dit document is opgesteld aan de hand van het 'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation' (AGREE)-instrument. Dit instrument is in een internationaal verband opgesteld om de kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen.

# Inhoudsopgave

<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	<b>7</b>
<b>Algemene inleiding</b>	<b>9</b>
<b>1 Samenvatting: kernpunten van de richtlijn en stroomdiagram</b>	<b>17</b>
1.1 Uitgangspunten	17
1.2 Het beleid in grote lijnen	17
1.2.1 <i>De patiënt met alarmsymptomen</i>	17
1.2.2 <i>De patiënt met kort bestaande klachten</i>	18
1.2.3 <i>De patiënt met aanhoudende of terugkerende klachten</i>	18
1.3 Implementatie (hoofdstuk 12)	22
<b>2 Overzicht van bestaande richtlijnen</b>	<b>23</b>
<b>3 Uitgangsvragen</b>	<b>27</b>
<b>4 Patiëntenverwachtingen</b>	<b>29</b>
Verwachtingen van patiënten met maagklachten (uitgangsvraag 1)	29
<b>5 Indicaties voor het direct aanvragen van endoscopie</b>	<b>33</b>
Voorspellende waarde van alarmsymptomen voor maligniteiten (uitgangsvraag 2)	33
Leeftijd, alarmsignalen en beleid (uitgangsvraag 3)	38
<b>6 Selectie van specifieke aandoeningen bij patiënten met maagklachten</b>	<b>41</b>
Prevalentie van ulcus duodeni of ventriculi en refluxziekte (uitgangsvraag 4)	41
Voorspellende waarde van patiëntkenmerken en klachtenpresentatie (uitgangsvraag 5)	46
<b>7 Niet-nader-onderzochte maagklachten</b>	<b>55</b>
Oorzaken (uitgangsvraag 6)	55
Prognose (uitgangsvraag 7)	65
Diagnostiek (uitgangsvraag 8)	67
Therapie (uitgangsvraag 9)	71
<b>8 Vervolgbeleid bij persisterende of recidiverende maagklachten</b>	<b>79</b>
<i>H. pylori</i> -diagnostiek, proefbehandeling met protonpompremmers, oesofagogastroduodenoscopie (uitgangsvraag 10)	79

<b>9</b>	<b><i>Helicobacter pylori</i>-diagnostiek en -behandeling</b>	<b>87</b>
	Diagnostiek (uitgangsvraag 11)	87
	Eradicatiebehandeling (uitgangsvraag 12)	91
	Bevestiging van eradicatie (uitgangsvraag 13)	95
	Zuurremming na eradicatie bij een actief ulcus (uitgangsvraag 14)	97
	Vervolgbeleid na een <i>H. pylori</i> -test (uitgangsvraag 15)	101
<b>10</b>	<b>Proefbehandeling met protonpompremmers</b>	<b>109</b>
	Proefbehandeling met protonpompremmers (uitgangsvraag 16)	109
	Initiële medicamenteuze benadering (uitgangsvraag 17)	112
	Langetermijnbehandeling (uitgangsvraag 18)	114
	Efficiënte interventies om langdurig continu gebruik van zuurremmende medicatie op grond van niet-rationele indicaties te beëindigen (uitgangsvraag 19)	120
	Niet-medicamenteuze adviezen (uitgangsvraag 20)	125
	Vervolgbeleid bij onvoldoende respons op proefbehandeling (uitgangsvraag 21)	132
<b>11</b>	<b>Oesofagogastroduodenoscopie</b>	<b>135</b>
	Beleid bij endoscopisch vastgestelde ulcusziekte en oesofagitis (uitgangsvraag 22)	135
	Vervolgbeleid bij functionele maagklachten (uitgangsvraag 23)	140
	Effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies (uitgangsvraag 24)	151
<b>12</b>	<b>Implementatie van de richtlijn</b>	<b>155</b>
	Aanbevelingen voor de implementatie (uitgangsvraag 25)	155
	Knelpunten tussen eerste en tweede echelon (uitgangsvraag 26)	159

## Samenstelling van de werkgroep

- Dr. N.J. de Wit, huisarts, voorzitter
- Drs. H. Folmer, huisarts, staflid NHG, secretaris
- Ir. T.A. van Barneveld, epidemioloog, programmaleider CBO
- Mw. drs. J. van Balen, huisarts, staflid NHG
- Drs. B. van Pinxteren, huisarts, staflid NHG
- Mw. dr. C.J.E. Kaandorp, arts, CBO-adviseur (redactie)
- Mw. M.M. Bosman-Revers, coördinator Kennis- en Informatiecentrum MLDS
- Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
- Drs. J.A.M. Dirven, huisarts
- Dr. H.P.M. Festen, maag-darm-leverarts
- Dr. W.A. de Boer, internist
- Mw. dr. E.C. Klinkenberg-Knol, maag-darm-leverarts
- Dr. R.J.F. Laheij, klinisch epidemioloog
- Dr. R.L.J.F. Loffeld, internist
- Dr. J.W.M. Muris, huisarts
- Dr. M.E. Numans, huisarts
- Dr. A.O. Quartero, huisarts
- Prof. dr. P.A.G.M. de Smet, apotheker
- Drs. E.H.H. Wiltink, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
- Dr. A.A. van Zwet, arts-microbioloog

# Algemene inleiding

## Achtergrond

Maagklachten komen frequent voor. Schattingen van de jaarlijkse incidentie van maagklachten in de algemene bevolking variëren van 10 tot 40%.<sup>1,2</sup> Gemiddeld consulteert één van de vier patiënten met maagklachten de huisarts. De jaarlijkse incidentie voor maagklachten op het spreekuur van de huisarts ligt rond 30 per 1.000 patiënten.<sup>3</sup> Van die patiëntengroep wordt 5-15% in eerste instantie verwezen voor endoscopie en 2-5% verwezen naar een internist of maag-darm-leverarts. Maagklachten maken 2-3% van alle consulten in de eerste lijn uit en circa 30% van die bij de maag-darm-leverarts.

Inhoudelijk hebben zich de laatste tien jaar aanzienlijke verschuivingen voorgedaan binnen het spectrum van achtergronden van maagklachten. De prevalentie van ulcusziekte, die lange tijd 20-30% van de maagklachten uitmaakte, daalt snel. De oorzaak daarvan ligt vooral in de ontdekking en behandeling van de belangrijkste verwekker daarvan, *Helicobacter pylori*. Tegelijk neemt de relatieve incidentie van het ulcus ventriculi toe. De oorzaak daarvan is vooral de vergrijzing van de bevolking en het toenemend gebruik van NSAID's. Een tweede belangrijke ontwikkeling is de stijgende prevalentie van refluxziekte. Ten slotte is er – hoewel de totale incidentie van tumoren in de bovenste tractus digestivus stabiel is – een toename van het slokdarmcarcinoom en een afname van (niet in de cardia gelegen) maagcarcinomen.

Hoewel de invloed van maagklachten op de kwaliteit van leven beperkt is,<sup>4</sup> zijn de sociaal-economische gevolgen van maagklachten substantieel. De farmacotherapie voor maagklachten nam in 2001 13% van het geneesmiddelenbudget in Nederland in, een totaal bedrag van ruim 400 miljoen euro.<sup>5</sup> Met de opkomst van de potente protonpompremmers en de uitbreiding van het indicatiegebied daarvoor, zijn de kosten voor maagmedicatie de laatste vijf jaar met 39% gestegen.<sup>5</sup>

Met de ontdekking van *H. pylori*, de opkomst van protonpompremmers en de genoemde epidemiologische ontwikkelingen hebben nieuwe behandelstrategieën voor maagklachten hun intrede gedaan. Daarbij staan de behandeling van *H. pylori* en de respons op sterke zuurremming centraal. De (kosten)effectiviteit van genoemde strategieën verschilt tussen de diverse patiëntenpopulaties. Ondanks het feit dat met name bij ulcus- en refluxziekte de genoemde behandelingen effectief zijn, gelden voor een grote groep patiënten met maagklachten vaak ook andere overwegingen. Zo is het merendeel van de maagklachten in de eerste lijn functioneel. Bij de behandeling daarvan moet rekening worden gehouden met een placebo-effect en een somatiserend effect van medicamenteuze therapie.

Om te komen tot duidelijke richtlijnen voor behandeling van maagklachten – zowel in de eerste als in de tweede lijn – alsmede tot adviezen met betrekking tot rationele farmacotherapie, is op initiatief van het CBO en NHG een transmurale werkgroep geformeerd waarin alle betrokken disciplines vertegenwoordigd zijn. De ontwikkeling van de richtlijn is financieel mogelijk gemaakt door het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'ontwikkelen en implementeren van medisch-specialistische richtlijnen'.

## Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse klinische praktijk van de preventie, diagnostiek en behandeling van maagklachten in de eerste en de tweede lijn. De transmurale opzet heeft als doel het continuüm van zorg voor de patiënt met maagklachten te bewaken, zodat het beleid in de eerste en het beleid in de tweede lijn naadloos op elkaar kunnen aansluiten. De richtlijn biedt een structuur voor bijvoorbeeld transmurale afspraken, farmacotherapeutisch transmuraal therapieoverleg (FTTO) of regionale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

De primaire doelgroep van de richtlijn zijn de medici die zich met de behandeling van maagklachten bezighouden: huisartsen, internisten en maag-darm-leverartsen. Daarnaast is de richtlijn ook van belang voor andere disciplines die betrokken zijn bij het beleid rond de patiënt met maagklachten: artsen-microbiologen, (ziekenhuis)apothekers en epidemiologen.

De werkgroep heeft zich primair op de behandeling van maagklachten gericht, en niet getracht antwoorden te formuleren op belangrijke volksgezondheidsvraagstukken zoals de preventie van maagcarcinoom, de noodzaak van screeningsprogramma's naar *H. pylori* of de effectiviteit van surveillance voor Barrett-oesophagus. Deze worden in andere werkgroepen besproken. Ook maagklachten die zich bij acute buikklachten manifesteren, behoorden niet tot het domein van deze werkgroep.

Er is geen specifieke paragraaf in de richtlijn voor maagklachten bij kinderen of bij verstandelijk gehandicapten. Voor die laatste doelgroep is een richtlijn van de desbetreffende beroepsorganisaties beschikbaar.

## Definities

De werkgroep heeft een pragmatische definitie van maagklachten als uitgangspunt genomen, namelijk 'niet acute klachten van zuurbranden, pijn in epigastrio of een opgeblazen gevoel, waarvan de oorzaak naar alle waarschijnlijkheid ligt in het bovenste deel van de tractus digestivus'. Refluxziekte behoort dus expliciet tot het domein van deze richtlijn.

## Probleemomschrijving en uitgangsvragen

Voor patiënten die zich in Nederland voor het eerst met maagklachten bij een arts presenteren, is de prognose relatief gunstig. De achtergrond van maagklachten is bij de meeste patiënten op het spreekuur van huisarts en specialist 'functioneel', dat wil zeggen dat bij diagnostisch onderzoek geen objectieve afwijkingen kunnen worden gevonden. De behandelingsmogelijkheden voor deze groep zijn beperkt.

Bij 30 tot 50% van de patiënten wordt bij nader onderzoek wel een verklaring voor de klachten gevonden: in het merendeel van de gevallen refluxziekte en bij een klein deel peptisch-ulcusziekte. Beide laatste aandoeningen hebben onbehandeld een chronisch recidiverend karakter.

Een gecompliceerde achtergrond voor maagklachten is zeldzaam. Recidiverend peptisch ulcuslijden en ernstige refluxoesofagitis kunnen leiden tot ernstige complicaties zoals stenose, perforatie en bloeding. Bij minder dan 1% van de patiënten bestaat er een maag- of een slokdarmcarcinoom. Ten tijde van de diagnose is curatieve behandeling voor de laatstgenoemde groep vaak niet meer mogelijk en is de prognose infaust.

Bij het onderscheiden van patiënten uit de verschillende groepen zijn meerdere factoren van belang: de aard en het beloop van de klachten, de achtergrond van de patiënt en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Voor een eenduidige en geobjectiveerde diagnose is nadere diagnostiek noodzakelijk: endoscopie of functieonderzoek. Daarnaast kan laboratoriumonderzoek, bijvoorbeeld naar *H. pylori*-infectie, bijdragen tot het uitsluiten of aantonen van een specifieke achtergrond van de klachten.

Gezien de ongecompliceerde achtergrond van de klachten bij het merendeel van de patiënten heeft de werkgroep als uitgangspunt gekozen dat het beleid bij maagklachten primair gericht moet zijn op het doen verdwijnen van die klachten. Dat kan met een beperkt gebruik van diagnostische hulpmiddelen, omdat het stellen van een geobjectiveerde diagnose lang niet altijd noodzakelijk is en vaak zelfs niet mogelijk.

Een tweede pijler van het beleid bij patiënten met maagklachten is de noodzaak tot het uitsluiten van potentieel ernstige aandoeningen door een risico-inschatting op basis van klachten en achtergrond van de patiënt.

Een derde uitgangspunt is dat niet alleen klachten moeten verdwijnen en complicaties worden voorkomen, maar ook dat door efficiënte behandeling een recidiverend optreden van de aandoening moet worden voorkomen. In die efficiënte behandeling speelt rationele farmacotherapie, zoals doeltreffende zuurremming en anti-*H. pylori*-therapie, een belangrijke rol.

Wat betreft de structuur van de richtlijn heeft de werkgroep ervoor gekozen het klinische traject van de maagpatiënt te volgen. Aan de hand van dat traject en van de eerder geformuleerde uitgangspunten werden de volgende centrale beleidstappen geformuleerd:

- (a) identificatie van patiëntengroepen die direct voor endoscopie in aanmerking komen;
- (b) beleid bij niet-nader-onderzochte maagklachten;
- (c) beleid bij persisterende of recidiverende maagklachten: *H. pylori*-diagnostiek, proefbehandeling met protonpompremmers of endoscopie;
- (d) vervolgebied na *H. pylori*-diagnostiek, na proefbehandeling met protonpompremmers en bij endoscopische vastgestelde ulcus- en refluxziekte of functionele maagklachten.

Rondom deze stappen werden subwerkgroepen geformeerd met elk een voorzitter. Vanuit het belang dat de werkgroep hechtte aan een succesvolle implementatie van de te ontwikkelen richtlijn, is bij aanvang tevens een werkgroep 'Implementatie' geformeerd.

De uiteindelijke richtlijn werd aldus opgesteld rond een stroomdiagram en 25 uitgangsvragen.

## Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep is breed en multidisciplinair samengesteld en kende vertegenwoordigers van alle klinische beroepsgroepen die zich met de behandeling van maagklachten bezighouden: huisartsen (namens het Nederlands Huisartsen Genootschap), internisten (namens de

Nederlandsche Internisten Vereniging) en gastro-enterologen (maag-darm-leverartsen namens het Genootschap van Artsen voor Maag-, Darm- en Leverziekten).

Daarnaast hadden apothekers zitting namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers, en een arts-microbioloog namens de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie. Een klinisch epidemioloog participeerde in het proces voor specifiek epidemiologische aspecten. De patiëntenvisie werd door een vertegenwoordiger van de Maag Lever Darm Stichting verzorgd. Het NHG leverde de voorzitter en de secretaris, het CBO leverde een staf lid voor de procesbegeleiding.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zo veel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergronden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren afgevaardigd door hun vereniging.

### Belangenconflicten

Alle werkgroepleden hebben aangegeven geen conflicterende banden met de farmaceutische industrie te hebben.

### Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende anderhalf jaar in 15 vergaderingen aan de totstandkoming van de richtlijn. De verschillende subcommissies van de werkgroep hielden voorafgaand aan de plenaire vergadering steeds een voorvergadering. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en de inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De concepttekst was digitaal toegankelijk voor commentaar via de website van het CBO en werd als conceptrichtlijn op de landelijke richtlijnbijeenkomst op 13 maart 2003 aan alle relevante beroepsgroepen gepresenteerd; deze zijn hiertoe gericht en via aankondiging in tijdschriften uitgenodigd. Aansluitend werd de conceptrichtlijn gepresenteerd op een discussiebijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Gastro-enterologie. De commentaren van de bijeenkomsten en individueel ingediende commentaren werden verwerkt in deze definitieve richtlijn.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is, voor zover mogelijk, gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties, uitgevoerd door medewerkers van CBO en NHG. Er werd gezocht naar relevante publicaties in de laatste tien jaar in de databases *Medline*, *Cochrane Library* en *Embase*. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook

werden andere richtlijnen aangaande het beleid bij maagklachten geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen werden vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op de kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar de mate van bewijs. Hierbij werd onderstaande indeling gebruikt.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

#### Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde studies) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische studies van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohort-onderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

#### Voor artikelen betreffende diagnostiek:

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden, en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipole, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.



**Niveau van bewijs van de conclusies:**

- 1 ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor de beoordeling van etiologische en observationele studies waren nog geen specifieke criteria beschikbaar en werd gebruikgemaakt van de indeling voor de diagnostische studies. De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er, naast het wetenschappelijk bewijs, vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje 'Overige overwegingen'. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

**Kosteneffectiviteit**

Door toenemende aandacht voor kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. Het gaat daarbij om aanscherping van de indicatiestelling voor diagnostische en therapeutische interventies. Doelmatig beleid bij maagklachten impliceert een gebalanceerd gebruik van endoscopie en *H. pylori*-diagnostiek, en vooral ook rationele farmacotherapie. Bij het opstellen van de Richtlijn Maagklachten waren de beoogde effecten van het medisch handelen het belangrijkste criterium voor kwaliteit en hebben economische overwegingen niet centraal gestaan. Waar kosteneffectiviteitsoverwegingen wel een rol hebben gespeeld in de uiteindelijke aanbeveling, staat dat vermeld onder 'Overige overwegingen'.

**Implementatie en indicatorontwikkeling**

Om de compliantie met de richtlijn te bevorderen, is een subgroep ingesteld die in de literatuur heeft gekeken naar factoren die invloed hebben op de implementatie van richtlijnen. Tevens werd een gerichte literatuursearch uitgevoerd naar implementatie van specifieke richtlijnen over maagklachten. Ook werd niet-gepubliceerde informatie verzameld uit implementatieprojecten in den lande. Op basis hiervan werd een aantal knelpunten geformuleerd die optimale

implementatie van de richtlijn in de weg zouden kunnen staan. Na discussie in de werkgroep werden suggesties voor het wegnemen van die potentiële knelpunten opgesteld. Ten slotte werden, waar nodig, bij de aanbevelingen rond de verschillende uitgangsvragen implementatiebevorderende maatregelen betrokken en vermeld onder 'Overige overwegingen'.

De richtlijn is verspreid onder de leden van de betrokken beroepsverenigingen: huisartsen, internisten, maag-darm-leverartsen, microbiologen en apothekers. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Om het transmurale karakter van de behandeling van maagklachten te onderstrepen, heeft het NHG daarnaast een Landelijke Transmurale Afspraak opgesteld. Tevens is de NHG-Standaard 'Maagklachten' herzien. Deze twee documenten sluiten naadloos aan bij de CBO/NHG-Multidisciplinaire Richtlijn Maagklachten. Het gezamenlijke pakket maakt optimale stroomlijning van het beleid bij maagklachten mogelijk.

Door de Werkgroep Onderzoek Kwaliteit (WOK) is onderzoek gedaan naar de compliantie met de NHG-Standaarden, onder andere naar de NHG-Standaard 'Maagklachten'. Daartoe is in overleg met deskundigen een aantal indicatoren voor het beleid rond maagklachten ontwikkeld. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen op te sporen. De werkgroep adviseert wetenschappelijk onderzoek naar de implementatie en compliantie van deze richtlijn. Daarbij zou van genoemde indicatoren gebruik gemaakt kunnen worden. De resultaten zouden, naast een regelmatige wetenschappelijke actualisering van de richtlijn, kunnen leiden tot aanpassing van de richtlijn op basis van implementatiebevorderende overwegingen.

**Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

**Herziening**

Jaarlijks bepaalt de houder van de richtlijn of deze nog actueel is. Zo nodig wordt de werkgroep bijeengeroepen om de richtlijn te herzien.



## Literatuur

1. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-2.
2. Bommel MJ van, Numans ME, Wit NJ de, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice – a one year database survey. *Postgrad Med J* 2001;77:514-8.
3. Velde van de J, Bakker DH de, Claessens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: Morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL; 1991.
4. Quarero AO, Post MW, Numans ME, Melker RA de, Wit NJ de. 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;45:15-9.
5. GIP signaal Gebruik van Maagmiddelen; 1996-2001. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2002.

## Hoofdstuk 1

# Samenvatting: kernpunten van de richtlijn en stroomdiagram

### 1.1 Uitgangspunten

Maagklachten worden frequent gepresenteerd op het spreekuur van de huisarts, naar schatting met een jaarlijkse incidentie van 30 consulten per 1.000 patiënten. Bij het merendeel van de patiënten hebben deze klachten een functionele achtergrond; naar schatting is er bij 5% sprake van ulcuslijden en bij 20-30% van refluxziekte; een maligniteit van maag of slokdarm is een zeldzame oorzaak van maagklachten (< 1%). Voor de meeste patiënten die voor het eerst met maagklachten op het spreekuur van de huisarts komen, is de prognose gunstig: na een jaar is bijna driekwart van hen klachtenvrij. Slechts een minderheid van de patiënten (< 5%) wordt verwezen naar een specialist; de overgrote meerderheid wordt door de huisarts zelf behandeld. Afhankelijk van aard, ernst en duur van de klachten vindt uiteindelijk bij 10 tot 25% van de patiënten endoscopisch onderzoek plaats.

*Uitgangspunt* voor het beleid bij maagklachten is het doen verdwijnen van klachten bij een efficiënt gebruik van diagnostische en therapeutische voorzieningen. Voor een doelmatig beleid zijn consistente beleidsrichtlijnen noodzakelijk, die zowel de eerste als de tweede lijn bestrijken.

De *verwachtingen van de patiënt (hoofdstuk 4)* met maagklachten zijn dat deze een duidelijke verklaring voor de klachten krijgt, ook als daarvoor een verwijzing of verder onderzoek noodzakelijk is. Naast een adequate behandeling verwacht de patiënt bovendien begrijpelijke voorlichting over de factoren die aan het ontstaan van de klachten bijdragen.

In de CBO/NHG-Multidisciplinaire Richtlijn Maagklachten is aan dit beleid vorm gegeven op een wijze die aansluit bij het traject dat de patiënt met maagklachten in de eerste en de tweede lijn doorloopt. Gedetailleerde invulling van het beleid is zo veel mogelijk gebaseerd op de resultaten van gepubliceerd onderzoek en waar nodig aangevuld met de kennis en ervaring binnen de werkgroep.

### 1.2 Het beleid in grote lijnen

#### 1.2.1 De patiënt met alarmsymptomen

Bij iedere patiënt met maagklachten dient in eerste instantie te worden nagegaan of er een reden is voor het *direct aanvragen van endoscopisch onderzoek* (directe endoscopie, *hoofdstuk 5*). Daartoe zijn vooral symptomen die wijzen op acuut bloedverlies (te weten haematemesis en melaena) van belang. Hoewel de diagnostische waarde van klassieke alarmsymptomen, zoals

passageklachten, gewichtsverlies en anemie (in combinatie met maagklachten), voor het opsporen dan wel uitsluiten van een maligniteit beperkt blijkt, vormen ze naar het oordeel van de werkgroep toch reden om direct endoscopisch onderzoek aan te vragen. Een maligniteit van maag of slokdarm doet zich vooral voor bij patiënten ouder dan 50 jaar. Toch is er geen reden om met het oog op het opsporen ervan een strikte leeftijdsgrens te hanteren bij het aanvragen van endoscopie. Praktisch alle patiënten met een maligniteit in het bovenste deel van de tractus digestivus presenteren zich met alarmsymptomen, en ongericht screenend onderzoek blijkt onvoldoende effectief.

### 1.2.2 De patiënt met kort bestaande klachten

Klachtenpresentatie en patiëntkenmerken (*hoofdstuk 6*) blijken het bestaan van ulcus- of refluxziekte weliswaar meer of minder waarschijnlijk te kunnen maken, het blijkt niet mogelijk om hiermee met voldoende zekerheid een diagnose te stellen. Daarvoor zou nadere diagnostiek nodig zijn, maar aangezien het merendeel van de klachten spontaan verdwijnt, is dat meestal niet nodig. Bestaat er geen indicatie voor het direct aanvragen van endoscopie, dan hoeft voorsnog geen verder onderzoek plaats te vinden en valt de patiënt in de groep ‘niet-nader-onderzochte maagklachten’ (*hoofdstuk 7*). Naar schatting is er bij een kwart tot een derde van deze groep patiënten sprake van ulcus- dan wel refluxziekte. De meeste van de overige patiënten hebben functionele klachten; bij velen van hen spelen psychische factoren een rol.

Bij een eerste presentatie van maagklachten krijgt de patiënt uitleg, adviezen met betrekking tot leefstijl en – indien gewenst – medicamenteuze behandeling. Aangezien de meerwaarde van protonpompremmers voor deze heterogene groep patiënten niet is aangetoond, adviseert de werkgroep een kortdurende behandeling met een antacidum (voor zover de patiënt deze nog niet zelf heeft gebruikt) of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist.

Minder dan een derde van de patiënten komt na een eerste bezoek terug, omdat het initiële beleid onvoldoende effect heeft gehad of omdat de klachten recidiveren. Bij deze patiënten kan op grond van presentatie en achtergrond besloten worden tot continueren van het expectatieve beleid, een alternatieve medicamenteuze behandeling (de patiënt blijft dan ‘niet-nader-onderzocht’) of nadere diagnostiek.

Er is met het oog op de prognose en de mogelijke oorzaak van de maagklachten ook in dit geval nog geen reden voor een snelle diagnostische interventie. Hoe langer echter de klachten bestaan of hoe frequenter ze recidiveren, des te groter wordt de noodzaak en vaak ook de wens van de patiënt om een aandoening aan te tonen dan wel uit te sluiten.

### 1.2.3 De patiënt met aanhoudende of terugkerende klachten

Besluit de huisarts bij een patiënt met *recidiverende of persisterende maagklachten* tot vervolgbeleid, dan zijn hiervoor naar de huidige inzichten drie opties (*hoofdstuk 8*):

- *H. pylori*-diagnostiek;
- proefbehandeling met een protonpompremmer;
- oesofagogastroduodenoscopie.

De keuze voor één van de opties dient te worden gemaakt aan de hand van het profiel van de individuele patiënt. Op grond van de beschikbare onderzoeksresultaten kunnen geen scherpe indicaties voor de verschillende opties worden aangegeven; er kunnen wel patiëntengroepen worden afgebakend die naar verwachting meer of minder van elk van de genoemde interventies zullen profiteren. Bij falen van één optie, kan slechts een relatieve voorkeur voor een volgende optie worden aangegeven.

#### *H. pylori*-diagnostiek (*hoofdstuk 9*)

Diagnostiek naar *H. pylori* kan in de eerste lijn het best plaatsvinden door middel van een serologische ELISA-test, een <sup>13</sup>C-ureumademtest dan wel een – in het laboratorium uitgevoerde – fecestest. Het gebruik van zowel de ademtest als de fecestest stuit echter op veel plaatsen nog op logistieke bezwaren. De in de spreekkamer uit te voeren vingerprik-sneltests zijn onvoldoende betrouwbaar. Een negatieve test sluit een ulcus duodeni nagenoeg uit en verkleint de kans op een ulcus ventriculi aanzienlijk. Een positief testresultaat geeft geen zekerheid over de exacte aard van de aandoening (anders dan dat de patiënt besmet is met *H. pylori*), en eradicatie leidt niet steeds tot klachtenreductie. Toch blijkt eradicatie bij met *H. pylori* geïnfecteerde patiënten effectiever dan behandeling met een protonpompremmer en wordt daarom aanbevolen.

De behandeling bestaat uit twee antibiotica gecombineerd met een protonpompremmer, gedurende een week (de zogenaamde triple-therapie). Gezien het resistentiepatroon in Nederland is de combinatie van amoxicilline en claritromycine daarbij eerste keuze. Hoewel het aanbeveling zou verdienen dat eradicatie ook wordt bevestigd, is dat op dit moment niet overal uitvoerbaar, omdat hiervoor alleen de beperkt beschikbare ademtest in aanmerking komt.

*H. pylori*-diagnostiek, gevolgd door eradicatiebehandeling van patiënten met een positieve testuitslag is vooral effectief bij (ten minste twee maanden) persisterende of frequent recidiverende maagklachten, anders dan typische refluxklachten, en eveneens bij patiënten met in de voorgeschiedenis een peptisch ulcus. *H. pylori*-diagnostiek kan in tweede instantie worden overwogen als een proefbehandeling met protonpompremmers niet succesvol is of bij patiënten met een niet-afwijkende endoscopie; deze optie lijkt in dit geval, met het oog op klachtenreductie, echter minder kansrijk.

#### *Proefbehandeling met een protonpompremmer* (*hoofdstuk 10*)

De proefbehandeling bestaat uit een protonpompremmer in een standaarddosering, gedurende twee tot vier weken. Hierbij wordt nadrukkelijk aangetekend dat dit een therapeutische en geen diagnostische interventie is. Een succesvolle behandeling maakt refluxziekte weliswaar waarschijnlijker, maar is hiervoor niet bewijzend.

Voor de vervolgbehandeling zijn protonpompremmers effectiever dan zowel antacida als H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Bij een recidief van de klachten kan de behandeling worden herhaald, waarbij de dosering en duur bepaald worden door die van de eerste succesvolle behandeling.

Er zijn geen overtuigende argumenten om bij adequate klachtenreductie met protonpompremmers endoscopisch onderzoek aan te bevelen.

Een proefbehandeling met een protonpompremmer is vooral aangewezen bij patiënten met langer (ten minste twee maanden) persisterende dan wel frequent recidiverende typische refluxklachten (overwegend zuurbranden of oprispingen), die onvoldoende reageren op H<sub>2</sub>-receptorantagonisten.

Het geven van een proefbehandeling kan in tweede instantie ook bij *H. pylori*-negatieve patiënten en patiënten met een normale endoscopische uitslag worden overwogen.

### Oesofagogastroduodenoscopie (hoofdstuk 11)

Indien bij endoscopie een ulcus ventriculi wordt aangetroffen (bevestigd met PA om een maligniteit uit te sluiten), dient een invasieve test op *H. pylori* plaats te vinden. In geval van een ulcus duodeni wordt deze test alleen aanbevolen bij NSAID-gebruik of wanneer de prevalentie van *H. pylori*-negatieve ulcera (in de toekomst) tot boven 10% zou stijgen. Alle *H. pylori*-geïnfecteerde ulcera duodeni worden behandeld met eradicatietherapie zonder vervolgbehandeling; bij *H. pylori*-geïnfecteerde ulcera ventriculi wordt na eradicatie drie weken doorbehandeld met een protonpompremmer. Bij het ulcus ventriculi dient tevens genezing na zes weken endoscopisch te worden gecontroleerd; het niet-gecompliceerde ulcus duodeni behoeft geen endoscopische controle. Bij *H. pylori*-negatieve ulcera heeft een behandeling met een protonpompremmer gedurende vier tot zes weken de voorkeur.

Wordt oesofagitis vastgesteld, dan is behandeling met een protonpompremmer geïndiceerd, in eerste instantie in een standaarddosering gedurende minimaal acht weken. Wordt hiermee onvoldoende klachtenreductie bereikt, dan is vervolgbehandeling met dubbele dosering aangewezen.

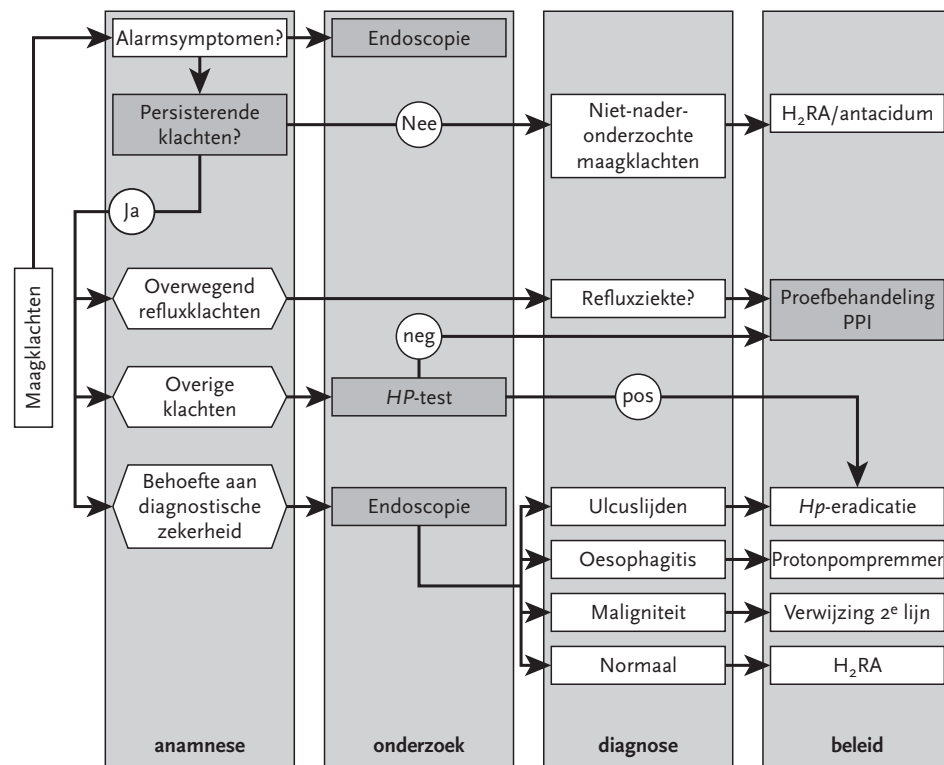
Alleen bij patiënten met ernstige vormen van oesofagitis (Savary-Miller-classificatie graad III-IV, globaal overeenkomend met Los Angeles-classificatie graad C-D) is in verband met de hoge kans op recidief na het verdwijnen van de klachten onderhoudsbehandeling geïndiceerd. In alle andere gevallen kan worden volstaan met initiële behandeling. In geval van frequent of snel recidiveren kan worden overgegaan tot intermitterend gebruik dan wel 'gebruik naar behoefte' van een protonpompremmer in een standaarddosering. Het verdient aanbeveling chronisch continu gebruik regelmatig te heroverwegen. Chronisch gebruik van protonpompremmers bij een *H. pylori*-infectie leidt weliswaar tot slijmvliesverandering in de maagwand, maar een overgang naar maligne onttaarding is onvoldoende gedocumenteerd. Er zijn valide overwegingen om bij chronisch gebruik van een protonpompremmer *H. pylori*-diagnostiek (zo nodig gevolgd door eradicatie) te verrichten, maar deze overwegingen zijn thans niet dermate solide dat dit dwingend moet worden voorgeschreven.

De wetenschappelijke onderbouwing van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxziekte (stoppen met roken, afvallen, dieetaanpassing, aanpassen slaaphouding) is in het algemeen matig. Niettemin lijken houdingsadviezen gerechtvaardigd. Overigens zijn deze adviezen ook vanuit een algemeen gezondheidsbevorderend oogpunt zinvol.

Indien een normaal endoscopisch beeld wordt gezien, is er per definitie sprake van functionele maagklachten, tenzij er sprake is van refluxziekte zonder mucosale afwijkingen (oesofagitis). In de etiologie van *functionele maagklachten* spelen motiliteitsstoornissen, psychische factoren en veranderingen in het voedingspatroon een rol.

De resultaten van medicamenteuze behandeling zijn vaak teleurstellend en worden vooral bepaald door het placebo-effect. Wat betreft de zuurremming is de superioriteit van protonpompremmers boven H<sub>2</sub>-receptorantagonist bij functionele klachten (zonder aanwijzingen voor refluxziekte) niet aangetoond en hebben de laatste (op grond van andere overwegingen) de voorkeur. Van antidepressiva en *H. pylori*-eradicatie kan soms enig additioneel effect worden verwacht. De effectiviteit van psychologische interventies alsmede van andere niet-medicamenteuze interventies is vooralsnog onduidelijk.

Oesofagogastroduodenoscopie is primair aangewezen wanneer er een sterke behoefte aan diagnostische zekerheid bij arts of patiënt bestaat, maar kan ook worden overwogen na falen van eerder genoemde opties of als vermoeden van misclassificatie bestaat.



Figuur 1 Beleid bij maagklachten

### 1.3 Implementatie (hoofdstuk 12)

Ten slotte heeft de werkgroep gekeken naar factoren die de implementatie van richtlijnen op het gebied van maagklachten beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat ondersteuning van de introductie door middel van nascholing of begeleiding de compliantie bevordert. De werkgroep wijst op een aantal knelpunten die de naleving van de richtlijn zouden kunnen bemoeilijken. Deze betreffen vooral:

- de beschikbaarheid en vergoeding van *H. pylori*-diagnostiek (vooral de <sup>13</sup>C-ureumademtest en de fecestest);
- onduidelijke verantwoordelijkheden rond het vervolgbeleid na endoscopie;
- beïnvloeding van de behandelend arts om van het in de richtlijn voorgestelde beleid af te wijken, bijvoorbeeld door de patiënt of door afwijkende regionale richtlijnen.

Optimale implementatie vraagt het wegnemen van deze factoren, een brede introductie met goede voorlichting en evaluatie van de richtlijn.

## Hoofdstuk 2

# Overzicht van bestaande richtlijnen

Er zijn op het gebied van maagklachten de laatste jaren veel richtlijnen verschenen, zowel nationaal als internationaal. Dat is enerzijds tekenend voor het belang dat aan het proces van richtlijnontwikkeling wordt toegekend, anderzijds is het ook een uiting van het maatschappelijk, medisch en wetenschappelijk belang dat aan maagklachten wordt toegekend.

Genoemde richtlijnen kennen vaak een ander uitgangspunt of bestrijken een verschillend domein. Zo zijn er specifieke richtlijnen voor de behandeling van maagklachten in de eerste lijn, voor de behandeling van *H. pylori*-infectie en refluxziekte en richtlijnen met betrekking tot de plaats van protonpompremmers in het beleid bij maagklachten.

Op het gebied van de *H. pylori* is er de laatste tien jaar een scala van richtlijnen verschenen. De meest prestigieuze zijn die van de Amerikaanse National Institutes of Health en die van de Europese Helicobacter Study Group.<sup>1,2</sup> Deze laatste zijn weergegeven in de in 2001 geactualiseerde Maastricht-richtlijnen, waar in een consensusbijeenkomst het beleid bij *H. pylori*-infectie is vastgelegd. Kernpunten in die richtlijn zijn de keuze voor een ‘test and treat’-beleid (het verrichten van een diagnostische *H. pylori*-test, indien positief gevolgd door eradicationbehandeling) bij jonge patiënten met maagklachten zonder alarmsignalen, een keuze voor behandeling bij zowel peptisch ulcuslijden als functionele maagklachten en, vanuit het oogpunt van preventie van resistentieontwikkeling, de noodzaak tot het controleren van eradicationssucces. Hoewel de bewijsvoering voor de noodzaak tot eradication bij chronisch gebruik van protonpompremmers niet eensluidend is, adviseert de richtlijn – mede gezien de mogelijke rol van *H. pylori* als carcinogeen – altijd te eradiceren.

De specifiek op de eerste lijn gerichte richtlijn van de European Primary Care Society for Gastroenterology onderschrijft het belang van *H. pylori*-eradication bij ulcusziekte, maar beperkt de indicatie voor een ‘test and treat’-beleid tot patiënten met recidiverende maagklachten.<sup>3</sup> Voor de eerste lijn wordt geen noodzaak tot controle op eradication gezien.

In veel internationale richtlijnen op het gebied van maagklachten hebben *H. pylori*-gerelateerde beleidsstappen een centrale plaats gekregen naast of zelfs in plaats van empirische behandelopties of primaire endoscopische diagnostiek. De achtergrond daarvan is de kosteneffectiviteit in het licht van de doelgroep (hoge *H. pylori*- en ulcusprevalentie) of het gezondheidssysteem (wachlijsten voor oesofagogastroduodenoscopie, hoge kosten). Zo bepleiten veel Angelsaksische richtlijnen (de SIGN-richtlijn in Schotland, de BSG-richtlijn in het Verenigd Koninkrijk en de Canadese richtlijn) primair een ‘test and treat’-benadering van maagklachten bij patiënten die jonger zijn dan 45, 50 of 55 jaar.<sup>4-6</sup>

In een ‘technical review’ van de American Gastroenterology Association wordt het belang van een geïndividualiseerd beleid bij maagklachten benadrukt, waarbij er zowel voor endoscopie, *H. pylori*-diagnostiek als voor empirische behandeling aparte patiëntengroepen worden aangegeven waarbij een van deze opties de voorkeur verdient.<sup>7</sup> De richtlijnen van de British

Society for Gastroenterology alsmede de officiële richtlijn van de American Gastroenterology Association pleit voor primaire endoscopie bij patiënten ouder dan 45 jaar en een beleid dat is gecentreerd rond *H. pylori*-diagnostiek bij jongere patiënten.<sup>4,7</sup> De richtlijnen van de Canadian Medical Association bepleiten primaire endoscopie bij patiënten ouder dan 50 jaar, stoppen van NSAID's bij patiënten met maagklachten, empirische behandeling van patiënten met mogelijk refluxziekte en een *H. pylori*-gericht beleid bij de overige patiënten met maagklachten.<sup>6</sup>

Het National Institute of Clinical Excellence heeft een richtlijn toegespitst op het gebruik van protonpompremmers uitgegeven.<sup>8</sup> In deze richtlijn wordt gepleit voor selectief gebruik van deze middelen. Bij lichte vormen van refluxziekte, alsmede bij functionele maagklachten kan met antacida of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten worden volstaan. Chronisch gebruik van protonpompremmers zou zo veel mogelijk beperkt dienen te worden tot patiënten met matige of ernstige refluxziekte. Daarbij dient naar een laagste effectieve dosis te worden gestreefd.

Het optimale beleid bij refluxziekte werd recentelijk geformuleerd door een speciale werkgroep van de American Gastroenterology Association.<sup>9</sup> Daarbij werd allereerst gewezen op het feit dat naar schatting 60-70% van de patiënten met refluxziekte, vooral de patiënten met kortdurende klachtenepisodes, symptomenvrij wordt met eenvoudige 'over the counter'-medicatie. In geval van persisterende symptomen zijn protonpompremmers het effectiefst. Directe endoscopie wordt gereserveerd voor patiënten met alarmerende symptomen en voor patiënten die onvoldoende reageren op protonpompremmers in standaard- of hoge dosering. Er wordt tevens op gewezen dat het risico op adenocarcinoom bij Barrett-oesofagitis laag is en dat tot dusverre van geen follow-upstrategie bij deze aandoening is aangetoond dat het de overleving of kwaliteit van leven verbetert.

In Nederland is een aantal belangrijke documenten op het gebied van maagklachten verschenen. In een advies van de Gezondheidsraad wordt een onderscheid gemaakt in drie groepen patiënten met maagklachten: die met alarmsignalen, met refluxklachten en de overige groep.<sup>10</sup> Bij recidiverende of niet-reagerende klachten wordt nader endoscopisch onderzoek geadviseerd, waarbij wordt aangetekend dat een 'test and scope'-benadering (alleen scopiëren van de *H. pylori*-geïnfecteerde patiënten) kosteneffectief is. Wat betreft de therapie stelt de commissie een 'step-up'-beleid voor, ook bij refluxklachten. Ze wijst op de beperkte effectiviteit van medicatie bij functionele klachten en pleit voor heroverweging van de indicatie voor chronisch gebruik van maagmiddelen. Bij onduidelijke achtergrond kan dit worden gestopt en bij een recidiverend ulcuslijden vervangen door *H. pylori*-behandeling.

De NHG-Standaard 'Maagklachten' richt zich op het beleid bij maagklachten in de eerste lijn.<sup>11</sup> Uitgangspunten zijn vooral het belang van prognostische factoren, de beperkte plaats van endoscopie en het belang van controle en vervolgen van de patiënt. Kernpunten uit die richtlijn (in 2003 herzien) zijn het belang van anamnese en risico-inschatting, diagnostische en therapeutische terughoudendheid bij kortbestaande klachten, gerichte keuze uit drie beleidsopties (endoscopie, *Helicobacter*-testen of PPI behandeling) bij persisterende klachten en beperking van chronisch medicatiegebruik.

Ten slotte geeft het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse apothekers (WINAp) richtlijnen voor het leveren van farmaceutische zorg aan maagpatiënten: voorlichting over het juiste gebruik, geneesmiddeleninteracties en andere zaken komen hierbij aan bod.<sup>12</sup>

## Literatuur

1. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-9.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
3. European Society for Primary Care Gastroenterology. The management of *H. pylori* in primary care. Family Practice 2000;17(Suppl 2).
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Helicobacter pylori* eradication therapy in dyspeptic disease. Edingburgh: SIGN; 1996.
5. British Society of Gastroenterology (BSG). Dyspepsia Management Guidelines. Londen: BSG; 1996.
6. Canadian Medical Association. An evidence based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. CMAJ 2000;162(Suppl 12).
7. American Gastroenterology Association medical position statement and technical review. Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 1998;114:579-95.
8. Guidance on the use of protonpump inhibitors in the treatment of dyspepsia. London: National Institute for clinical excellence; 2000.
9. Peterson WL (ed). Improving the management of GERD; evidence based strategies. Richmond: American Gastroenterology Association; 2002.
10. Gezondheidsraad. Maagklachten. Publicatienr. 2000/26. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
11. Numans ME, de Wit NJ, Dirven JAM, Hurenkamp GJB, Meijer ZCM, Muris JWM, van der Laan JR, van Balen JAM.. NHG-Standaard Maagklachten (tweede herziening). Huisarts Wet 2003;46(12):690-700.
12. Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp). Standaard Maagklachten. Den Haag: WINAp; 2000.

## Hoofdstuk 3

# Uitgangsvragen

### **Patiëntenverwachtingen (hoofdstuk 4)**

1. Wat is de verwachting van de patiënt met maagklachten ten aanzien van het diagnostisch en/of therapeutisch beleid van de huisarts en van de specialist?

### **Indicaties voor het direct aanvragen van endoscopie (hoofdstuk 5)**

2. Wat is de voorspellende waarde van alarmsymptomen voor maligniteiten in de slokdarm of de maag?
3. Kan een duidelijk afkappunt worden gekozen voor leeftijd in relatie tot alarmsignalen voor het beleid met betrekking tot het direct aanvragen van endoscopie?

### **Selectie van specifieke aandoeningen onder patiënten met maagklachten (hoofdstuk 6)**

4. Wat is de prevalentie van ulcus duodeni, ulcus ventriculi en gastro-oesofageale refluxziekte in Nederland?
5. Wat is de voorspellende waarde van patiëntkenmerken en klachtenpresentatie voor de specifieke aandoeningen 'ulcuslijden', 'refluxziekte' en 'functionele maagklachten'?

### **Niet-nader-onderzochte maagklachten (hoofdstuk 7)**

6. Wat is de etiologie van niet-nader-onderzochte maagklachten?
7. Wat is de prognose van patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten wat betreft klachten en kwaliteit van leven?
8. Wat is de waarde van aanvullende diagnostiek bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten in termen van: (a) het vinden van een verklaring voor de klacht, (b) verbetering van kwaliteit van leven, (c) vermindering van medicatiegebruik?
9. Wat is bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten de therapeutische effectiviteit van: (a) zuurremming, (b) prokinetica en (c) niet-medicamenteuze interventies?

### **Vervolgbeleid bij persisterende of recidiverende maagklachten (hoofdstuk 8)**

10. Bij welke patiëntengroepen met persisterende of recidiverende maagklachten is elk van de volgende strategieën het effectiefst: *H. pylori*-diagnostiek, proefbehandeling met protonpompremmers, oesofagogastroduodenoscopie?



### **Helicobacter pylori-diagnostiek en -behandeling (hoofdstuk 9)**

11. Wat is de efficiëntste diagnostische methode om *H. pylori*-infectie vast te stellen?
12. Welk behandelingschema voor de eradicatie van *H. pylori* verdient de voorkeur?
13. Is na behandeling van *H. pylori*-infectie bevestiging van geslaagde eradicatie geïndiceerd?
14. Is na geslaagde eradicatie van *H. pylori* bij een actief ulcus nabehandeling met zuurremming geïndiceerd? Zo ja, hoe lang?
15. Wat is het vervolgbeleid na een *H. pylori*-test met (a) een positieve uitslag, (b) een negatieve uitslag?

### **Proefbehandeling met protonpompremmers (hoofdstuk 10)**

16. Wat is de validiteit van een proefbehandeling met sterke zuurremming voor de diagnose refluxziekte?
17. Wat is de effectiefste initiële medicamenteuze benadering voor gastro-oesofageale refluxziekte?
18. Ten aanzien van de langetermijnbehandeling van patiënten met refluxziekte: (a) welke patiënten komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling, (b) met welk medicament en in welke dosering, (c) is er indicatie voor *H. pylori*-behandeling in geval van onderhoudsbehandeling met protonpompremmers?
19. Wat zijn efficiënte interventies om langdurig continu gebruik van zuurremmende medicatie op grond van niet-rationele indicaties te beëindigen?
20. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxziekte?
21. Wat is het vervolgbeleid bij onvoldoende respons op een proefbehandeling met protonpompremmers?

### **Oesofagogastroduodenoscopie (hoofdstuk 11)**

22. Wat is het beleid bij endoscopisch vastgestelde aandoening: (a) ulcusziekte en (b) oesofagitis?
23. Wat is het vervolgbeleid bij functionele maagklachten: (a) welke etiologische factoren spelen een rol; (b) wat is de prognose, (c) wat is de klinische effectiviteit van farmacotherapie: zuurremming, prokinetica, *H. pylori*-eradicatie en psychotrope medicatie?
24. Wat is de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies bij (a) ulcusziekte en (b) functionele maagklachten?

### **Implementatie van de richtlijn (hoofdstuk 12)**

25. Welke aanbevelingen kunnen er worden gedaan om de implementatie van deze richtlijn te bevorderen?
26. Wat zijn de knelpunten tussen eerste en tweede echelon bij de zorg aan patiënten met maagklachten?

## Hoofdstuk 4

# Patiëntenverwachtingen

### **Vraag 1. Wat is de verwachting van de patiënt met maagklachten ten aanzien van het diagnostisch en/of therapeutisch beleid van de huisarts en van de specialist?**

#### **Achtergrond**

De mate waarin de arts op de hoogte is van, en dus rekening kan houden met de verwachtingen van de patiënt met maagklachten ten aanzien van het diagnostisch en therapeutisch beleid van de arts, is in belangrijke mate van invloed op de tevredenheid van de patiënt met het ingezette beleid.

#### **Wetenschappelijke onderbouwing**

Gericht zoeken naar literatuur leverde nauwelijks resultaten op. Soms komt het onderwerp zijdelings ter sprake in artikelen over verwante onderwerpen. Wel zijn er twee studies over patiëntenverwachtingen beschikbaar.

In 2000 is een enquête uitgevoerd onder 800 patiënten ouder dan 18 jaar, van 11 verschillende huisartsen, die allemaal op dat moment een voorschrift hadden voor een maagmiddel.<sup>1</sup> Er waren 518 respondenten. 70% van hen gebruikte meer dan een jaar maagmiddelen. Aan de patiënten die maximaal een jaar geleden de huisarts hadden bezocht (n = 361), werd een zevental vragen gesteld over de verwachtingen voorafgaand aan het laatste bezoek aan de huisarts. 47% van hen had in het verleden een gastroscopie gehad. De volgende verwachtingen bleken een belangrijke rol te spelen: (a) de patiënt hoopt nieuwe, betere of sterkere geneesmiddelen voorgeschreven te krijgen die de klachten laten verdwijnen; (b) de patiënt wil dat er onderzoek gedaan wordt om de oorzaak van de klachten aan te tonen; (c) de patiënt wil weten wat er aan de hand is zodat hij of zij er zelf iets aan kan doen; (d) de patiënt wil gerustgesteld worden omdat hij of zij bang is dat er iets ernstigs aan de hand is.

In een focusgroepverslag wordt beschreven wat de percepties, kennis en angsten zijn van patiënten met vage maagklachten en wat hun verwachtingen zijn ten aanzien van de geboden zorg.<sup>2</sup> Hieruit komen de volgende punten aan de orde wat betreft de verwachtingen van de patiënt richting huisarts. De huisarts moet op zoek gaan naar de oorzaak van de klachten en niet alleen medicijnen voorschrijven; hij moet aandacht hebben voor de patiënt als individu, voldoende tijd nemen voor het consult, uitleg en informatie geven over de klachten, medicijnen en onderzoeken. Daarnaast moet de arts de angsten van de patiënt serieus nemen en het tijdig aangeven wanneer zijn deskundigheid niet toereikend is en de patiënt dan doorsturen naar



een specialist. Hierbij is aandacht voor de psychische component van maagklachten voor de patiënt belangrijk, zonder dat de patiënt de indruk krijgt dat het ‘tussen de oren zit’. Recentelijk werd een onderzoek gepubliceerd over de tevredenheid van chronische gebruikers van maagzuurremmers.<sup>3</sup> De reden voor het gebruik was meestal zuurbranden. De gebruikers hebben veel vertrouwen in de medicatie en ervaren die als effectief. De therapietrouw blijkt groot en de bereidheid te stoppen met de medicatie klein.

### Conclusies

Niveau 3	De patiënt verwacht van de arts dat deze op zoek gaat naar de oorzaak van de klachten en niet alleen medicijnen voorschrijft om de symptomen te bestrijden. Belangrijk hierbij zijn: aandacht en voldoende tijd voor de patiënt als individu met zijn eigen karakteristieke klachten en factoren die daar invloed op kunnen hebben, waarbij ook psychische aspecten betrokken moeten worden. <i>C Krol<sup>1</sup>, Bonten<sup>2</sup></i>
Niveau 3	De patiënt verwacht duidelijke en begrijpelijke informatie te krijgen van de arts over alle aspecten van de behandeling. De arts dient zich hierbij drempelverlagend op te stellen. <i>C Krol<sup>1</sup>, Bonten<sup>2</sup></i>
Niveau 3	Chronische gebruikers van maagzuurremmers zijn tevreden over het effect van de behandeling. <i>C Huiges<sup>3</sup></i>

### Overige overwegingen

Beide onderzoeken geven een beperkte kijk op de verwachtingen van de patiënt. Hoewel er meer en grootschaliger onderzoek nodig is, zijn er aanwijzingen dat de conclusies uit de genoemde onderzoeken ten aanzien van de verwachtingen van de patiënt te rechtvaardigen zijn. Duidelijk is echter, dat de gerapporteerde studies een selecte groep patiënten met maagklachten betreft; zo werd bij het eerste onderzoek bij de helft van de patiënten reeds aanvullende diagnostiek verricht. Zij hadden al langdurig klachten. Het is waarschijnlijk dat er bij patiënten met kortdurende klachten minder behoefte bestaat aan een duidelijke verklaring voor de klachten.

### Aanbeveling

De arts moet een belangrijke rol spelen bij het informeren en het vergroten van de kennis van de patiënt. De arts dient de behandeling af te stemmen op de individuele patiënt. In dat kader is ook aandacht voor niet-medicamenteuze therapie noodzakelijk. Eventuele te hoog gespannen verwachtingen ten aanzien van de therapie moeten door de arts worden bijgesteld om ontevredenheid over de behandeling zo veel mogelijk te vermijden.

### Literatuur

1. Krol N, Muris J, Schattenberg G, Grol R, Wensing M. Use of prescribed and non-prescribed drugs for dyspepsia. Nijmegen: WOK; 2002.
2. Bonten E. Vage maagklachten, een onderzoek naar percepties, kennis en angsten van patiënten en hun verwachtingen ten aanzien van de geboden zorg. Maastricht: Universiteit Maastricht/Faculteit Gezondheidswetenschappen; 2002.
3. Huiges A, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Slikken of stoppen. Maagzuurremmers tussen vraag en aanbod. Medisch Contact 2003;58:797-9.

## Hoofdstuk 5

# Indicaties voor het direct aanvragen van endoscopie

### Vraag 2. Wat is de voorspellende waarde van alarmsymptomen voor maligniteiten in de slokdarm of de maag?

#### Achtergrond

Alarmsymptomen zijn klachten die reden zijn voor het op korte termijn (laten) verrichten van oesofagogastroduodenoscopie (directe endoscopie), omdat er een gerede kans is dat een ernstige afwijking aan de klachten ten grondslag ligt. Ernstige afwijkingen zijn slokdarm- en maagmaligniteiten, maar ook gecompliceerd ulcuslijden en refluxoesofagitis met stenosevorming.

Haematemesis en/of melaena zijn altijd een reden voor het doen van een endoscopie. Beide kunnen voorkomen zonder (voorafgaande) klachten van reflux of dyspepsie. Als specifieke alarmsymptomen worden beschouwd: passagestoornissen, vermagering en heftig braken. Ook kort bestaande refluxklachten of dyspeptische klachten kunnen in de totale presentatie van de patiënt worden geduid als alarmsymptomen (bijvoorbeeld pijn in epigastrio en een vol gevoel bij iemand die nooit klachten heeft gehad). Anemie wordt niet gerekend tot de alarmsymptomen, tenzij er ook klachten van dyspepsie of reflux zijn. Thoracale of retrosternale pijn en typische koliekpijnen worden niet gerekend tot de alarmsymptomen die leiden tot endoscopie.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een groot aantal onderzoeken gedaan naar de waarde van de alarmsymptomen.<sup>1-21</sup> Hierin wordt alleen gerapporteerd over de aanwezigheid van alarmsymptomen met betrekking tot een maligniteit. In de in *tabel 2* opgenomen cohortonderzoeken is het aantal patiënten met kanker laag (lage voorafkans). De overige studies betreffen patiëntseries, onder patiënten met reeds vastgestelde maag- of oesophaguscarcinomen. Van deze onderzoeken kan alleen de sensitiviteit van alarmsymptomen worden berekend.

De gemiddelde sensitiviteit voor een alarmsymptoom met betrekking tot de aanwezigheid van kanker is circa 31% met een gemiddelde specificiteit van circa 86%. De gemiddelde positief voorspellende waarde is circa 7% en de negatief voorspellende waarde is circa 99%.

In onderzoeken naar zowel sensitiviteit als specificiteit én combinaties van symptomen had een combinatie van alarmsymptomen geen hoge diagnostische waarde met betrekking tot

het voorspellen van een maligniteit.<sup>2,3,6,10</sup> Dit komt omdat de voorafkans op een maligniteit in deze onderzoeken (evenals in de praktijk) laag is. De afwezigheid van (combinaties van) alarmsymptomen verlaagt de kans op maligniteit iets meer, maar onvoldoende ter uitsluiting. Uit onderzoek naar de sensitiviteit, de specificiteit en de diagnostische waarde van gewichtsverlies, dysfagie en anemie afzonderlijk kan, gezien de lage (meestal niet-statistisch significante) positieve en negatieve likelihoodratio's, worden geconcludeerd dat deze afzonderlijke symptomen de kans op aanwezigheid of afwezigheid van kanker nauwelijks beïnvloeden.<sup>4,5,7,19,20</sup>

## Conclusies

Niveau 2	<p>Op basis van de uitkomsten van cohortstudies voldoen de zogenoemde alarmsymptomen niet aan de criteria voor een goede diagnostische test, voor het aantonen noch uitsluiten van een maag- of slokdarmmaligniteit.</p> <p><i>B Canga<sup>1</sup>, Mellene<sup>2</sup>, Manes<sup>3</sup>, Sung<sup>4</sup>, Numans<sup>5</sup>, Bodger<sup>6</sup>, Adang<sup>7</sup>, Christie<sup>8</sup>, Gillen<sup>9</sup>, Wallace<sup>10</sup>, Sue-Ling<sup>11</sup>, Eckhardt<sup>12</sup>, Houghton<sup>13</sup>, Carter<sup>14</sup>, Ballantyne<sup>15</sup>, Oleagoitia<sup>16</sup>, Moreaux<sup>17</sup>, Gozzetti<sup>18</sup>, Johannessen<sup>19</sup>, Meineche-Schmidt<sup>20</sup>, Pinto<sup>21</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Er kunnen op grond van de literatuur geen uitspraken worden gedaan over de voorspellende waarde van symptomen voor gecompliceerde ulcera of oesofagitis met stenosering.</p> <p><i>C Canga<sup>1</sup>, Mellene<sup>2</sup>, Manes<sup>3</sup>, Sung<sup>4</sup>, Numans<sup>5</sup>, Bodger<sup>6</sup>, Adang<sup>7</sup>, Christie<sup>8</sup>, Gillen<sup>9</sup>, Wallace<sup>10</sup>, Sue-Ling<sup>11</sup>, Eckhardt<sup>12</sup>, Houghton<sup>13</sup>, Carter<sup>14</sup>, Ballantyne<sup>15</sup>, Oleagoitia<sup>16</sup>, Moreaux<sup>17</sup>, Gozzetti<sup>18</sup>, Johannessen<sup>19</sup>, Meineche-Schmidt<sup>20</sup>, Pinto<sup>21</sup></i></p>

## Overige overwegingen

De aanwezigheid van de (combinatie van) genoemde symptomen wordt in de praktijk gezien als indicatie voor het direct aanvragen van endoscopie. Dit hangt samen met het gevoel (zowel bij de arts als de patiënt) dat een ernstige aandoening (zoals kanker) niet gemist mag worden. Daarom wordt ook een beperkte diagnostische bijdrage als nuttig beschouwd. Bovendien kunnen de klachten bij de patiënt tot grote onrust leiden en kan er behoefte bestaan aan diagnostische zekerheid.

## Aanbevelingen

Ondanks de beperkte diagnostische waarde van de symptomen gewichtsverlies, dysfagie en anemie in combinatie met maagklachten, zijn ze reden om direct endoscopisch onderzoek aan te vragen.

## Literatuur

- Canga C, Vakil M. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:600-3.
- Mellene EM, Willoughby CP. Audit of a nurse endoscopist based one stop dyspepsia clinic. *Postgrad Med J* 2002;78:161-4.
- Manes G, Balzano A, Marone P, Lioniello M, Mosca S. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:105-10.
- Sung JY, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications of screening strategies. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;45:454-8.
- Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Melker RA de. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? *Scand J Gastroenterol* 2001;4:437-43.
- Bodger K, Eastwood PG, Mannings SI, Daly MJ, Heatley RV. Dyspepsia workload in urban general practice and implications of the British Society of Gastroenterology Dyspepsia Guidelines (1996). *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:413-20.
- Adang RP, Vismans JF-JFE, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995;42:390-7.
- Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997;41:513-7.
- Gillen B, 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.
- Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, Palesch YY, Libby ED, Jowell PS, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut* 2001;49:29-34.
- Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 1992;33:1318-22.
- Eckhardt VF, Giessler W, Kanzler G, Remmele W, Bernhard G. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. *Gastroenterology* 1990;98:708-14.
- Houghton PWJ, Mortensen NJMcC, Allan A, Williamson RC, Davies JD. Early gastric cancer: the case for long term surveillance. *BMJ* 1985;291:305-8.
- Carter KJ, Schaffer HA, Ritchie WP. Early gastric cancer. *Ann Surg* 1984;199:604-9.
- Ballantyne KC, Morris DL, Jones JA, Gregson RH, Hardcastle JD. Accuracy of identification of early gastric cancer. *Br J Surg* 1987;74:618-9.
- Oleagoitia JM, Echevarria A, Santidrian JI, Ulacia MA, Hernandez-Calvo J. Early gastric cancer. *Br J Surg* 1986;73:804-6.
- Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer. A 25-year surgical experience. *Ann Surg* 1993;217:347-55.
- Gozzetti G, Mattioli S, Gaudio M, D'Errico A, Conci A, Pilotti V, et al. Surgical therapy in 'early gastric cancer'. *Italian J Surg Sciences* 1987;17:225-31.
- Johannessen T, Petersen H, Kleveland PM, Dybdahl JH, Sandvik AK, Brenna E, et al. The predictive value of history in dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:689-97.
- Meineche-Schmidt V, Jørgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:999-1007.
- Pinto E, Roviello F, Stefano A de, Vindigni C. Early gastric cancer: report on 142 patients observed over 13 years. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:12-9.

**Tabel 2.1** Diagnostische waarde van het symptoom gewichtsverlies voor de aanwezigheid van slokdarm- of maagkanker bij patiënten met maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Prevalentie maligniteit (in %)	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voorspellende waarde (in %)	Negatief voorspellende waarde (in %)	Positieve likelihood-ratio	Negatieve likelihood-ratio
<i>cohortstudies</i>								
Sung; <sup>4</sup> 2001	2.627	0,9	13	99	16	99	13,0	0,9
Numans; <sup>7</sup> 2001	835	2,5	67	77	7	99	2,9	0,4
Meineche-Smidt; <sup>20</sup> 2002	670	1,2	38	70	1	99	1,3	0,9
Adang; <sup>7</sup> 1995	2.850	2,5	24	95	12	98	4,8	0,8
Johannessen; <sup>19</sup> 1990	936	1,0	78	74	3	100	3,0	0,3
<i>patiëntenseries</i>								
Canga; <sup>1</sup> 2002	341	100	43					
Christie; <sup>8</sup> 1997	319	100	56					
Gillen; <sup>9</sup> 1999	76	100	62					
Sue-Ling; <sup>11</sup> 1992	46	100	22					
Eckardt; <sup>12</sup> 1990	241	100	36					
Houghton; <sup>13</sup> 1985	48	100	40					
Carter; <sup>14</sup> 1984	31	100	37					
Moreaux; <sup>17</sup> 1993	101	100	4					
Gozzetti; <sup>18</sup> 1987	49	100	27					
Pinto; <sup>21</sup> 1994	142	100	41					

**Tabel 2.2** Diagnostische waarde van het symptoom dysfagie voor de aanwezigheid van slokdarm- of maagkanker bij patiënten met maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Prevalentie maligniteit (in %)	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voorspellende waarde (in %)	Negatief voorspellende waarde (in %)	Positieve likelihood-ratio	Negatieve likelihood-ratio
<i>cohortstudies</i>								
Sung; <sup>4</sup> 2001	2.627	0,9	4	99	3	99	4,0	1,0
Numans; <sup>7</sup> 2001	835	2,5	62	76	6	99	2,6	0,5
Meineche-Smidt; <sup>20</sup> 2002	670	1,2	38	70	1	99	1,3	0,9
Adang; <sup>7</sup> 1995	2.850	2,5	20	94	8	98	3,3	0,9
<i>patiëntenseries</i>								
Canga; <sup>1</sup> 2002	341	100	45					
Christie; <sup>8</sup> 1997	319	100	32					
Gillen; <sup>9</sup> 1999	76	100	24					
Houghton; <sup>13</sup> 1985	48	100	8					

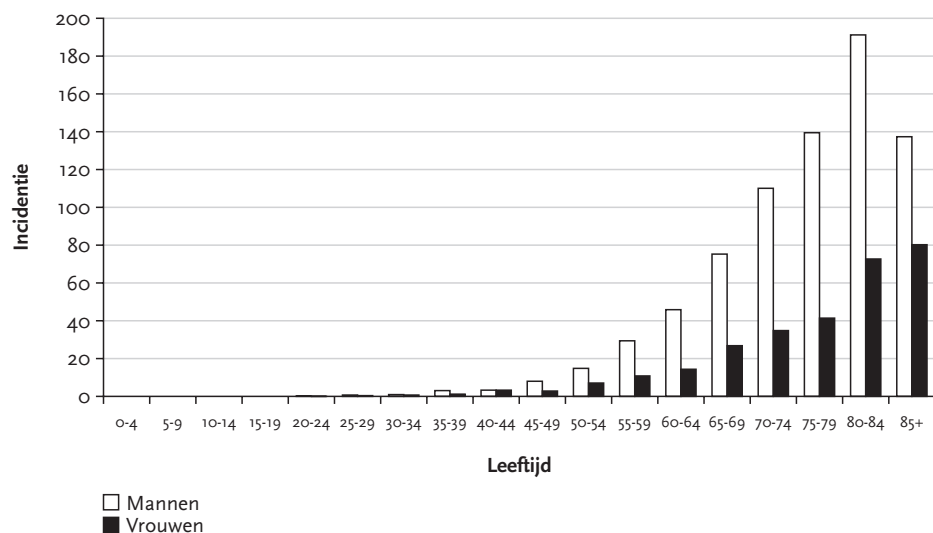
**Tabel 2.3** Diagnostische waarde van het symptoom anemie voor de aanwezigheid van slokdarm- of maagkanker bij patiënten met maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Prevalentie maligniteit (in %)	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voorspellende waarde (in %)	Negatief voorspellende waarde (in %)	Positieve likelihood-ratio	Negatieve likelihood-ratio
<i>cohortstudies</i>								
Sung; <sup>4</sup> 2001	2.627	0,9	4	99	1	99	4,0	1,0
Meineche-Smidt; <sup>20</sup> 2002	670	1,2	38	70	0	99	1,3	0,9
<i>patiëntenseries</i>								
Ballantyne; <sup>15</sup> 1987	20	100	15					
Christie; <sup>8</sup> 1997	319	100	28					
Gillen; <sup>9</sup> 1999	76	100	22					
Moreaux; <sup>17</sup> 1993	101	100	1					

**Vraag 3. Kan een duidelijke leeftijdsgrens worden gekozen in relatie tot alarm-signalen voor het beleid met betrekking tot het direct aanvragen van endoscopie?**

**Achtergrond**

De huisarts moet op grond van de aard van de klacht en van patiëntkenmerken besluiten tot directe endoscopie of een empirische behandeling. Hiervoor is een inschatting nodig van de kans op aanwezigheid van relevante ziekte, met name maligniteit. Leeftijd lijkt een bruikbaar criterium te kunnen zijn. Daarom wordt nagegaan wat in Nederland de leeftijdsverdeling van slokdarm- en maagcarcinomen is en of leeftijd in combinatie met symptomen een duidelijk criterium vormt voor het aanvragen van een endoscopie.



Figuur 3.1 Incidentie (per 100.000) van maagkanker in Nederland in vijfjaars leeftijdsklasse

**Wetenschappelijke onderbouwing**

In een onderzoek bij 341 patiënten met een maligniteit waren 86 patiënten jonger dan 55 jaar; 80 van hen hadden alarmsymptomen.<sup>1</sup> Dit gold voor 95% van de patiënten jonger dan 45 jaar. In een ander onderzoek waren alle patiënten met kanker ouder dan 45 jaar, en bovendien hadden vier van de zes alarmsymptomen.<sup>2</sup> Daartegenover staat dat drie patiënten met maagkanker jonger dan 45 jaar geen alarmsymptomen hadden.<sup>3</sup> Alarmsymptomen werden beschreven bij de meerderheid van patiënten jonger dan 45-55 jaar.<sup>4-6</sup>

Ook volgens Nederlandse gegevens komt kanker voor bij patiënten onder de 45 jaar. Er zijn echter geen Nederlandse gegevens over het voorkomen van klachten of alarmsymptomen bij de jonge groep patiënten.

In een vergelijkende studie werd een scoringssysteem beschreven met als doel onderscheid te maken tussen patiënten met kanker van het bovenste deel van de tractus digestivus en andere aandoeningen.<sup>7</sup> De grootste risicofactoren voor kanker waren leeftijd boven 55 jaar, braken, mannelijk geslacht, roken en voorafgaand ulcus of hiatus hernia. Anorexie en gewichtsverlies leken in dit model geen voorspellende waarde te hebben ondanks hun frequente voorkomen bij patiënten met ernstige aandoeningen. De auteurs geven aan dat de risicofactor 'leeftijd' sterker is dan deze symptomen.

In drie studies waarin de effecten van een 'open access'-endoscopie werden geëvalueerd, werden ook de symptomen van de populatie gerapporteerd. Er waren geen patiënten met kanker die jonger waren dan 40 jaar.<sup>8-10</sup>

In een retrospectief onderzoek werden alle patiënten met een diagnose 'kanker' tussen 1989 en 1993 en jonger dan 55 jaar bestudeerd.<sup>4</sup> Kanker werd gevonden bij vijf patiënten die endoscopie ondergingen, terwijl er geen alarmsymptomen aanwezig waren. De incidentie van een onderliggende maligniteit bij patiënten jonger dan 55 jaar met ongecompliceerde dyspepsie was 1,06 per miljoen totale populatie per jaar.

**Conclusies**

Niveau 1	De incidentie van maag- en slokdarmmaligniteiten neemt toe met de leeftijd.
A	Canga <sup>1</sup> , Manes <sup>2</sup> , Breslin <sup>3</sup> , Gillen <sup>4</sup> , Madsen <sup>5</sup> , Christie <sup>6</sup> , Mann <sup>7</sup> , Adang <sup>8</sup> , Mansi <sup>9</sup> , Schroeder <sup>10</sup>
Niveau 2	Een maligniteit gaat zowel bij jongere als bij oudere personen meestal gepaard met alarmsymptomen.
B	Canga <sup>1</sup> , Manes <sup>2</sup> , Breslin <sup>3</sup> , Gillen <sup>4</sup> , Madsen <sup>5</sup> , Christie <sup>6</sup> , Mann <sup>7</sup> , Adang <sup>8</sup> , Mansi <sup>9</sup> , Schroeder <sup>10</sup>

**Aanbevelingen**

Bij afwezigheid van alarmsymptomen zijn er onvoldoende argumenten om alleen op grond van een hogere leeftijd direct endoscopie aan te vragen.

**Literatuur**

1. Canga C, Vakil N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:600-3.
2. Manes G, Balzano A, Marone P, Lioniello M, Mosca S. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:105-10.

3. Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ, Blustein PK, Meddings J, Lalor E, et al. Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* 2000;46:93-7.
4. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999;94:2329-30.
5. Madsen LG, Bytzer P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 2000;14:713-20.
6. Christie J, Shephard NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997;41:513-7.
7. Mann J, Holdstock G, Harman M, Machin D, Loehry CA. Scoring system to improve cost effectiveness of open access endoscopy. *BMJ* 1983;287:937-40.
8. Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. The diagnostic outcome of upper gastrointestinal endoscopy: are referral source and patient age determining factors? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:329-35.
9. Mansi C, Mela GS, Savarino V, Mele MR, Valle F, Celle G. Open access endoscopy: a large scale analysis of its use in dyspeptic patients. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:149-54.
10. Schroeder P. Upper gastrointestinal endoscopy at a student health centre. *Scand J Prim Health Care* 1990;8:1991-5.

## Hoofdstuk 6

# Selectie van specifieke aandoeningen bij patiënten met maagklachten

### Vraag 4. Wat is de prevalentie van ulcus duodeni, ulcus ventriculi en gastro-oesofageale refluxziekte in Nederland?

#### Achtergrond

Volgens een recente Nederlandse studie is de prevalentie van maagklachten in de eerste lijn 3,4%.<sup>1</sup> In een normpraktijk van 2.350 patiënten heeft een huisarts vier tot vijf keer per week te maken met een patiënt met maagklachten.<sup>2</sup> Van alle patiënten die zich hiermee voor het eerst bij de huisarts melden, is na een jaar driekwart klachtenvrij, onafhankelijk van de interventie.<sup>3</sup> Een minderheid ontwikkelt derhalve een chronisch recidiverend klachtenpatroon,<sup>1</sup> waarvoor uiteindelijk ook aanvullend onderzoek plaatsvindt. Onder de ‘nieuwe’ patiënten bevinden zich ook patiënten met een peptisch ulcus en degenen die het typische hardnekkige klachtenpatroon van gastro-oesofageale refluxziekte zullen gaan vertonen.

De balans tussen tijdige en adequate interventie enerzijds en diagnostisch defaultisme anderzijds behoeft een zo helder mogelijke ondersteuning en dient gestoeld te zijn op epidemiologische gegevens. Uitgangspunt hierbij is dat patiënten binnen een redelijke tijdsspanne optimaal worden behandeld. Naast patiëntkenmerken en klachtenpresentatie is daarvoor basiskennis nodig over de relatieve frequentie van voorkomen van relevante afwijkingen onder patiënten die zich met maagklachten bij de huisarts melden.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

*Ulcus duodeni en ulcus ventriculi.* Internationaal is de prevalentie van peptisch ulcuslijden in de algemene bevolking gemiddeld 5% en in eerste- of tweedelijns populaties met dyspeptische klachten meer dan 10%.<sup>4-16</sup> De prevalentie in Nederland lijkt lager. In een recente studie had 7% van de patiënten die ten minste twee weken maagklachten hadden, een peptisch ulcus.<sup>10</sup> Huisartsenregistratieprojecten laten veel lagere prevalentiecijfers zien, omdat de ‘noemer’ van de epidemiologische breuk hier alle patiënten op het spreekuur betreft en niet alleen de patiënten met maagklachten.<sup>1,2,4</sup> Het ulcus ventriculi komt twee- tot zesmaal minder vaak voor dan het ulcus duodeni, afhankelijk van de onderzochte populatie.<sup>4,17</sup> Beide komen vaker voor bij mannen en op hogere leeftijd, waarbij de prevalentie van het ulcus duodeni bij mannen reeds vanaf de leeftijd van 25 jaar belangrijk toeneemt, terwijl dit bij vrouwen en bij het ulcus ventriculi op hogere leeftijd gebeurt.<sup>4</sup>



*Gastro-oesofageale refluxziekte.* De prevalentie van refluxziekte hangt sterk samen met de gehanteerde referentietest, waarbij de prevalentie afneemt naarmate de referentietest specifiek is. Klachten passend bij reflux, zoals zuurbranden en regurgitatie, komen jaarlijks voor bij meer dan 25% van de algemene bevolking; wekelijks komen dergelijke klachten voor bij minder dan 20% en dagelijks bij circa 10%.<sup>5,19-21</sup> Oesofagitis (slijmvliesbeschadiging in de oesophagus door refluxziekte) komt minder vaak voor: bij ongeveer 10% van de algemene bevolking en bij personen met 'maagklachten' in de eerste en de tweede lijn niet veel meer.<sup>1,4,9</sup> De prevalentie van refluxziekte bij ongeselecteerde patiënten met dyspepsie was 18% in de enige studie waarin een combinatie van endoscopie en 24-uurs-pH-meting als referentietest werd gebruikt.<sup>8</sup>

## Conclusies

Niveau 1	In de Nederlandse huisartspraktijk bedraagt de prevalentie van peptische ulcera bij personen met maagklachten circa 5%. <i>A2 Bommel<sup>1</sup>, Okkes<sup>2</sup>, Quartero<sup>3</sup>, Weijnen<sup>10</sup>, Lisdonk<sup>17</sup></i>
Niveau 2	Een vijfde tot een kwart van de patiënten met maagklachten heeft gastro-oesofageale refluxziekte. <i>B Bommel<sup>1</sup>, Okkes<sup>2</sup>, Heikkinen<sup>8</sup>, Agreus<sup>8</sup></i>

## Overige overwegingen

De prevalentie van met name het *ulcus duodeni* is in Nederland het laatste decennium duidelijk afgenomen.<sup>17</sup> Parallel aan de daling van de infectiegraad van *H. pylori* valt te verwachten dat het relatieve aandeel van *H. pylori*-negatieve peptische ulcera zal toenemen.

De definitie van refluxziekte heeft betrekking op zowel klachten (zoals zuurbranden) als weefselschade (oesofagitis) door gastro-oesofageale reflux. Zuurbranden komt vrijwel niet voor bij personen zonder refluxziekte (het is een specifieke klacht), maar ontbreekt ook nogal eens bij personen met refluxziekte (de sensitiviteit is laag, zie ook vraag 5). De testeigenschappen van klachten waarop de diagnose wordt gesteld, zijn onderzocht in populaties met een grote voorafkans op refluxziekte.<sup>24</sup> Ongeveer de helft van alle patiënten met een afwijkende 24-uurs-pH-meting heeft bij endoscopie tekenen van oesofagitis. Er is derhalve om verschillende redenen in de huisartspraktijk geen goed inzicht in het voorkomen van klinisch relevante refluxziekte.

## Aanbeveling

In de huisartspraktijk moet rekening worden gehouden met het feit dat bij 20-30% van de personen die zich presenteren met maagklachten, een *ulcus*- of refluxziekte wordt gevonden bij aanvullend onderzoek.

## Literatuur

- Bommel MJ van, Numans ME, Wit NJ de, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice—a one year database survey. *Postgrad Med J* 2001;77:514-8.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho; 1998.
- Quartero AO, Numans ME, Post MW, Melker RA de, Wit NJ de. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.
- RIVM. Volksgezondheid Toekomst Verkenning. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom; 1997.
- Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population based study. *N Z Med J* 2000;113:178-81.
- Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Forde OH, Bostad L, Burhol PG. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991;302:749-52.
- Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky De Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:799-805.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:99-104.
- Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Touw-Otten F, Melker RA de. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Fam Pract* 1994;11:382-8.
- Weijnen CF, Numans ME, Wit NJ de, Smout AJ, Moons KG, Verheij TJ, et al. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:71-5.
- Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than *Helicobacter pylori* testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1275-82.
- Crean GP, Holden RJ, Knill-Jones RP, Beattie AD, James WB, Marjoribanks FM, et al. A database on dyspepsia. *Gut* 1994;35:191-202.
- Halter F, Brignoli R. *Helicobacter pylori* and smoking: two additive risk factors for organic dyspepsia. *Yale J Biol Med* 1998;71:91-9.
- Ostensen H, Gudmundsen TE, Burhol PG, Bonnevie O. Seasonal periodicity of peptic ulcer disease. A prospective radiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:1281-4.
- Pelissero A, Sategna-Guidetti C. Epidemiologic aspects of peptic ulcer disease in northern Italy. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:351-6.
- Sung JJ, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, et al. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001;54:454-8.
- Lisdonk E van de (red). Ziekten in de huisartspraktijk. 3e druk. Utrecht: Bunge; 1997.
- Agreus L, Svardudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
- Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995;27:67-70.
- Locke GR 3<sup>rd</sup>, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
- Ruth M, Mansson I, Sandberg N. The prevalence of symptoms suggestive of esophageal disorders. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:73-81.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.



23. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
24. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.

**Tabel 4.1** Prevalentie van peptisch ulcuslijden

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal personen	Populatie	Aandoening	Prevalentie (in %)	Opmerkingen
<i>huisartsenregistratie RIVM;</i> <sup>4</sup> 1997	-	CMR en Transitie-project; Nederland	UD UV	M-V: 0,29-0,16* M-V: 0,07-0,05*	'topje van ijsberg' in de gehele spreekuurpopulatie
<i>algemene populatie</i> Haque; <sup>5</sup> 2000	746	Nieuw-Zeeland	PUD	5	'zelfgerapporteerd' diagnostische methode onbekend
Johnsen; <sup>6</sup> 1991	546	1.802 personen reageerden; scopie bij subgroep van 273 gematchte paren met en zonder dyspepsie; Noorwegen	PUD met dyspepsie PUD zonder dyspepsie	8 4	respons 89%
<i>Eerste lijn</i> Hansen; <sup>7</sup> 1998	612	dyspepsie, ongeacht ernst; Denemarken	UV UD	6 10	56 weigeraars
Heikkinen; <sup>8</sup> 2000	400	opeenvolgende patiënten met dyspepsie; Finland	UV UD	4 9	
Numans; <sup>9</sup> 1994	861	'open access' eerste endoscopie; Nederland	UV UD	5 10	
Weijnen; <sup>10</sup> 2001	565	dyspepsie > 2 weken; Nederland	UV UD	1 6	PUD bij 58% <i>Hp</i> -positief; 47 uitvallers
<i>Tweede lijn</i> Barenys; <sup>11</sup> 2000	501	opeenvolgende patiënten verwezen naar poli Gastro-enterologie wegens dyspepsie, 86% vanuit eerste lijn; Spanje	PUD	24	38 weigeraars
Crean; <sup>12</sup> 1994	1.540	dyspepsie; Verenigd Koninkrijk	PUD UD	33 26	
Halter; <sup>13</sup> 1998	282	vanuit eerste lijn verwezen; Zwitserland	PUD	10	data uit review-artikel
Ostensen; <sup>14</sup> 1985	1.936	verwezen voor bariumonderzoek; Noorwegen	eerste UV eerste UD	5 4	röntgenfoto van de maag
Pelissero; <sup>15</sup> 1989	1.383	endoscopiepatiënten; Italië	UV UD	5 33	
Sung; <sup>16</sup> 2001	2.627	persisterende dyspepsie; Hongkong	PUD	11	

PUD = peptisch ulcuslijden; UV = *ulcus ventriculi*; UD = *ulcus duodeni*; *Hp* = *H. pylori*; M = mannen; V = vrouwen  
 \* Prevalentie gestandaardiseerd voor de Nederlandse bevolking:  
 UD: prevalentie (per 1000) naar leeftijd (in jaren) voor mannen/vrouwen: 0-14: 0,0/0,1; 15-24: 0,3/0,0; 25-44: 1,9/1,0; 45-64: 6,3/1,7; 65-74: 7,8/4,8; 75+: 6,1/6,8  
 UV = prevalentie (per 1000) naar leeftijd (in jaren) voor mannen/vrouwen: 0-14: 0,0/0,0; 15-24: 0,0/0,0; 25-44: 0,0/0,0; 45-64: 1,5/0,7; 65-74: 1,3/1,6; 75+: 3,2/1,5

**Tabel 4.2** Prevalentie van refluxziekte

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal personen	Populatie	Aandoening	Prevalentie (in %)	Respons (in %)
<i>algemene populatie</i> Agreus; <sup>18</sup> 1995	627	Zweden	refluxklachten	25	
Haque; <sup>5</sup> 2000	778	Nieuw-Zeeland	refluxklachten	30	
Isolauri; <sup>19</sup> 1995	1.700	Finland	dagelijks zuurbranden en/of regurgitatie	10	68
Johnsen; <sup>6</sup> 1991	546	1.802 personen reageerden; scopie bij subgroep van 273 gematchte paren met en zonder dyspepsie; Noorwegen	oesofagitis (I of II): - met dyspepsie - zonder dyspepsie	12 8	89
Locke; <sup>20</sup> 1997	1.511	Verenigde Staten	wekelijks zuurbranden en/of regurgitatie	20	73
Ruth; <sup>21</sup> 1991	337	Zweden	zuurbranden en/of regurgitatie	26	85
Talley; <sup>22</sup> 1992	835	Verenigde Staten	wekelijks zuurbranden	13	82
<i>eerste lijn</i> Hansen; <sup>7</sup> 1998	612	dyspepsie, ongeacht ernst; Denemarken	oesofagitis	23	91
Heikkinen; <sup>8</sup> 2000	400	opeenvolgende patiënten met dyspepsie; Finland	refluxziekte (oesofagitis of afwijkende 24-uurs-pH-meting)	18	
<i>tweede lijn</i> Barenys; <sup>11</sup> 2000	501	opeenvolgende patiënten verwezen naar poli Gastro-enterologie wegens dyspepsie, 86% vanuit eerste lijn; Spanje	oesofagitis	24	
Crean; <sup>12</sup> 1994	1.540	dyspepsie; Verenigd Koninkrijk	oesofagitis	9	
Halter; <sup>13</sup> 1998	282	vanuit eerste lijn verwezen; Zwitserland	oesofagitis	8	
Talley; <sup>23</sup> 1993	820	verwezen voor endoscopie; Verenigde Staten	• wekelijks zuurbranden of regurgitatie • oesofagitis (I-IV)	39 14	

I-IV = classificatie van oesofagitis (volgens Savary-Miller): I = licht; IV = ernstig

**Vraag 5. Wat is de voorspellende waarde van patiëntkenmerken en klachtenpresentatie voor de specifieke aandoeningen ‘ulcuslijden’, ‘refluxziekte’ en voor ‘functionele maagklachten’?**

**Achtergrond**

Bij de beoordeling van een patiënt met maagklachten moet de behandelend arts degenen met relevant onderliggend lijden onderscheiden van die met functionele klachten. Naast het algemene uitgangspunt kritisch met het gebruik van beschikbare middelen om te gaan, gelden hierbij de volgende uitgangspunten:

- peptische ulcera zijn (nog) grotendeels *H. pylori*-gerelateerd;
- refluxziekte wordt primair behandeld met adequate zuurremming;
- de grootste categorie patiënten, namelijk die met functionele klachten, heeft onvoldoende baat bij krachtige zuurremming en evenmin bij *H. pylori*-eradicatie,<sup>1</sup> maar mogelijk wel bij aanvullend onderzoek ter geruststelling.<sup>2</sup>

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Veel onderzoek is gedaan bij geselecteerde groepen patiënten, veelal verwezen voor nadere diagnostiek, bij wie verwacht mag worden dat de klachten gemiddeld langer bestaan en de kans op het bestaan van een objectiveerbare afwijking hoger is. Uitkomstmaten variëren tussen de studies, hetgeen het vergelijken bemoeilijkt. De voorspellende waarde van ‘typische’ klachten met betrekking tot de genoemde aandoeningen is in het algemeen beperkt. Patiëntkenmerken zoals leeftijd, geslacht en voorgeschiedenis lijken een belangrijkere voorspellende waarde te hebben.

*Ulcuslijden.*<sup>3-13</sup> In twee recente Scandinavische studies was de positief voorspellende waarde van het oordeel van de huisarts met betrekking tot peptisch ulcuslijden 30%, waarbij de auteurs constateerden dat huisartsen zich met name door het klachtenpatroon lieten leiden.<sup>8,9</sup> Met scoremodellen op basis van objectieve patiëntkenmerken worden hogere voorspellende waarden behaald.<sup>6,10-13</sup> De kans een peptisch ulcus aan te treffen bij een populatie die daarvoor door de huisarts ‘at risk’ wordt beoordeeld op basis van een adequate anamnese, wordt in al het onderzoek minimaal verdubbeld ten opzichte van de voorafkans. De negatief voorspellende waarde van het oordeel van de huisartsen was overigens veel hoger (soms 90%), maar de kans dat geen ulcus aanwezig is, is in de huisartspraktijk dan ook veel hoger dan de kans dat er wel een ulcus wordt gevonden (zie *hoofdstuk 6*). De belangrijkste in de literatuur beschreven voorspellers voor het bestaan van peptisch ulcuslijden zijn hogere leeftijd, mannelijk geslacht, roken, hongerpijn en een eerder doorgemaakt ulcus.<sup>3,5,11-13</sup>

*Refluxziekte.*<sup>3,4,7-10,14,15</sup> Veel studies naar de voorspellende waarde van klachten bij refluxziekte gebruiken endoscopisch aangetoonde oesofagitis als referentietest. Afgezien van de kernsymptomen ‘pyrosis’ en ‘regurgitatie’ en het bestaan van een hiatus hernia, lijken er geen duidelijke voorspellers te zijn. De positief voorspellende waarde van zuurbranden is, wanneer dit de dominante klacht is (bij patiënten verwezen voor 2-uurs-pH-meting bij wie in circa

40% van de gevallen de uitslag daarvan afwijkend is), met rond 80% redelijk hoog.<sup>15</sup> De positief voorspellende waarde van het oordeel van de huisarts voor oesofagitis in de genoemde twee Scandinavische studies is 40%.<sup>8,9</sup> Hierbij moet in aanmerking worden genomen dat de prevalentie van refluxziekte hoger is dan die van peptisch ulcuslijden. In de heterogene patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk zijn de diagnostische testeigenschappen van typische refluxklachten voor refluxziekte van hetzelfde (lage) niveau als die van typisch bij ulcuslijden passende klachten. Omdat refluxziekte, mede door het dalen van de ulcusprevalentie, relatief veel vaker voorkomt, zijn refluxklachten klinisch beter bruikbaar. In alle gevallen zijn de marges echter klein en is er een grote kans op misclassificatie als het beleid volledig op klachtenpatronen wordt gebaseerd.

*Functionele maagklachten.*<sup>3,5,7-10,16,17</sup> ‘Functionele maagklachten’ is een diagnose die per exclusionem gesteld wordt. Maligniteiten, peptisch ulcuslijden en refluxziekte dienen te zijn uitgesloten. Met name dit laatste gebeurde in de meeste studies niet. In de meeste van de in *tabel 5* beschreven studies werd gezocht naar indicatoren om ‘organische dyspepsie’ (te weten maligniteit, ulcuslijden of oesofagitis) mee op te sporen. De gevonden voorspellers komen grotendeels overeen met de voorspellers voor ulcuslijden en refluxziekte, als hierboven genoemd. De enige negatieve voorspellers die werden gevonden waren: het vrouwelijk geslacht en het bestaan van prikkelbaredarmsyndroom.<sup>5,10</sup> In de enige studie waarin refluxziekte werd uitgesloten, was de positief voorspellende waarde van het oordeel van huisartsen voor het stellen van de diagnose ‘functionele dyspepsie’ overigens met bijna 60% hoger dan die voor ulcuslijden en refluxziekte, terwijl de negatief voorspellende waarde met ruim 50% duidelijk lager was.<sup>9</sup> Alweer moet hierbij de relatieve prevalentie van de diagnose, in dit geval functionele maagklachten, worden meegewogen: de meerderheid van de patiënten viel in deze categorie.

**Conclusies**

Niveau 2	Een hogere leeftijd, het mannelijk geslacht, roken, hongerpijn en een ulcus in de voorgeschiedenis maken alle het bestaan van een peptisch ulcus aannemelijker (LR+: 1,5-2,5).  B Barenys <sup>4</sup> , Bytzer <sup>5</sup> , Davenport <sup>6</sup> , Johannessen <sup>10</sup> , Kudva <sup>11</sup> , Numans <sup>12</sup> , Weijnen <sup>13</sup>
Niveau 2	Zuurbranden en/of regurgitatie maken, wanneer ze de overheersende klacht zijn, het bestaan van refluxziekte aannemelijker (LR+: 1,4-2,7).  B Adang <sup>3</sup> , Barenys <sup>4</sup> , Fjosne <sup>7</sup> , Hansen <sup>8</sup> , Heikkinen <sup>9</sup> , Johannessen <sup>10</sup> , Johnsson <sup>14</sup> , Klauser <sup>15</sup>
Niveau 2	Aan de hand van patiëntkenmerken en de anamnese is het niet mogelijk om peptische ulcera en refluxziekte met zekerheid aan te tonen.  B Hansen <sup>8</sup> , Heikkinen <sup>9</sup> , Johannessen <sup>10</sup>

## Niveau 2

‘Functionele maagklachten’ is een diagnose die alleen per exclusionem, na endoscopie, gesteld kan worden en niet aan de hand van klachten of patiëntkenmerken.

B Adang<sup>3</sup>, Barenys<sup>4</sup>, Bytzer<sup>5</sup>, Fjosne<sup>7</sup>, Hansen<sup>8</sup>, Heikkinen<sup>9</sup>, Johannessen<sup>10</sup>, Mann<sup>16</sup>, Talley<sup>17</sup>

### Overige overwegingen

In de huisartspraktijk is het diagnostisch arsenaal beperkt; in eerste aanleg zijn geen andere gegevens te verkrijgen dan de achtergrondkenmerken van de patiënt en de antwoorden op vragen die worden gesteld tijdens het consult.

### Aanbeveling

Klachtenpresentatie en bepaalde patiëntkenmerken kunnen het bestaan van peptisch ulcuslijden en refluxziekte meer of minder waarschijnlijk maken. Voor het met voldoende zekerheid diagnosticeren van deze aandoeningen zijn patiëntkenmerken ongeschikt.

### Literatuur

1. Nyren O. Functional dyspepsia: bye-bye to PPIs. *Gut* 2002;51:464-5.
2. Jones R. What happens to patients with non-ulcer dyspepsia after endoscopy. *Practitioner* 1988;232:75-8.
3. Adang RP, Ambergen AW, Talmon JL, Hasman A, Vismans JF, Stockbrugger RW. 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.
4. Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than *Helicobacter pylori* testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1275-82.
5. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:118-25.
6. Davenport PM, Morgan AG, Darnborough A, Dombal FT de. Can preliminary screening of dyspeptic patients allow more effective use of investigational techniques? *BMJ* 1985;290:217-20.
7. Fjosne U, Kleveland PM, Waldum H, Halvorsen T, Petersen H. The clinical benefit of routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:433-40.
8. Hansen JM, 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.
9. Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:99-104.
10. Johannessen T, Petersen H, Kleveland PM, Dybdahl JH, Sandvik AK, Brenna E, et al. The predictive value of history in dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:689-97.

11. Kudva MV, Zawawi M, Rafee N, Ismail O, Muda JR. Discriminant value of dyspeptic symptoms in peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Med J Malaysia* 1989;33:236-42.
12. Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Touw-Otten F, Melker RA de. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Fam Practice* 1994;11:382-8.
13. Weijnen CF, Numans ME, Wit NJ de, Smout AJ, Moons KG, Verheij TJ, et al. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:71-5.
14. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714-8.
15. Klausner AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.
16. Mann J, Holdstock G, Harman M, Machin D, Loehry CA. Scoring system to improve cost effectiveness of access endoscopy. *BMJ* 1983;287:937-40.
17. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.

Tabel 5.1 Ulcuslijden: de voorspellende waarde van kenmerken en klachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Populatie	Gezochte aandoening (prevalentie in %)	Positieve voorspellers (VW+ in %)	Negatieve voorspellers (VW- in %)	Opmerking
Adang, <sup>3</sup> 1996	1.147	tweede lijn; eerste 'open access'- endoscopie, 55% vanuit eerste lijn, 65% wegens dyspepsie; Nederland	PUD (7)  UV (5)	hogere leeftijd roken  eerder ulcus hongerpijn		model: AUC > 0,80
Barenys, <sup>4</sup> 2000	501	tweede lijn; opeenvolgende patiënten verwezen naar poli Gastro-enterologie wegens dyspepsie, 86% vanuit eerste lijn; Spanje	PUD (24)	NSAID hongerpijn eerder ulcus leeftijd > 40 jaar mannelijk geslacht alcohol roken episodisch pijn		scoresysteem hogere voorspellende waarde dan Hp-tests; 68% Hp-positief
Bytzer, <sup>5</sup> 1997	1.026	tweede lijn; verwezen vanuit eerste lijn voor scopie wegens dyspepsie; Denemarken	PUD (14)	NSAID eerder ulcus episodisch pijn roken braken leeftijd > 40 jaar	provocatie door bukken of liggen	wanneer toegepast op eerste lijns patiënten, lage voorspellende waarde
Davenport, <sup>6</sup> 1985	1.041	eerste en tweede lijn; dyspepsie/ scopie-poli (48%), vanuit eerste lijn voor maagfoto (33%), eerste lijn > 2 weken dyspepsie (19%); Verenigd Koninkrijk	PUD (24)	computermodel: laag risico (10) hoog risico (20)		heterogene groep; model onduidelijk
Fjosne, <sup>7</sup> 1986	1.275	tweede lijn; verwezen voor scopie (2/3 poliklinisch); Noorwegen	UD (8) UV (12)	klinisch oordeel (43) klinisch oordeel (42)		selectie onduidelijk
Hansen, <sup>8</sup> 1998	612	eerste lijn; dyspepsie, ongeacht ernst; Denemarken	PUD (16)	oordeel huisarts (29) oordeel huisarts (90)		
Heikinen, <sup>9</sup> 2000	400	eerste lijn; opeenvolgende patiënten met dyspepsie; Finland	PUD (15)	oordeel huisarts (28) oordeel huisarts (88)		

Tabel 5.1 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Populatie	Gezochte aandoening (prevalentie in %)	Positieve voorspellers (VW+ in %)	Negatieve voorspellers (VW- in %)	Opmerking
Johannessen, <sup>10</sup> 1990	930	tweede lijn; verwezen voor scopie, meestal vanuit eerste lijn; Noorwegen	PUD (18)	leeftijd > 40 jaar eerder ulcus reactie antacida roken hongerpijn model (20-40)	model (90-95)	
Kudva, <sup>11</sup> 1989	196	tweede lijn; dyspepsie > 1 maand; Maleisië	PUD (24)	nachtpijn hongerpijn hogere leeftijd mannelijk geslacht model (49)	misselijkheid	30 patiënten geëxcludeerd op basis van scopie
Numans, <sup>12</sup> 1994	861	eerste lijn; eerste 'open access'- endoscopie; Nederland	PUD (15)	eerder ulcus roken hongerpijn mannelijk geslacht hogere leeftijd (28)	pijn na eten obstructie	model: AUC 0,78
Weijnen, <sup>13</sup> 2001	565	eerste lijn; dyspepsie > 2 weken; Nederland	PUD (7)	eerder ulcus roken hongerpijn (16)		model: AUC 0,71

\* De sterkste voorspellers zijn onderstreept; AUC = 'area under curve'; PUD = peptisch ulcuslijden; UV = ulcus ventriculi; UD = ulcus duodeni; VW+ = positief voorspellende waarde; VW- = negatief voorspellende waarde; Hp = *H. pylori*

Tabel 5.2 Refluxziekte: de voorspellende waarde van kenmerken en klachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Populatie	Gezochte aandoening (prevalentie in %)	Positieve voorspellers (VW+ in %)	Negatieve voorspellers (VW- in %)	Opmerking
Adang; <sup>3</sup> 1996	1.147	tweede lijn; eerste 'open acces'- endoscopie, 55% vanuit eerste lijn, 65% in verband met dyspepsie; Nederland	oesofagitis (12)	langdurig zuurbranden pijn retrosternaal mannelijk geslacht	-	model: AUC 0,77
Barenys; <sup>4</sup> 2000	501	tweede lijn; opeenvolgende patiënten verwezen naar poli Gastro-enterologie in verband met dyspepsie, 86% vanuit eerste lijn; Spanje	oesofagitis (24)	mannelijk geslacht zuurbranden dagelijks zuurbranden overgewicht normale defecatie alcohol NSAID > 2/week hongerpijn matig/ernstig zuurbranden	-	scoresysteem hogere VW+ dan Hp-tests; 68% Hp-positief
Fjosne; <sup>7</sup> 1986	1.275	tweede lijn; verwezen voor scopie (2/3 poliklinisch); Noorwegen	oesofagitis (9)	klinisch oordeel (57)	-	selectie onduidelijk
Hansen; <sup>8</sup> 1998	612	eerste lijn; dyspepsie, ongeacht ernst; Denemarken	oesofagitis (23)	oordeel huisarts (43)	oordeel huisarts (80)	
Heikkinen; <sup>9</sup> 2000	400	eerste lijn; opeenvolgende patiënten met dyspepsie; Finland	refluxziekte (oesofagitis of afwijkende pH- meting) (18)	oordeel huisarts: (43)	oordeel huisarts (90)	
Johannessen; <sup>10</sup> 1990	930	tweede lijn; verwezen voor scopie, meestal vanuit eerste lijn; Noorwegen	oesofagitis (14)	bekende hiatus hernia pijn door bessen braken zuurbranden model (20-60)	uitstraling rug minder na defecatie vrouwelijk geslacht gewichtsverlies model (90-95)	geselecteerde groep
Johnsson; <sup>14</sup> 1987	220	tweede lijn; verwezen naar 'oesophagus'-lab; Zweden	afwijkende pH-meting (48)	pyrosis (59) regurgitatie (66) pyrosis en regurgitatie (66)		geselecteerde groep
Klauser; <sup>15</sup> 1990	304	tweede lijn; verwezen voor 24-uurs-pH- meting, meestal vanuit tweede lijn; Duitsland	afwijkende pH-meting (55)	dominant zuur- branden (81) dominante regurgitatie (57)	dominant zuur- branden (53) dominante regurgitatie (44)	geselecteerde groep

\* De sterkste voorspellers zijn onderstreept; AUC = 'area under curve'; VW+ = positief voorspellende waarde; VW- = negatief voorspellende waarde; Hp = *H. pylori*

Tabel 5.3 Functionele maagklachten: de voorspellende waarde van kenmerken en klachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Populatie	Gezochte aandoening (prevalentie in %)	Positieve voorspellers (VW+ in %)	Negatieve voorspellers (VW- in %)	Opmerking
Adang; <sup>3</sup> 1996	1.147	tweede lijn; eerste 'open acces'- endoscopie; 55% vanuit eerste lijn, 65% wegens dyspepsie; Nederland	relevante endosco- pische afwijking (23) versus normale scopie	langdurig zuurbranden mannelijk geslacht eerder ulcus		model: AUC 0,63
Barenys; <sup>4</sup> 2000	501	tweede lijn; opeenvolgende patiënten verwezen naar poli Gastro-enterologie wegens dyspepsie; 86% vanuit eerste lijn; Spanje	organische (45) versus functionele dyspepsie (55)	leeftijd > 40 jaar mannelijk geslacht NSAID hongerpijn dagelijks zuurbranden alcohol matig/ernstig zuurbranden eerder ulcus		- scoresysteem hogere voor- spellende waarde dan Hp testen - 68% Hp-positief
Bytzer; <sup>2</sup> 1997	1.026	tweede lijn; verwezen vanuit eerste lijn voor scopie wegens dyspepsie; Denemarken	PUD, maligniteit of oesofagitis (35) versus normaal	braken retrosternale pijn leeftijd > 40 jaar roken dysfagie	prikkelbaredarm- syndroom	wanneer toegepast op eerste- lijns patiënten, lage voor- spellende waarde
Fjosne; <sup>7</sup> 1986	1.275	tweede lijn; verwezen voor scopie (2/3 poliklinisch); Noorwegen	normale scopie (50)	klinisch oordeel: (80)		selectie onduidelijk
Hansen; <sup>8</sup> 1998	612	eerste lijn dyspepsie, ongeacht ernst; Denemarken	(endoscopisch) functionele dyspepsie (60)	oordeel huisarts (70)	oordeel huisarts (49)	refluxziekte niet uitgesloten
Heikkinen; <sup>9</sup> 2000	400	eerste lijn; opeenvolgende patiënten met dyspepsie; Finland	functionele aan- doening (52)	oordeel huisarts (58)	oordeel huisarts ) (54)	refluxziekte wel uitgesloten
Johannessen; <sup>10</sup> 1990	930	tweede lijn; verwezen voor scopie, meestal vanuit eerste lijn; Noorwegen	PUD, maligniteit of oesofagitis (29) versus normaal	leeftijd > 40 jaar pijn door eten van bessen eerder ulcus hongerpijn model (40-60)	vrouwelijk geslacht	



Tabel 5.3 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Populatie	Gezochte aandoening (prevalentie in %)	Positieve voorspellers (VW+ in %)	Negatieve voorspellers (VW- in %)	Opmerking
Mann; <sup>6</sup> 1983	235	eerste lijn?; 'open acces'- endoscopie; Verenigd Koninkrijk	PUD, maligniteit of strictuur oesophagus (20)	hogere leeftijd braken mannelijk geslacht roken eerder ulcus bekende hiatus hernia	-	
Talley; <sup>7</sup> 1993	820	tweede lijn?; 'outpatients' verwezen voor endoscopie; Verenigde Staten	functionele dyspepsie (20) versus niet-functionele aandoeningen	lagere leeftijd vrouwelijk geslacht vaak bovenbuikspijn weinig baat van antacida weinig braken	-	respons: 97%

\* De sterkste voorspellers zijn onderstreept; AUC = 'area under curve'; PUD = 'peptisch ulcuslijden'; VW+ = positief voorspellende waarde; VW- = negatief voorspellende waarde; Hp = *H. pylori*

## Hoofdstuk 7

# Niet-nader-onderzochte maagklachten

### Vraag 6. Wat is de etiologie van niet-nader-onderzochte maagklachten?

#### Achtergrond

Bij 15-25% van de patiënten die maagklachten aan hun huisarts presenteren, wordt (in een eerste of een vervolgsconsult) aanvullende diagnostiek verricht.<sup>1,2</sup> Wetenschappelijke publicaties richten zich merendeels op dyspeptische patiënten bij wie na aanvullend onderzoek geen afwijkingen zijn aangetoond; zij hebben zogenoemde functionele maagklachten. Voor het beleid in de huisartspraktijk is het belangrijk wetenschappelijke ondersteuning te vinden met betrekking tot de patiënten bij wie aanvullend onderzoek (nog) niet heeft plaatsgevonden. Voor de begripsvorming is verder van belang dat patiënten in publicaties aangaande niet-nader-onderzochte maagklachten doorgaans een selectie vormen. Aanvullende diagnostiek gebeurt normaal gesproken bij ten hoogste 25% van de zich in de eerste lijn presenterende dyspeptische patiënten;<sup>1</sup> veel patiënten zien tegen de als onaangenaam ervaren endoscopie op. Het gevolg is dat genoemde studies betrekking hebben op het domein 'niet-nader-onderzochte maagklachten, waarbij endoscopie is geïndiceerd'. Men dient zich te realiseren dat de groep patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten weliswaar voor een groot deel overlap vertoont met die met functionele maagklachten, maar dat er vermenging is met patiënten met peptische ulcera of gastro-oesofageale refluxziekte.<sup>3</sup> Teneinde een goed beleid te kunnen instellen bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten, dient men een goed inzicht te hebben in de ontstaanswijze van de klacht.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de etiologische relatie tussen niet-onderzochte maagklachten enerzijds en ulcus- en refluxziekte anderzijds wordt verwezen naar hoofdstuk 6. NSAID's. In alle studies bij niet-nader-onderzochte maagklachten is er een samenhang met NSAID-gebruik.<sup>4-8</sup> Een recente meta-analyse onderstreept de gevonden samenhang.<sup>19</sup> Het risico op maagklachten wordt door NSAID-gebruik 1,2 tot 1,4 maal verhoogd, afhankelijk van de definities. Alleen incidenteel is de bijdrage van NSAID-gebruik onderzocht bij patiënten die zich presenteren met maagklachten. In één studie is dit in de huisartspraktijk onderzocht; hierbij bleek 15% van de patiënten NSAID's te gebruiken.<sup>7</sup> Psychische factoren. De etiologische relatie tussen psychische factoren en het optreden van maagklachten is nooit degelijk onderzocht. Het meeste betreft dwarsdoorsnedeonderzoek, waarbij vrijwel steeds een samenhang werd gevonden.<sup>10-13</sup> In twee studies werd bovendien de

patiënt gevraagd of deze dacht dat de klachten met psychische factoren te maken had; dit was het geval bij 10-60% van de patiënten.<sup>14,15</sup>

*Andere mogelijk relevante risicofactoren en comorbiditeit: coeliakie, alcohol, roken, galstenen, voeding.* Coeliakie is zelden onderzocht als oorzaak van maagklachten. In één artikel is melding gemaakt van een prevalentie van 0,5%, hetgeen niet hoger is dan in de algemene populatie.<sup>16</sup>

In één niet-vergelijkende studie naar de samenhang met alcoholgebruik werd dit vermeld als oorzaak van maagklachten bij 7% van de onderzochte patiënten.<sup>17</sup> In de overige vijf studies was er geen statistisch significante samenhang tussen alcoholgebruik en maagklachten.<sup>6,12,17,19,20</sup>

Roken werd in vijf van de zeven gevonden studies gerelateerd aan maagklachten (odds ratio's: 1,7-2,3).<sup>11</sup> In de overige twee studies was er geen samenhang.<sup>11,20</sup>

Galstenen werden als oorzaak van dyspepsie aangemerkt bij 2-4% van de patiënten.<sup>16,17</sup> In een meta-analyse was er een tweemaal verhoogd risico op maagklachten wanneer galstenen aanwezig waren; de data impliceren dat bij ten minste de helft van patiënten met galstenen en maagklachten deze laatste niet door galstenen worden veroorzaakt.<sup>22</sup>

De relatie tussen maagklachten en voedingsmiddelen zoals koffie en specerijen wordt vaak genoemd, maar is nauwelijks door onderzoeksgegevens ondersteund. In twee studies was er geen samenhang met het drinken van koffie.<sup>11,18</sup> en in één studie was er geen samenhang met het gebruik van kruiden en specerijen.<sup>23</sup>

**Conclusies**

Niveau I	Er is een samenhang tussen niet-nader-onderzochte maagklachten en NSAID-gebruik.  A1 <i>Straus</i> <sup>4</sup> B <i>Jones</i> <sup>5</sup> C <i>Talley</i> <sup>6</sup> , <i>Bodger</i> <sup>7</sup> , <i>Deltenre</i> <sup>8</sup>
Niveau 3	Psychische factoren worden door zowel patiënt als dokter vaak in verband gebracht met maagklachten, maar een duidelijke etiologische relatie is niet aangetoond.  B <i>Lond</i> <sup>10</sup> C <i>Bernersen</i> <sup>11</sup> , <i>Stanghellini</i> <sup>12</sup> , <i>Andersson</i> <sup>13</sup> , <i>Sihvo</i> <sup>14</sup> , <i>Kurata</i> <sup>15</sup>
Niveau 3	Coeliakie komt bij patiënten met maagklachten niet vaker voor dan in de algemene bevolking.  C <i>Heikkinen</i> <sup>16</sup>
Niveau 3	Er is waarschijnlijk geen etiologische samenhang tussen alcoholgebruik en maagklachten.  C <i>Crean</i> <sup>17</sup> , <i>Halter</i> <sup>21</sup>

Niveau 3	Er bestaat waarschijnlijk een etiologische samenhang tussen roken en maagklachten.  B <i>Lond</i> <sup>10</sup> C <i>Stanghellini</i> <sup>12</sup> , <i>Crean</i> <sup>17</sup> , <i>Talley</i> <sup>18</sup> , <i>Boekema</i> <sup>19</sup>
Niveau I	Galstenen geven een verhoogd risico op maagklachten. Echter, bij ten minste de helft van de dyspepsiepatiënten bij wie galstenen worden gevonden, zijn de galstenen niet de oorzaak van de klachten.  A1 <i>Kraag</i> <sup>22</sup> C <i>Heikkinen</i> <sup>16</sup> , <i>Crean</i> <sup>17</sup>
Niveau 3	Er is geen bewijs voor een relatie tussen gebruik van bepaalde voedingsmiddelen en maagklachten.  C <i>Bernersen</i> <sup>11</sup> , <i>Talley</i> <sup>18</sup> , <i>Boekema</i> <sup>19</sup> , <i>Haque</i> <sup>20</sup> , <i>Halter</i> <sup>21</sup> , <i>Kraag</i> <sup>22</sup> , <i>Shah</i> <sup>23</sup>

**Overige overwegingen**

Maag- of slokdarmkanker is een aandoening die artsen niet willen missen. Ook bij een lage prevalentie is de aandoening klinisch relevant.

In alle genoemde studies was er waarschijnlijk selectie van de patiënten die nadere diagnostiek ondergingen.

**Aanbevelingen**

Bij de behandeling van maagklachten dient men er rekening mee te houden dat bij 20-30% van de personen die zich in de eerste lijn presenteren met maagklachten, een ulcus of refluxziekte kan worden aangetoond (onderbouwing: zie hoofdstuk 6).

De arts dient zich te realiseren dat NSAID-gebruik een belangrijke oorzaak van maagklachten is.

De arts dient zich te realiseren dat galstenen soms (bij 2-4% van de patiënten) en maligniteiten zelden de oorzaak zijn van maagklachten.

De arts dient zich te realiseren dat er een etiologische relatie bestaat tussen roken en maagklachten.



## Literatuur

1. Quartero AO, Numans ME, Post MW, Melker RA de, Wit NJ de. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.
2. Bommel MJ van, Numans ME, Wit NJ de, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice – a one year database survey. *Postgrad Med J* 2001;77:514-8.
3. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takal J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
4. Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1951-8.
5. Jones RH, Tait CL. Gastrointestinal side-effects of NSAIDs in the community. *Br J Clin Pract* 1995;49:67-70.
6. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995;40:1345-50.
7. Bodger K, Eastwood PG, Manning SI, Daly MJ, Heatley RV. Dyspepsia workload in urban general practice and implications of the British Society of Gastroenterology Dyspepsia guidelines (1996). *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:413-20.
8. Deltenre M, Nyst JF, Jonas C, Glupczynski Y, Deprez C, Burette A. Clinical, endoscopic and histologic findings in 1,100 patients of whom 574 were colonized by *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:89B-95B.
9. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Sessoms SL, Graham DY. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:158-62.
10. Lond E, Varmann P, Elshtein N, Josia U, Litvinenko T, Mumma M, et al. Dyspepsia in rural residents of Estonia. Lifestyle factors, psychoemotional disorders, and familial history of gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:826-8.
11. Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996;38:822-5.
12. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999;231(Suppl):29-37.
13. Andersson SI, Hovelius B, Molstad S, Wadstrom T. Dyspepsia in general practice: psychological findings in relation to *Helicobacter pylori* serum antibodies. *J Psychosom Res* 1994;38:241-7.
14. Sihvo S, Hemminki E. Self medication and health habits in the management of upper gastrointestinal symptoms. *Patient Educ Couns* 1999;37:55-63.
15. Kurata JH, Nogawa AN, Chen YK, Parker CE. Dyspepsia in primary care: perceived causes, reasons for improvement, and satisfaction with care. *J Fam Pract* 1997;44:281-8.
16. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takal J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
17. Crean GP, Holden RJ, Knill-Jones RP, Beattie AD, James WB, Marjoribanks FM, et al. A database on dyspepsia. *Gut* 1994;35:191-202.
18. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut* 1994;35:619-24.
19. Boekema PJ, Dam van Isselt EF van, Bots ML, Smout AJ. Functional bowel symptoms in a general Dutch population and associations with common stimulants. *Neth J Med* 2001;59:23-30.
20. Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population based study. *N Z Med J* 2000;113:178-81.
21. Halter F, Brignoli R. *Helicobacter pylori* and smoking: two additive risk factors for organic dyspepsia. *Yale J Biol Med* 1998;71:91-9.
22. Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia – how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:411-21.
23. Shah SS, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:103-6.
24. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.

Tabel 6.1 Etiologische rol van NSAID's bij niet-onderzochte patiënten met maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Onderzoeksmethode	Uitkomstmaat	Resultaat	Bewijsklasse
Straus; <sup>4</sup> 2002	NSAID-studies		dyspepsie volgens meer of minder strikte definitie	RR: strikt: 1,36 (95%-BI: 1,11-1,67), ruim: 1,13 (95%-BI: 0,98-1,32), ruim-strikt: 1,19 (95%-BI: 1,03-1,39); prevalentie: 4,8 (strikt)-9,8 (ruim)	A1
Jones; <sup>5</sup> 1995	eerste lijn; 1014/1141 chronisch NSAID-gebruikers (negen maanden van voorafgaande jaar) en 975/1141 op leeftijd en geslacht gematchte controlepersonen	vragenlijst per post	gebruik van H <sub>2</sub> RA en dyspepsie in afgelopen jaar	46% van NSAID-gebruikers en 43% van controlepersonen kreeg dyspepsie (OR: 1,13) (hoge externe validiteit)	B
Talley; <sup>6</sup> 1995	open populatie; aselechte steekproef van 1.375 personen in Olmsted, Verenigde Staten	gevalideerde vragenlijst per post	NSAID-gebruik, dyspepsie, zuurbranden	13-15% van NSAID-gebruikers had voorafgaande jaar dyspepsie; OR: 1,8	C
Bodger; <sup>7</sup> 2000	eerste lijn; n = 340; Leeds, Verenigd Koninkrijk; dyspepsie; > 16 jaar	anamnese; endoscopie op indicatie (verricht bij 172)	NSAID-gebruik	52/340 (15,3%) NSAID-gebruik	C
Deltenre; <sup>8</sup> 1989	tweede lijn; 1.100 ambulante patiënten (ws in polikliniek); Frankrijk; > 2 weken dyspepsie; verwezen voor endoscopie	anamnese, endoscopie	NSAID-gebruik	77/1100 (7%); non-ulcus-dyspepsie bij 26/625 (4%)	C
Larkai; <sup>9</sup> 1989	tweede lijn; 245 RA-patiënten met reumatoïde artritis en chronisch NSAID-gebruik	gestructureerde vragenlijst	medicijngebruik, dyspeptische klachten	62,5% dyspepsie in voorafgaande jaar, 16% dagelijks, 37% in laatste twee maanden, 29% in laatste week	C

OR = odds ratio; RR = relatief risico; RA = reumatoïde artritis; H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonist; NSAID = niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel

Tabel 6.2 Etiologische rol van psychische factoren bij niet-onderzochte patiënten met maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Onderzoeksmethode	Uitkomstmaat	Resultaat	Bewijsklasse
Lond; <sup>10</sup> 1995	eerste lijn; 500/1316 patiënten met dyspepsie in plattelandscentrum Estland versus 500 op leeftijd en geslacht gematchte personen zonder dyspepsie	vragenlijst	samenhang dyspepsie en psycho-emotionele problemen (stress, slaap, hoofdpijn, irritatie)	stress: OR: 2,2; slaapstoornissen: OR: 2,2; chronisch hoofdpijn: OR: 2,6; irritabiliteit: OR: 2,9	B
Bernersen; <sup>11</sup> 1996	open populatie; 1.802/2.027 personen: bewoners van gemeente Sorreisa, Noorwegen	vragenlijst	maagklachten; gebruik van anxiolytica en sedativa	samenhang non-ulcer-dyspepsie met gebruik anxiolytica/sedativa: OR: 2,07 (95%-BI: 1,07-4,01)	C
Stanghellini; <sup>12</sup> 1999	open populatie; 5.581 personen van wie 1.566 (28%) met dyspepsie uit Canada, Japan, Noord-, Zuid- en Midden-Europa	huis-aan-huis, telefonische enquête	relatie tussen 'life-events' in voorafgaand jaar en klachten van bovenste tractus digestivus	met life-event: 34% dyspepsie; zonder: 22% (OR: 1,85) (heterogene populatie; reportbias)	C
Andersson; <sup>13</sup> 1994	eerste lijn; 130 dyspepsiepatiënten in gezondheidscentra; 18-65 jaar, dyspepsie; Zweden	vragenlijst, Hp-serologie	psychische klachten	vaker hypochondrie en depressie bij Hp-negatieven	C
Sihvo; <sup>14</sup> 1999	open populatie; 292 apotheekbezoekers; Finland	vragenlijst bij aankoop 'over the counter'-medicatie	eigen perceptie oorzaak	28/292 (10%) dacht dat stress/psychische factoren oorzaak waren	C
Kurata; <sup>15</sup> 1997	eerste lijn; 288/545 volwassenen, dyspepsie of IBS; Californië met veel buitenlanders	vragenlijst	eigen perceptie van oorzaak	166/288 (58%) schreef klachten toe aan stress/angst (veel uitval)	C

OR = odds ratio; Hp = H. pylori; IBS = prikkelbare darm syndroom

**Tabel 6.3 Etiologie van niet-nader-onderzochte dyspepsie: rol van coeliakie, alcohol, galstenen, voeding en roken**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Diagnostisch onderzoek	Uitkomst en resultaat	Opmerkingen	Bewijsklasse
<i>coeliakie</i>					
Helkinnen; <sup>16</sup> 1995	eerste lijn; 411 gevraagd, 400 deden mee; dyspepsie, 15 jaar en ouder; exclusie: recente endoscopie	routinebipten in duodenum descendens en onderzoek naar vloktrografie	coeliakie: 2 (0,5%)	relatie tussen bevindingen bij biopit, klachten en respons op therapie niet vastgelegd	C
<i>alcohol</i>					
Talley; <sup>6</sup> 1995	open populatie; aselecte steekproef van 1.375 personen in Olmsted, Verenigde Staten	gevalideerde vragenlijst per post	samenhang dyspepsis/alcoholgebruik: OR: 1,3 (95%-BI: 0,95-1,7)		C
Stanghellini; <sup>12</sup> 1999	open populatie; 5,581 personen in tien landen in zeven regionen (Canada, Japan, Noord-, Midden-, Zuid-Europa)	huis-aan-huis en telefonisch	dyspepsie: bij niet-soms gebruikers gelijk aan licht-zware drinkers (27-32% versus 25-30%)	reportbias mogelijk; geen rekening met heterogene populaties	C
Crean; <sup>17</sup> 1994	tweede lijn; 1.433 poliklinische patiënten, verwezen wegens dyspepsie en steekproef van 107 opgenomen patiënten	vragenlijst of uitspraken van familie van patiënten, afwijkende labtest, soms leverbiopit of vermindering klachten na stoppen alcohol	alcoholgerelateerde dyspepsie: 101 (6,6%)	respons op stoppen alcohol niet consequent vastgelegd in deze studie; bias door verwijzing naar polikliniek	C
Talley; <sup>18</sup> 1994	open populatie; 358 personen met dyspepsie; aselecte steekproef; Olmsted, Verenigde Staten	enquête per brief	alcohol in relatie tot dyspepsie: OR: 0,9		C
Boekema; <sup>19</sup> 2001	open populatie; n = 500; Nederland	random telefonisch interview omgeving Utrecht	dyspepsie: alcohol en koffie niet gerelateerd, roken wel; huidig roken RR: 2,3; ex-rokers RR: 2,7	lage prevalentie van dyspepsie (1,4%) en IBS (6%)	C
Haque; <sup>20</sup> 2000	open populatie; 746 patiënten met dyspeptische klachten	zelfgerapporteerd in vragenlijst	alcohol: 63,6%; OR: 1,07 (niet significant)		C

**Tabel 6.3 Vervolg**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Diagnostisch onderzoek	Uitkomst en resultaat	Opmerkingen	Bewijsklasse
<i>roken</i>					
Talley; <sup>6</sup> 1995	open populatie; aselecte steekproef van 1375 personen in Olmsted, Staten	gevalideerde vragenlijst per post	OR: 1,2 (95%-BI: 0,9-1,6) voor samenhang roken/dyspepsie		C
Bernersen; <sup>11</sup> 1996	open populatie; 409 personen met dyspepsie en 1.267 controlepersonen	aselect endoscopie bij dyspeptische klachten	roken: OR: 1,69 (95%-BI: 1,27-2,26)		B
Stanghellini; <sup>12</sup> 1999	open populatie; 5,581 personen van wie 1566 (28%) met dyspepsie uit Canada, Japan, Noord-, Zuid- en Midden-Europa	huis-aan-huis, telefonische enquête	30,8% klachten bij rokers en 26,5% bij niet-rokers; in uiteindelijk LR-model geen leefstijlfactoren significant, behalve koffie; psychosociale factoren wel statistisch significant		C
Talley; <sup>18</sup> 1994	open populatie; 358 personen met dyspepsie; Olmsted	aselecte steekproef uit bevolking; enquête per brief	dyspepsie gecorrigeerd OR 1,5; maar met niet-GE somatische klachten OR: 1,2 (niet statistisch significant)		C
Boekema; <sup>19</sup> 2001	open populatie; n = 500; Nederland	aselect telefonisch interview omgeving Utrecht; survey over roken, alcohol en koffie	roken gerelateerd aan dyspepsie: huidige rokers: RR: 2,3; ex-rokers: RR: 2,7	lage prevalentie dyspepsie (1,4%) en IBS (6%)	C
Haque; <sup>20</sup> 2000	open populatie; n = 746; dyspeptische klachten	zelfgerapporteerd in vragenlijst	40,3% rookt; OR: 1,26 (niet statistisch significant)		C
Halter; <sup>21</sup> 1998	tweede lijn; n = 282; minimaal één maand klachten, verwezen voor endoscopie wegens dyspepsie	anamnese	39,5% <i>H. pylori</i> -positief; factoren met voorspellende waarde voor organische afwijkingen: <i>H.p.</i> -infectie, roken en mannelijk geslacht		C

Tabel 6.3 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Diagnostisch onderzoek	Uitkomst en resultaat	Opmerkingen	Bewijsklasse
<i>galstenen</i>					
Kraag; <sup>22</sup> 1995	21 studies, 12 screening en 9 clinical studies	symptomen; gouden standaard: galstenen op enige objectieve wijze aangetoond	gepoolde odds ratio's (95%-BI): bovenbuikpijn: 2,1 (1,65-2,65); pijn rechts boven in de buik 1,7 (1,27-2,16); 'dyspepsie' 1,4 (0,96-2,03)	attributief risico voor bovenbuikklachten: 2,1-1/2,1 = 0,52	A1
Heikinnen; <sup>6</sup> 1995	eerste lijn; 411 gevraagd, 400 deden mee; dyspepsia, leeftijd 15 en ouder; exclusie: recente endoscopie	aangetoonde galstenen op echo én symptomen toe te schrijven aan galsteenziekte (criteria working report)	galstenen: 9 (2%)	criteria niet expliciet genoemd	C
Crean; <sup>17</sup> 1994	tweede lijn; 1.433 poliklinische patiënten, verwezen wegens dyspepsie en steekproef van 107 opgenomen patiënten	galstenenclassificatie zeker: als geen klachten na operatie; andere zijn waarschijnlijk of mogelijk	galstenen: 60 (3,9%)		C
<i>voeding</i>					
Stanghellini; <sup>12</sup> 1999	open populatie; 5.581 personen van wie 1.566 (28%) met dyspepsie uit Canada, Japan, Noord-, Zuid- en Midden-Europa	huis-aan-huis, telefonische enquête	meer dyspepsie bij niet/soms koffiedrinkers (27-47% versus 23-32%)	reportbias mogelijk; geen rekening gehouden met heterogene populaties; dyspepsiepatiënten gaan mogelijk minder koffie drinken	C
Boekema; <sup>19</sup> 2001	open populatie; n = 500; Nederland	aselect telefonisch interview omgeving Utrecht	koffie niet gerelateerd aan dyspepsie	lage prevalentie dyspepsie (1,4%) en IBS (6%)	C
Shah; <sup>23</sup> 2001	open populatie; 774 personen met dyspepsie	vragenlijst	voeding en gebruik van kruiden hingen niet samen met dyspepsie		C

OR = odds ratio; RR = relatief risico; IBS = prikkelbare darm syndroom

## Vraag 7. Wat is de prognose van patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten wat betreft klachten en kwaliteit van leven?

### Achtergrond

De aandacht gaat bij patiënten met maagklachten vaak naar medicamenteuze behandeling en de kortetermijnresultaten daarvan. Het belang van een therapeutische interventie dient echter te worden afgewogen tegen het natuurlijke beloop van de aandoening. Dit is des te meer het geval bij klachten waarbij het nut van farmacotherapie twijfelachtig is. Gelet op de invloed van maagklachten op de kwaliteit van leven is dat laatste een belangrijke uitkomstmaat naast de intensiteit van klachten.<sup>1</sup>

### Wetenschappelijke onderbouwing

De prognose van maagklachten loopt per studie aanzienlijk uiteen. Dit heeft te maken met de onderzoekspopulatie: consulteerders bij de huisarts versus algemene bevolking, dan wel Nederlandse situatie versus buitenland. In een oude studie uit de jaren zestig van de vorige eeuw, verricht in Schotland, waar een hoge ulcusprevalentie was en is, had 86% drie jaar na een eerste inventarisatie nog klachten.<sup>2</sup> Een soortgelijk beeld was er op het platteland van Minnesota, Verenigde Staten.<sup>3</sup> Deze resultaten werden niet bevestigd door ander Amerikaans onderzoek.<sup>4</sup> Twee onderzoeken in de Nederlandse situatie in de eerste lijn laten een veel gunstiger beeld zien: de klachten waren bij 70-80% van de patiënten na een jaar verbeterd of verdwenen.<sup>5,6</sup> De gunstige prognose was niet gerelateerd aan het soort medische interventies.<sup>6</sup> Omdat het hier observationeel onderzoek betreft, mogen geen conclusies worden getrokken ten aanzien van de effectiviteit van de interventies. Over de specifieke prognose van maagklachten bij niet-westerse allochtonen ontbreekt literatuur.

### Conclusie

Niveau 3

In Nederland is de prognose bij 70-80% van de patiënten met maagklachten in de huisartspraktijk gunstig. Dit geldt voor zowel de intensiteit van klachten als de kwaliteit van leven.

C Muris<sup>5</sup>, Quartero<sup>6</sup>

### Aanbeveling

De arts dient bij het beleid rond niet-onderzochte maagklachten rekening te houden met het gunstige beloop van de klachten bij het merendeel van de patiënten.

Tabel 7.1 Prognose van patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Uitkomstmaat	Resultaat	Opmerking	Bewijsklasse
<i>algemene populatie</i>					
Weir; <sup>2</sup> 1968	maagklachten; Schotland (hoge prevalentie van dyspepsie)	maagklachten, na drie jaar	86% nog actuele of recente maagklachten		C
Talley; <sup>3</sup> 1992	dyspepsie; Minnesota, Verenigde Staten	dyspeptische klachten, 12-20 maanden na eerste interview	86% nog klachten; ontstaan klachten met name bij < 45 jaar, vrouwen, ongetrouwd, artsbezoek	medicatiegebruik hangt samen met slechtere prognose	C
<i>eerste lijn</i>					
Ladabaum; <sup>4</sup> 2001	maagklachten; n = 268; Verenigde Staten	gemiddelde medicatieconsumptie, diagnostiek, kosten, na gemiddeld 13 maanden	30% langdurig zuurremmers	65% ontving H <sub>2</sub> -receptorblokkerende middelen	C
Muris; <sup>5</sup> 1996	'nieuwe' dyspepsie klachten; Nederland	diagnose; afwezigheid van klachten, na 1 jaar	bij 68% klachten verbeterd of verdwenen	geen rapportage over medicatie	C
Quartero; <sup>6</sup> 2002	maagklachten, nieuwe episode; n = 518; Nederland	dyspepsie, kwaliteit van leven, eigen waarderings, na één jaar	dyspepsie: 22% slechte score; kwaliteit van leven: 9% verslechtering; eigen mening: volgens 2.4% klachten niet verbeterd	82% ontving medicatie bij eerste consult; 91% in eerste jaar	C

## Literatuur

- Mearin F, Balboa A, Zarate N, Cucala M, Malagelada JR. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol* 1999;94:116-25.
- Weir RD, Backett EM. Studies of the epidemiology of peptic ulcer in a rural community: prevalence and natural history of dyspepsia and peptic ulcer. *Gut* 1968;9:75-83.
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165-77.
- Ladabaum U, Fendrick AM, Scheiman JM. Outcomes of initial noninvasive *Helicobacter pylori* testing in US primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2051-7.
- Muris JWM, Starmans R, Fijten GH, Knottnerus JA. One-year prognosis of abdominal complaints in general practice: a prospective study of patients in whom no organic cause is found. *Br J Gen Pract* 1996;46:715-9.
- Quartero AO, Numans ME, Post MW, Melker RA de, Wit NJ de. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.

**Vraag 8. Wat is de waarde van aanvullende diagnostiek bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten in termen van: (a) het vinden van een verklaring voor de klacht, (b) verbetering van kwaliteit van leven, (c) vermindering van medicatiegebruik?**

## Achtergrond

Gepresenteerde symptomen van pijn of ongemak in de bovenbuik leiden tot een werkhypothese of symptoomdiagnose 'maagklachten'. Gezien de gebrekkige specificiteit van deze symptomen ontstaat bij persisteren of recidiveren van de klachten bij patiënt en arts de behoefte aan nadere diagnostiek. Eén of meer van de genoemde vragen kunnen ten grondslag liggen aan deze behoefte. Bij de beantwoording hiervan moet onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met functionele maagklachten en patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten. Er is weinig wetenschappelijke argumentatie aan te voeren voor het al dan niet gebruiken van diagnostiek. Iedere arts bepaalt aan de hand van een aantal factoren – waaronder extreme bezorgdheid van de patiënt en ernst van de klachten – of er (aanvullend) onderzoek wordt gedaan. De diagnostische superioriteit van endoscopie ten opzichte van röntgenonderzoek van de maag is al sedert enkele decennia onomstreden.<sup>1,2</sup>

## Wetenschappelijke onderbouwing

*Verklaring voor de klacht.* In ongeveer 30-50% van de gevallen wordt bij endoscopische diagnostiek van maagklachten een pathofysiologisch substraat aangetroffen, waarvan een relatie met de klachten aannemelijk is.<sup>3,5</sup>

*Kwaliteit van leven, geruststelling.* Twee studies suggereren een verbetering van kwaliteit van leven na endoscopie vanwege minder consultatie en minder gebruik van geneesmiddelen.<sup>7,8</sup>



Een andere studie laat weinig twijfel: kort na een normale uitslag van een scopie is de kwaliteit van leven vergelijkbaar met die in de algemene bevolking, terwijl die vóór de scopie duidelijk minder was.<sup>10</sup> Een studie waarin röntgenonderzoek werd vergeleken met empirische therapie, toonde geen verschil in kwaliteit van leven.<sup>11</sup>

*Vermindering consultatie en medicatiegebruik.* In de twee studies uit de eerste lijn blijkt dat na endoscopie er een aanzienlijke vermindering in consulten, GE-consulten en gebruik van medicatie is;<sup>7</sup> dit is vooral het geval wanneer de endoscopie geen afwijkingen vertoont, maar in mindere mate ook wanneer er wel een afwijking was gevonden.<sup>8</sup> Een studie in de Verenigde Staten waarin endoscopie werd vergeleken met röntgenonderzoek, bevestigt de verminderde kosten van medicatie na endoscopie.<sup>12</sup> In een systematische review worden de resultaten van genoemde studies bevestigd, maar hierbij wordt wel aangetekend dat in de beide studies uit de huisartspraktijk niet gecorrigeerd was voor het natuurlijk beloop.<sup>6</sup>

**Conclusies**

Niveau 3	Bij endoscopische diagnostiek wordt bij ongeveer 30-50% van de patiënten een verklaring voor de maagklachten gevonden.  C Heikkinen <sup>3</sup> , Numans <sup>4</sup> , Quartero <sup>5</sup>
Niveau 3	Er zijn duidelijke aanwijzingen dat een normale uitslag van endoscopie bijdraagt aan de geruststelling en verbetering van kwaliteit van leven.  C Wiklund <sup>10</sup>
Niveau 3	Er zijn duidelijke aanwijzingen dat endoscopische diagnostiek tot een verminderd gebruik van consultatie en medicatiegebruik leidt.  C Ofman <sup>6</sup> , Hungin <sup>7</sup> , Jones <sup>8</sup>

**Overige overwegingen**

Hoewel endoscopie bij patiënten met langer bestaande klachten dus een positieve invloed heeft op kwaliteit van leven en medicatiegebruik, is de invloed ervan niet onderzocht bij patiënten met kort bestaande klachten. Gezien de etiologie en gunstige prognose van maagklachten (zie hoofdstuk 7, vraag 6 en 7) is naar het oordeel van de werkgroep, bij kort bestaande maagklachten, een terughoudend beleid ten aanzien van het aanvragen van endoscopie gewenst. Ook andere aspecten die kwaliteit van leven beïnvloeden, zoals ongerustheid van de patiënt, moeten worden meegenomen in de beslissing al of niet endoscopie aan te vragen. Uiteindelijk kunnen ook overwegingen als gebruik van gezondheidsvoorzieningen (consultatie, medicatie, beschikbaarheid endoscopie) meespelen.

**Tabel 8.1 Waarde van aanvullende diagnostiek bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Onderzoeksmethode	Uitkomstmaat en resultaat	Bewijsklasse
<i>verklaring voor de klacht</i>				
Heikkinen; <sup>3</sup> 1995	eerste lijn; 400 ongeselecteerde patiënten met dyspepsie	anamnese, labtest en endoscopie of echo of lactose-intolerantie	55% functioneel; 45% organisch	C
<i>geruststelling van de patiënt/verbetering van kwaliteit van leven</i>				
Ofman; <sup>6</sup> 1999	21 RCT's; dyspepsie/endoscopie	endoscopie; criteria: klachtenpatroon; aantal consulten/medicatie; medisch handelen; kosteneffectiviteit	klachten en kwaliteit van leven: geen statistisch significant verschil; medisch handelen: geen verandering; non-invasief kosteneffectiever dan endoscopie; vermindering consulten en medicatie bij normale endoscopie	B
Hungin; <sup>7</sup> 1994	eerste lijn; 715 patiënten met dyspepsie; normale/bijna normale/abnormale endoscopie		aantal dyspepsie-/non-dyspepsie-consulten 12 maanden voor en na endoscopie: normale scopie: 57% minder; bijna normale endoscopie: 37% minder; abnormale endoscopie: 33% minder; alle klachten: normale endoscopie: 21% minder; bijna normale endoscopie: 23% meer; 19% verwijzing	B
Jones; <sup>8</sup> 1988	eerste en tweede lijn; 81 patiënten met bovenbuikklachten; normale tot bijna normale endoscopie		minder consulten en recepten voor maagklachten en psychische klachten in het jaar na endoscopie dan het jaar ervoor	B
Morris; <sup>9</sup> 1992	tweede lijn; 93 patiënten met onverklaarbare dyspepsie	endoscopie; controle; 47 patiënten met organische dyspepsie; vragenlijst: klachtenpatroon, verbetering, tevredenheid, psyche overige klachten dyspepsie	meer lichamelijke klachten, grotere onttevredenheid, minder verbetering; psychische klachten hetzelfde	B
Wiklund; <sup>10</sup> 1998	tweede lijn; 196 patiënten met klachten zonder behandeling; Noorwegen	kwaliteit-van-leven-meting voor en één week na endoscopie	kwaliteit van leven na endoscopie zonder afwijkingen gelijk aan die in bevolking	C
<i>vermindering van gebruik anti-dyspeptische medicatie na endoscopie</i>				
Ofman; <sup>6</sup> 1999	artikelen over effectiviteit van endoscopie		refereert studies van Jones en Hungin; stelt dat onbekend is wat zou zijn gebeurd zonder endoscopie	B
Longstreth; <sup>12</sup> 1992	66 patiënten met dyspepsie; 62/66 zonder ulcus	endo versus barium röntgenfoto persist./rec. dyspepsie en medicatie, excl.: eerder ulcus, operatie voor ulcus/oes., endo in voorgaande zes maanden	kosten van consultatie, medicatie en diagnostiek in zes maanden na endoscopie: bij endoscopeconsult kosten 29% van röntgenfoto; medische kosten van 46.6 voor endoscopie naar 30.4 na endoscopie	B
Hungin; <sup>7</sup> 1994	eerste lijn; 250 patiënten met dyspepsie zonder afwijkingen na 'open access'-endoscopie		57% reductie in aantal consulten bij geen afwijkingen, 33% bij grote en 37% bij kleine; 60% zonder afwijkingen stopt of vermindert medicatie na endoscopie, 19% bij grote en 35% bij kleine afwijkingen	C
Jones; <sup>8</sup> 1988	eerste lijn; 88 patiënten met non-ulcer-dyspepsie van 352 patiënten na 'open access'-endoscopie		aantal consulten van 6,5-4,2; aantal GE-consulten van 2,8-0,4; GE-medicatie van 2,2-0,4; één patiënt na acht maanden bloedend peptisch ulcus	C



## Aanbeveling

Bij kort bestaande maagklachten zonder alarmsymptomen is, gezien de gunstige prognose, een terughoudend diagnostisch beleid aangewezen. Als de klachten persisteren ondanks empirische behandeling, is aanvullend onderzoek gewenst, waarbij laagdrempelige endoscopie een belangrijke optie is.

## Literatuur

1. Barnes RJ, Gear MWL, Nicol A, Dew AB. Study of dyspepsia in a general practice as assessed by endoscopy and radiology. *BMJ* 1974;4:214-6.
2. Laufer I. Assessment of the accuracy of double contrast gastroduodenal radiology. *Gastroenterology* 1976;71:874-8.
3. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Raesaenen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:519-23.
4. Numans ME, Graaf Y van der, Wit NJ de, Touw-Otten F, Melker RA de. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Fam Pract* 1994;11:382-8.
5. Quarero AO, Numans ME, Wit NJ de. Gastroscopie is vaker afwijkend dan de huisarts verwacht. *Huisarts Wet* 2001;44:590-4.
6. Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. *Am J Med* 1999;106:335-46.
7. Hungin APS, Thomas PR, Bramble MG, Corbett WA, Idle N, Contractor BR, et al. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44:519-21.
8. Jones R. What happens to patients with non-ulcer dyspepsia after endoscopy? *Practitioner* 1988;232:75-8.
9. Morris C, Chapman R, Mayou R. The outcome of unexplained dyspepsia, a questionnaire follow-up study of patients after endoscopy. *J Psychosom Res* 1992;36:751-7.
10. Wiklund I, Glise H, Jerndal P, Carlsson J, Talley NJ. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998;47:449-54.
11. Goodson JD, Lehmann JW, Richter JM, Read JL, Atamian S, Colditz GA. Is upper gastrointestinal radiography necessary in the initial management of uncomplicated dyspepsia? A randomized controlled trial comparing empiric antacid therapy plus patient reassurance with traditional care. *J Gen Intern Med* 1989;4:367-74.
12. Longstreth GF. Long-term costs after gastroenterology consultation with endoscopy versus radiography in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 1992;38:23-6.

**Vraag 9. Wat is bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten de therapeutische effectiviteit van: (a) zuurremming, (b) prokinetica en (c) niet-medicamenteuze interventies?**

**Vraag 9a. Wat is bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten de therapeutische effectiviteit van zuurremmende middelen?**

## Achtergrond

Ulcusziekte en refluxziekte worden bij 20-30% van de mensen met niet-nader-onderzochte maagklachten aangetroffen. Bij deze patiënten is zuurremmende behandeling rationeel. Bij degenen met functionele maagklachten is geen ratio aan te geven voor een specifieke medicamenteuze behandeling en bij hen is deze behandeling nauwelijks effectiever dan placebo (zie hoofdstuk 11, vraag 22). Empirisch onderzoek in de groep niet-nader-onderzochte maagklachten moet antwoord geven op de vraag of, en zo ja welke, medicamenteuze behandeling het effectiefst is. Naast zuurremmende behandeling (antacida, zuurproductieremmers) komen hiervoor prokinetica in aanmerking, gezien de hoge prevalentie van motiliteitsstoornissen bij functionele maagklachten. De persisterende associatie tussen maagklachten en psychologische factoren maakt de vraag naar het effect van psychotrope medicatie (antidepressiva, anxiolytica) relevant; ten aanzien van niet-nader-onderzochte maagklachten ontbreekt hiervoor literatuur.

## Wetenschappelijke onderbouwing

**Antacida.** Op basis van een studie mag worden geconcludeerd dat er op zijn minst enig effect op klachten is van antacida: 30% van de patiënten ondervond verlichting van het prominentste symptoom.<sup>1</sup> De selectie in deze studie was gericht op patiënten met zuurgerelateerde aandoeningen. Een andere studie, onder weinig patiënten, draagt weinig bij: het spasmolyticum dicyclomine wordt in Nederland niet gebruikt voor de indicatie 'maagklachten'.<sup>2</sup>

**H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers.** Een systematische review naar de effectiviteit van protonpompremmers, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en antacida bij dyspepsie laat zien dat protonpompremmers effectiever zijn dan zowel H<sub>2</sub>-receptorantagonisten als antacida bij de behandeling van dyspepsie.<sup>3</sup> Over de effectiviteit van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten vergeleken met die van antacida en placebo kon in deze review geen uitspraak gedaan worden bij gebrek aan goed uitgevoerde studies. De auteurs geven aan dat de patiëntenpopulaties die zij beschrijven, waarschijnlijk een selectie vormen en relatief veel patiënten met refluxziekte betreffen.

In twee goed uitgevoerde Nederlandse studies was er geen verschil in effect tussen de verschillende maagmiddelen. In de ene studie werd bij 263 personen een protonpompremmer vergeleken met cisapride; protonpompremmers leken effectiever bij refluxklachten, een prokineticum leek effectiever bij specifieke klachten.<sup>4</sup> In de andere studie met 563 personen werd ranitidine met cisapride vergeleken.<sup>5</sup> Beide studies lieten geen statistisch significant verschil zien in effect van de behandeling op de symptoomscore.

## Conclusies

Niveau 2	Antacida geven bij ongeveer 30% van de patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten verlichting van het prominentste symptoom.  A2 Goves <sup>1</sup> B Kagan <sup>2</sup>
Niveau 1	H <sub>2</sub> -receptorantagonisten en protonpompremmers zijn beide effectief bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten.  A1 Delaney <sup>3</sup> A2 Lewin-van den Broek <sup>4</sup> , Quartero <sup>5</sup>

## Overige overwegingen

Er zijn vraagtekens geplaatst bij de effectiviteit van protonpompremmers ten opzichte van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. De in de geïncludeerde studies betrokken patiëntengroepen zijn divers, waarbij refluxziekte oververtegenwoordigd lijkt te zijn. Ofschoon een deel van de niet-nader-onderzochte maagklachten refluxziekte zal betreffen, is het nut van zuurremming bij het grote aandeel functionele maagklachten in deze groep op zijn minst twijfelachtig. Voor de totale groep patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten ontbreekt bewijs voor de superioriteit van protonpompremmers boven H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Daarnaast zijn de kosten van protonpompremmers momenteel duidelijk hoger.

## Aanbevelingen

Bij niet-nader-onderzochte maagklachten zijn antacida en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten middelen van de eerste keuze. Met name bij geringe of incidentele klachten kunnen antacida, vanwege hun directe klachtenverlichting, een effectieve behandeling zijn.

## Literatuur

- Goves J, Oldring JK, Kerr D, Dallara RG, Roffe EJ, Powell JA, et al. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginat liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:147-57.
- Kagan G, Huddlestone L, Wolstencroft P. Comparison of dicyclomine with antacid and without antacid in dyspepsia. *J Int Med Res* 1984;12:174-8.
- Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Oakes R, Moayyedi P, et al. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- Lewin-van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, Wit NJ de, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
- Quartero AO, Numans ME, Melker RA de, Hoes AW, Wit NJ de. Dyspepsia in primary care: acid suppression as effective as prokinetic therapy. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:942-7.

Tabel 9.1 Effectiviteit van zuurremmende middelen bij niet-nader-onderzochte maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Uitkomstmaat en resultaat	Bewijsklasse
<i>antacida</i>				
Goves, <sup>1</sup> 1998	eerste lijn; n = 674; recent dyspepsie; zuurbranden frequentste symptoom; niet onderzocht?	Antagel 10 ml 4 dd versus omeprazol 1 dd; 4 weken	verdwijnen van 'most common' symptomen: 30 versus 64%; verdwijnen van 'overall' symptomen: 16 versus 30%	A2
Kagan, <sup>2</sup> 1984	tweede lijn; n = 42; dyspepsie; functioneel?	antacida en dicyclomine versus alleen dicyclomine	geen verschil	B
<i>zuurremming: H<sub>2</sub>RA, PPI</i>				
Delaney, <sup>3</sup> 2001	eerste lijn; ongeselecteerd of verwezen voor endoscopie met dyspeptische klachten a twee studies; n = 1186 b drie studies; n = 1267 c één studie; n = 255 d één studie; n = 263 e één studie; n = 562	a PPI versus antacida b PPI versus H <sub>2</sub> RA c H <sub>2</sub> RA versus antacida d PPI versus cisapride versus standaard behandeling e omeprazol versus lansoprazol	a: RR: 0,72 b: RR: 0,63 c, d en e: inconclusief of niet statistisch significant	A1
Lewin-van den Broek, <sup>4</sup> 2001 (= Delaney d)	n = 263; maagklachten excl. alarmsymptomen	PPI versus cisapride versus standaardbehandeling	therapiefalen na 12 maanden: geen verschil	A2
Quartero, <sup>5</sup> 2001	n = 563; dyspepsie; excl.: peptisch ulcus duodeni of refluxziekte in voorgeschiedenis; refluxklachten; ulcusklachten; alarmsymptomen	cisapride versus ranitidine	klachtenvrij na vier maanden: 43,3% versus 39,5%	A2

H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonist; PPI = protonpompremmer; RR = relatief risico

### Vraag 9b. Wat is bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten de therapeutische effectiviteit van prokinetica?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Prokinetica zijn onderzocht in een systematische Cochrane-review over initieel beleid bij maagklachten,<sup>1</sup> en verder bij niet-onderzochte maagklachten in twee recente studies in de Nederlandse huisartspraktijk.<sup>2,3</sup> In de ene studie is cisapride vergeleken met een protonpompremmer, waarbij geen voordeel van een van beide medicamenten werd gezien.<sup>2</sup> Ofschoon een gebrekkige ‘power’ harde uitspraken verhindert, waren er aanwijzingen dat de subgroep met specifieke klachten voordeel had van het prokineticum. In de andere studie werd geen voordeel van cisapride gezien boven ranitidine. Na vier maanden had in beide groepen 40% van de patiënten een blijvende respons.<sup>3</sup>

#### Conclusies

Niveau 1	Bij niet-nader-onderzochte maagklachten is cisapride ten minste zo effectief als H <sub>2</sub> -receptorantagonisten.  A1 Delaney <sup>1</sup> , A2 Lewin-van den Broek <sup>2</sup> , Quartero <sup>3</sup>
Niveau 3	Bij patiënten met maagklachten, maar zonder aanwijzingen voor zuur-gerelateerde oorzaken zoals reflux- of ulcusziekte (zure oprispingen, zuurbranden, hongerpijn, voorgeschiedenis van ulcus- of refluxziekte) zou cisapride effectiever kunnen zijn dan zuurproductieremmers.  A2 Lewin-van den Broek <sup>2</sup>

#### Overige overwegingen

De toepassing van cisapride is sinds het uitvoeren van genoemde studies aanzienlijk ingeperkt door de ernstige bijwerkingen die zijn geconstateerd. Ofschoon er geen aanwijzingen zijn voor soortgelijke bijwerkingen bij de overige prokinetica, is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van domperidon of metoclopramide bij niet-nader-onderzochte maagklachten. Gezien het gunstige beloop bij het merendeel van de patiënten en het voorhanden zijn van alternatieven, is er naar de mening van de werkgroep geen reden tot het gebruik van prokinetica.

#### Aanbeveling

Voor prokinetica is geen plaats bij de behandeling van niet-nader-onderzochte maagklachten.

Tabel 9.2 Niet-nader-onderzochte maagklachten: therapeutische effectiviteit

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Uitkomstmaat en resultaat	Bewijsklasse
<i>zuurremming: H<sub>2</sub>RA, PPI</i>				
Delaney; <sup>1</sup> 2001	eerste lijn; ongeselecteerde patiënten en patiënten verwezen voor endoscopie met dyspeptische klachten a twee studies n = 1186 b drie studies n = 1267 c één studie n = 255 d één studie n = 263 e één studie n = 562	a PPI versus antacida b PPI versus H <sub>2</sub> RA c H <sub>2</sub> RA versus antacida d PPI versus cisapride versus standaardbehandeling e omeprazol versus lansoprazol	a RR 0,72 b RR 0,63 c/d/e inconclusief of niet statistisch significant	A1
<i>prokinetische therapie</i>				
Lewin-van den Broek; <sup>2</sup> 2001 (= Delaney d)	eerste lijn; 263 patiënten met nieuwe episode van dyspepsie	cisapride versus omeprazol (op basis van presenterend symptoom, prompte endoscopie); vier tot acht weken	klachtenvrij of noodzaak aanvullende diagnostiek: geen verschil tussen groepen; cisapride mogelijk beter bij specifieke klachten	A2
Quartero; <sup>3</sup> 2001	eerste lijn; 563 patiënten met dyspepsie > 2 weken; reflux/ulcus in voorgeschiedenis uitgesloten	cisapride 20 mg 2 dd versus ranitidine 150 mg 2 dd; vier weken	klachtenvrij drie maanden na therapie: 43% versus 40% (niet statistisch significant)	A2

PPI = protonpompremmer; H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonist; RR = relatief risico

## Literatuur

1. Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Oakes R, Moayyedi P, et al. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
2. Lewin-van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, Wit NJ de, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
3. Quarero AO, Numans ME, Melker RA de, Hoes AW, Wit NJ de. Dyspepsia in primary care: acid suppression as effective as prokinetic therapy. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:942-7.

## Vraag 9c. Wat is bij patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies?

### Achtergrond

Patiënten met maagklachten leggen vaak een relatie tussen bepaalde voedingsmiddelen en hun klachten. Het is echter de vraag in hoeverre niet-medicamenteuze adviezen rationeel zijn.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen goed uitgevoerd onderzoek gevonden naar het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en staken met roken als interventie bij niet-nader-onderzochte maagklachten.

### Conclusie

Niveau 4

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing mogelijk van niet-medicamenteuze adviezen (met name voedingsadviezen en het stoppen met roken) bij niet-nader-onderzochte maagklachten.

### Overige overwegingen

Anders dan bij medicamenteuze adviezen zijn er aan niet-medicamenteuze adviezen geen hoge kosten verbonden. Er zijn geen bijwerkingen en niet-medicamenteuze adviezen kunnen de patiënt handvatten geven zélf wat aan de klachten te doen. In focusgroepverslagen en een vragenlijstonderzoek naar verwachtingen bij patiënten stelden patiënten ook niet-medicamenteuze adviezen op prijs (zie *hoofdstuk 4*).

Bovendien is op basis van beperkt onderzoek een etiologische relatie tussen roken en niet-nader-onderzochte maagklachten aannemelijk (zie *hoofdstuk 7*).

Een deel van de patiënten met (persisterende) niet-nader-onderzochte maagklachten heeft refluxziekte.

## Aanbevelingen

Omdat een deel van de patiënten met niet-nader-onderzochte maagklachten refluxziekte heeft, is het zinvol aan hen dezelfde niet-medicamenteuze adviezen te geven als bij refluxziekte (zie vraag 20).

De arts kan overwegen aan te sluiten bij de persoonlijke voedingsintoleranties en leefstijlfactoren van de patiënt.

## Hoofdstuk 8

## Vervolgbeleid bij persisterende of recidiverende maagklachten

**Vraag 10. Bij welke patiëntengroepen met persisterende of recidiverende maagklachten is elk van de volgende strategieën het effectiefst: *H. pylori*-test, proefbehandeling met protonpompremmers, oesofagogastroduodenoscopie?**

### Achtergrond

Een in de eerste lijn gesignaleerd probleem is dat bewijs voor de effectiviteit van bepaalde behandelingen niet zonder meer generaliseerbaar is naar iedere patiënt die zich met (in dit geval) maagklachten op het spreekuur meldt.<sup>1-4</sup> De effectiviteit van verschillende strategieën (*H. pylori*-test and treat, korte proefbehandeling met protonpompremmers, endoscopie) is vastgesteld in populaties die door enige vorm van selectie tot stand zijn gekomen. De kenmerken van die populaties bepalen de overeenkomst met de individuele patiënt die de huisarts consulteert en daarmee de toepasbaarheid van de desbetreffende strategie bij die patiënt. De huisarts heeft in zijn spreekkamer kennis van leeftijd en geslacht van de patiënt, hij of zij verzamelt gegevens over de aard, de ernst en de duur van de klachten die worden gepresenteerd en is op de hoogte van achtergrondkenmerken van de praktijkpopulatie (zoals *H. pylori*- en ulcusprevalentie).<sup>5</sup> In het dossier van de patiënt zijn eventueel eerdere bij de desbetreffende patiënt vastgestelde aandoeningen en daarnaast het resultaat van eventuele eerdere behandelingen vermeld. Dit zijn de gegevens waarmee de beslissing voor een bepaalde behandeling of strategie wordt genomen. Het selecteren van een populatie met een hoge prevalentie van relevante aandoeningen raakt aan de kern van huisartsgeneeskundig handelen. Zoals eerder werd vermeld (*hoofdstuk 6*), is het onvoldoende mogelijk om uitsluitend op basis van patiëntkenmerken en klachtenpatroon tot een zekere diagnose te komen. Wanneer klachten langere tijd bestaan en empirisch zijn behandeld met eenvoudige medicamenten (zoals antacida en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten) zonder afdoende resultaat, ontstaat een nieuw beslismoment. Huisartsen maken dan een keuze tussen voortgaan op de weg van empirische behandeling (met bijvoorbeeld protonpompremmers) of het inzetten van aanvullende diagnostiek (*H. pylori*-test of endoscopie). De werkgroep heeft na weging van de wetenschappelijke gegevens besloten dat de keuze tussen de verschillende opties bij een individuele patiënt moet worden gemaakt op basis van individuele kenmerken. Aan de hand van aan- of afwezigheid van die kenmerken kan worden uitgemaakt of een patiënt relatief meer kans heeft op refluxziekte, peptisch ulcuslijden of maligniteit.

In het verleden werd bij de keuze voor aanvullende diagnostiek ook veelvuldig gebruikgemaakt van radiologisch onderzoek (dubbelcontrast-bariumponderzoek van de maag). Al in de jaren tachtig maakte vergelijkend onderzoek aannemelijk dat endoscopie wanneer werkelijk een diagnose moet worden gesteld, de voorkeur verdient.<sup>6</sup> In Nederland heeft radiologisch onderzoek, met name door de aanvragen vanuit de eerste lijn, nog lang standgehouden.<sup>7,8</sup> Gezien het feit dat endoscopie superieur is in diagnostische eigenschappen, vooral ook ten aanzien van diagnostiek van slijmvliesaandoeningen, bovendien de mogelijkheid biedt tot weefseldiagnostiek en ten slotte tegenwoordig alom beschikbaar en direct toegankelijk is – ook voor huisartsen – is oesofagogastroduodenoscopie het diagnostisch middel van keuze bij maagklachten.

In dit hoofdstuk wordt de effectiviteit van drie ‘strategische’ interventies bij patiënten met maagklachten gerelateerd aan de aldus vastgestelde kenmerken van de populatie waarin die effectiviteit is vastgesteld. Dit heeft tot doel na te gaan of er wellicht subgroepen van patiënten met maagklachten moeten worden benoemd met een hoge voorafkans op (a) *H. pylori*-besmetting of peptisch ulcus, (b) refluxziekte of (c) een anderszins ernstige organische afwijking zoals een maag- of oesophagusmaligniteit, waardoor de patiënt in aanmerking komt voor de passende strategie. Dat is van belang omdat theoretisch deze subgroepen van patiënten wellicht bij uitstek de patiënten zijn bij wie een van de genoemde strategieën het zinvolst is in termen van kosten, morbiditeit of sterfttekans.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Een *H. pylori*-test and treat'-strategie (het verrichten van een diagnostische *H. pylori*-test, indien positief gevolgd door eradicatorbehandeling) blijkt klinisch even effectief als een empirische proefbehandeling bij jonge patiënten met een *H. pylori*-infectie<sup>6</sup> of als primaire endoscopie in eveneens jonge populaties met een relatief hogere kans op een peptisch ulcus (> 10%).<sup>10-12</sup> In hoofdstuk 6 is vastgesteld dat de voorafkans op een peptisch ulcus wordt bepaald door de voorgeschiedenis (een eerder ulcus), relatief langdurig hardnekkig recidiverende dyspeptische klachten (met vooral pijn op de voorgrond), juist een hogere leeftijd (vanaf 45-50 jaar) en wellicht nog andere populatiekenmerken waarvan het relatieve belang nog niet afdoende is vastgesteld (bijvoorbeeld bepaalde groepen van mediterrane, Aziatische, Afrikaanse of Zuid-Amerikaanse afkomst).

Maagklachten komen veel voor bij migranten uit het gebied rond de Middellandse Zee. Veel allochtonen in Nederland komen uit landen waar *H. pylori* endemisch voorkomt. De prevalentie van *H. pylori*-infectie bij allochtonen met maagklachten is hoog; daarnaast laat een recente studie zien dat deze bij allochtonen van Turkse komaf met een ulcus duodeni hoger is dan bij autochtonen met een dergelijk ulcus.<sup>13</sup> Vooralsnog lijkt echter, ondanks de hogere prevalentie van *H. pylori*, de relatie tussen gepresenteerde klachten en aandoeningen aan slokdarm en maag niet anders te zijn bij allochtonen dan bij autochtonen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de prevalentieverschillen moeten leiden tot een ander initieel beleid van maagklachten bij allochtonen.

De diagnostische testeigenschappen van een proefbehandeling met protonpompremmers voor de diagnose ‘refluxziekte’ zijn onderzocht en vastgesteld bij patiënten met gemiddeld twee

maanden tot soms jaren ‘typische’, ernstige refluxklachten.<sup>14-23</sup> In deze onderzoeken werden patiënten met andere aandoeningen die tot misclassificatie zouden kunnen leiden (patiënten bij wie de kans groot was dat bij hen ten onrechte de diagnose ‘refluxziekte’ werd gesteld), vaak niet geïnccludeerd.<sup>17,18</sup> De behandeling met protonpompremmers is bij deze subgroepen van patiënten met refluxklachten het effectiefst,<sup>24</sup> maar zoals in hoofdstuk 10 wordt beschreven, is succes van de behandeling ook in deze optimale situatie beperkt bewijzend voor de diagnose ‘refluxziekte’ (sensitiviteit: circa 78%; specificiteit: circa 54%; positieve likelihoodratio: circa 1,8). Bij patiënten uit minder geselecteerde populaties, met een lagere prevalentie van ‘refluxziekte’, zijn de testeigenschappen van proefbehandeling met protonpompremmers nog minder gunstig.<sup>25</sup>

Primaire endoscopie is in enkele onderzoeken vergeleken met andere strategieën (empirische behandeling of *H. pylori*-test and treat').<sup>10-12,5-27</sup> Ook in deze onderzoeken werden patiënten geïnccludeerd met relatief langdurige en ernstige klachten. In recentere onderzoeken was endoscopie zinvoller dan empirische behandeling met zuurremmers bij vooral oudere patiënten (> 50 jaar) met langer bestaande klachten en in populaties met een bekende hoge voorafkans op afwijkingen die gericht moeten worden behandeld (bijvoorbeeld peptische ulcera of maligniteit).<sup>27</sup>

### Conclusies

Niveau 2	De aard, de ernst en de duur van de klachten, alsmede de prevalentie van <i>H. pylori</i> en ulcuslijden in de desbetreffende patiëntenpopulatie zijn van belang voor de klinische effectiviteit van de gekozen behandelstrategie bij patiënten met persistente of recidiverende maagklachten in de huisarts praktijk.  <i>B</i> <i>Quartero</i> <sup>3</sup> , <i>Numans</i> <sup>4</sup> , <i>Lewin-van der Broek</i> <sup>25</sup> , <i>Delaney</i> <sup>27</sup>
Niveau 1	De <i>H. pylori</i> -test and treat'-strategie is vooral effectief bij patiënten met chronisch klachten (vijf tot acht jaar), tijdens een (recidief)episode die ten minste twee maanden heeft geduurd op het moment van de interventie.  <i>A1</i> <i>Chiba</i> <sup>9</sup> , <i>McCull</i> <sup>10</sup> , <i>Lassen</i> <sup>11</sup> , <i>Delaney</i> <sup>12</sup>
Niveau 1	Behandelingssucces met protonpompremmers is niet bewijzend voor de diagnose ‘refluxziekte’: een derde tot de helft van de succesvol behandelde patiënten heeft geen refluxziekte. Dit is aangetoond bij patiënten met gemiddeld minimaal twee maanden typische en relatief hinderlijke refluxklachten.  <i>A2</i> <i>Bate</i> <sup>14</sup> , <i>Carlsson</i> <sup>15</sup> , <i>Fass</i> <sup>16</sup> , <i>Fass</i> <sup>17</sup> , <i>Galmiche</i> <sup>18</sup> , <i>Juul-Hansen</i> <sup>19</sup> , <i>Johnsson</i> <sup>20</sup> , <i>Schenk</i> <sup>21</sup> , <i>Venables</i> <sup>22</sup> , <i>Hatlebakk</i> <sup>23</sup>



## Niveau I

Primaire endoscopie is bij patiënten vanaf 50-55 jaar met langdurige dyspeptische klachten klinisch zinvoller dan empirische behandeling en *H. pylori*-test and treat' ten aanzien van de snelheid van klachtenreductie en afname van medische consumptie.

A2 McColl<sup>10</sup>, Lassen<sup>11</sup>, Delaney<sup>12</sup>, Delaney<sup>27</sup>

### Overige overwegingen

De methoden die kunnen worden gebruikt voor de inschatting van de kans op bepaalde aandoeningen die relevant zijn voor het inzetten van de in deze paragraaf besproken strategische beleidskeuzen, worden gedetailleerder toegelicht in *hoofdstuk 6* over voorspellende waarden van symptomen en patiëntkenmerken.

De keuze voor niet-invasief testen op *H. pylori* bij patiënten met maagklachten die aan bepaalde criteria voldoen, impliceert dat aan het testresultaat consequenties moeten worden verbonden. De keuze tussen *H. pylori*-test and treat' en *H. pylori*-test and investigate', waarbij in het laatste geval alleen de *H. pylori*-geïnfecteerden worden gepresenteerd voor endoscopie, is niet van invloed op de keuze bij wie op welk moment op *H. pylori* getest moeten worden.

Een belangrijk punt van discussie is of de groep allochtonen in Nederland, gezien het duidelijk hogere risico op *H. pylori*-infectie, als separate groep moet worden gezien waarvoor een ander beleid moet worden aanbevolen. *H. pylori* komt vaker voor bij personen van oorspronkelijk mediterrane, (Noord-)Afrikaanse, Zuid-Amerikaanse en Aziatische afkomst dan onder autochtone Nederlanders. Factoren van sociaal-economische aard zijn echter evenzeer op de *H. pylori*-prevalentie van invloed. Daarnaast zijn psychosociale factoren van invloed op de presentatie van klachten. Er is op basis van het huidige onderzoek geen eenduidig advies te geven voor een specifieke benadering van eventuele maagklachten bij allochtonen. Ook bij deze groep moeten, naast de relatief hoge prevalentie van *H. pylori*, de persistentie en ernst van de klachten worden meegewogen voordat strategische keuzen voor behandeling van de *H. pylori*-infectie of voor een proefbehandeling met een protonpompremmer in aanmerking komen. Een bijkomende overweging ten aanzien van de beleidskeuze kan zijn dat een deel van de patiënten een endoscopie als belastend ervaart.

Ten slotte moet er in de eerste lijn voor worden gewaakt dat strategische behandelingskeuzen te vroeg worden gemaakt. Door te vroege interventie of diagnostiek wordt er geen gebruik gemaakt van de relatief gunstige prognose bij maagklachten (natuurlijk beloop: 75% is klachtenvrij na het eerste jaar).<sup>3</sup>

### Aanbevelingen

De keuze voor de behandelstrategie bij de individuele patiënt met persistente of recidiverende maagklachten dient gemaakt te worden op basis van risico-inschatting van het bestaan van peptische ulcera, refluxziekte of maligniteit. Hierbij kunnen alleen relatieve voorkeuren voor elk van de drie opties worden aangegeven.

Een test op *H. pylori* wordt toegepast bij maagklachten anders dan typische refluxklachten, die ondanks symptomatische behandeling langdurig (ten minste twee maanden) persistenten of in het verleden bestaan hebben en herhaaldelijk (> 1x) terugkeren, het dagelijks leven hinderen of voorkomen in populaties met een bekend hoog risico op een peptisch ulcus.

Kortdurende proefbehandeling met protonpompremmers wordt toegepast bij typische refluxklachten (overheersend zuurbranden, oprispen) die na langdurige (ten minste twee maanden) symptomatische behandeling met lichtere medicatie persistenten, of het dagelijks leven dusdanig hinderen dat eerder met protonpompremmers moet worden behandeld.

Endoscopie is een aan *H. pylori*-test and treat' en kortdurende proefbehandeling met een protonpompremmer ten minste gelijkwaardige beleidskeuze, met name bij oudere patiënten en in geval van een sterke behoefte aan diagnostische zekerheid.

### Literatuur

- Joosen EA, Reininga JH, Manders JM, Ham JC ten, Boer WA de. Costs 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.
- Laheij RJ, Severens JL, Jansen JB, Lisdonk EH van de, Verbeek AL. Management in general practice of patients with persistent dyspepsia. A decision analysis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:563-7.
- Quarero AO, Numans ME, Post MW, Melker RA de, Wit NJ de. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.
- Numans ME, Lewin-van den Broek NT, Muris JW. Maagklachten bij de huisarts, is er wel nieuws? Kanttekeningen bij drie richtlijnen. *Huisarts Wet* 2001;44:385-9.
- Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;182(Suppl):17-24.
- Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, et al. Double contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *Ann Int Med* 1984;538-45.
- Chandieshaw P. Peptic ulcer and carcinoma: diagnosis with biphasic radiography compared with fiberoptic endoscopy. *Radiol* 1987;163:39-42.
- Koning RW. Commentaar op de NHG-standaard Maagklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1540-1.
- Chiba N, Zanten SJ van, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – *H. pylori* positive (CADET-Hp) randomised trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
- McColl KE, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1002.
- Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
- Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, Hobbs FD. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. *BMJ* 2001;322:898-901.

13. Loffeld RJLF, Putten ABMM van der. The occurrence of duodenal or gastric ulcer in two different populations living in the same region: a cross-sectional endoscopic study in consecutive patients. *Neth J Med* 2001;59:209-12.
14. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Alim Pharm Therap* 1999;13:59-66.
15. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
16. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Int Med* 1999;159:2161-8.
17. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Alim Pharm Ther* 2000;14:389-96.
18. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alim Pharm Ther* 1997;11:765-73.
19. Juul-Hansen P, Rydning A, Ditlef Jacobsen C, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopy-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:806-10.
20. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scan J Gastroenterol* 1998;33:15-20.
21. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1997-2000.
22. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965-73.
23. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999;319:550-3.
24. Pinxteren B van, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
25. Lewin-van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, Wit NJ de, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
26. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-6.
27. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet* 2000;356:1965-9.

Tabel 10.1 Patiëntkenmerken in onderzoek naar beleidsstrategieën bij maagklachten en reflux

Eerste auteur; jaar van publicatie	Patiënten	Klachten	Prevalentie (in %)	Oordeel over teststrategie			
<i>test and treat</i>							
Chiba; <sup>9</sup> 2002	50	51	120	dyspepsie	100	?	+
McColl; <sup>10</sup> 2002	36	53	24-60	dyspepsie	51	10	+
Lassen; <sup>11</sup> 2000	45	46	(drie tot acht episoden van > 2 maanden)	dyspepsie en reflux	28	19	+
<i>test and investigate</i>							
Delaney; <sup>12</sup> 2001	39	57	(20% recidiverende ziekte) > 10/16	dyspepsie en reflux	40	16	-
<i>PPI-test</i>							
Bate; <sup>14</sup> 1999	47	55	> 8	reflux	?	55	+
Carlsson; <sup>15</sup> 1998	50	50	> 3 (75% > 1)	reflux	28	61	+
Fass; <sup>16</sup> 1999	55	76	> 3	reflux	?	81	+
Fass; <sup>17</sup> 2000	55	94	> 3	reflux	?	60	+
Galmiche; <sup>18</sup> 1997	50	45	> 3	reflux	?	26	+/-
Juul-Hansen; <sup>19</sup> 2001	54	31	> 2	reflux (endoscopie-negatief)	17	52	+
Johnsson; <sup>20</sup> 1998	?	?	> 6	reflux	?	56	+
Schenk; <sup>21</sup> 1997	49	39	?	reflux	?	54	+

Tabel 10.1 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Patiënten gemiddelde leeftijd (in jaren)	mannen (in %)	Klachten duur (in maanden)	ernst (volgens schaal uit het artikel)	aard	Prevalentie (in %) <i>H. pylori</i> aandoening	Oordeel over teststrategie
<i>PPI-test</i>							
Venables; <sup>22</sup> 1997	51	52	75% > 1	70% > matig	reflux	? 31	+
Hatlebakk; <sup>23</sup> 1999	49	57	> 3	80% > matig	reflux	35 71	+
<i>endoscopie</i>							
Bytzer; <sup>26</sup> 1994	44	43	8	27% > matig	dyspepsie en reflux	? 21	+
Delaney; <sup>27</sup> 2000	63	50	(25% recidiverende ziekte)	10/16	dyspepsie en reflux	? 10	+
Lewin-van den Broek; <sup>25</sup> 2001	41	49	(73% recidieven)	? 46	dyspepsie en reflux	5	+/-

+ = goed; - = slecht; +/- = matig; ? = onbekend/niet vermeld

## Hoofdstuk 9

# Helicobacter pylori-diagnostiek en -behandeling

### Vraag 11. Wat is de efficiëntste diagnostische methode om H. pylori-infectie vast te stellen?

#### Achtergrond

Voor het testen op *H. pylori*-infectie kan gebruik worden gemaakt van invasieve (endoscopische) en niet-invasieve tests. De eerste worden gebruikt als er om klinische redenen tot een scopie is besloten. Als alleen de vraag moet worden beantwoord of een patiënt geïnfecteerd is, dan heeft een niet-invasieve techniek de voorkeur.

Indien onbehandeld, kunnen geïnfecteerde patiënten relatief gemakkelijk worden onderscheiden van niet-geïnfecteerde patiënten. Na mislukte behandeling is dat moeilijker wegens de vaak lage bacterie-aantallen. Niet alle tests hebben voor controle na behandeling goede testkarakteristieken. Er worden apart adviezen gegeven voor primaire diagnostiek en voor controle op eradicatie, waarbij primair is uitgegaan van in Nederland uitgevoerd onderzoek.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

##### Invasieve diagnostiek

De bij endoscopie uit de maagwand genomen biopten kunnen histologisch worden onderzocht, gekweekt of getest op de aanwezigheid van het bacteriespecifieke enzym urease (in Nederland wordt vaak de CLO-test gebruikt). Het verdient aanbeveling naast antrumbiopen ook corpus-biopen te nemen.<sup>1</sup> Invasieve *H. pylori*-diagnostiek heeft een hoge betrouwbaarheid als er twee of meer methoden worden gecombineerd.<sup>2</sup> Deze tests kunnen fout-negatieve uitslagen geven als de patiënt ten tijde van de scopie een protonpompremmer gebruikt.

##### Niet-invasieve diagnostiek

Voor niet-invasieve bepaling zijn er drie gangbare methoden. *Ureumademtests*. Bij deze test slikt de patiënt met <sup>13</sup>C of <sup>14</sup>C gelabeld ureum. Als *H. pylori*-bacteriën aanwezig zijn, splitst het bacteriële enzym urease het ureum. Hierbij komt gelabeld CO<sub>2</sub> vrij, dat in de uitademingslucht worden teruggevonden.<sup>3</sup> De testresultaten van de ureum-ademtest zijn zowel voor als na antibiotische therapie betrouwbaar, met een gemiddelde

sensitiviteit en specificiteit van > 95%.<sup>3-10</sup> Sommigen beschouwen de ureum-ademtest zelfs als de gouden standaard. Fout-negatieve ureumademtests worden vooral gezien bij patiënten die een protonpompremmer gebruiken,<sup>11,12</sup> of antibiotica. Een ademtest moet daarom pas worden verricht als een patiënt minstens twee weken geen protonpompremmer of antibiotica heeft gebruikt.

**Fecestests.** Diagnostische tests kunnen in de ontlasting *H. pylori*-antigeen aantonen. Deze tests zijn vooral onderzocht bij onbehandelde patiënten en hadden dan goede resultaten. In een gepoolde analyse van de gegevens van 2.879 patiënten werd een sensitiviteit van 93,1% en een specificiteit van 92,8% gemeld.<sup>6,13</sup> Verder zijn ook bij kinderen goede resultaten gemeld.<sup>14</sup> De polyklonale *HpSA*-test en de nieuwe monoklonale *Hp-stAR* waren in een vergelijkende studie even goed.<sup>15</sup> Na een eradicaatiekuur zijn de resultaten van een fecestest ter controle op genezing (bij lage bacterie-aantallen) duidelijk minder goed.<sup>6,13,16,17</sup> Fecestests dienen in het laboratorium te worden uitgevoerd. Ze geven, net als de ureumademtests, fout-negatieve uitslagen bij patiënten die een protonpompremmer of antibiotica gebruiken.<sup>11</sup>

**Serologische tests.** Bij infectie met *H. pylori* reageert de gastheer met een immuunreactie waarbij er in het bloed IgA-, IgM- en IgG-antistoffen tegen *H. pylori*-antigeen kunnen worden aangetroffen. Voor diagnostiek is het al dan niet aantonen van IgG-antistoffen voldoende. In het algemeen zijn de serologische ELISA-bepalingen in Nederland goed gevalideerd, zowel de commerciële als de door laboratoria zelf ontwikkelde tests.<sup>10,18-21</sup> In een Nederlands onderzoek in de huisartspraktijk waren de serologische Pyloriset III-test en de <sup>13</sup>C-ureumademtest even betrouwbaar.<sup>9</sup> Een identiek resultaat werd gerapporteerd uit Finland.<sup>22</sup>

Gepoolde resultaten van de ELISA-serologische bepaling laten niet altijd even goede resultaten zien.<sup>23</sup> Bij serologisch onderzoek is het vooral belangrijk te kijken naar een test die lokaal is gevalideerd en die dus rekening houdt met de lokale antigene variatie van de bacteriën en de populatie. De resultaten van de serologische tests zijn minder betrouwbaar bij niet-westerse allochtonen. Sneltests, waarbij in het kantoor van de arts een druppel bloed op een testkit wordt aangebracht, hebben niet zo'n hoge accuratesse.<sup>6</sup>

**Conclusies**

Niveau I	Voor primaire diagnostiek van <i>H. pylori</i> kan een ureumademtest, een fecestest of een in Nederland gevalideerde ELISA-serologische test worden gebruikt. Serologie is iets minder betrouwbaar bij niet-westerse allochtone patiënten.
A	Berger <sup>3</sup> , Parente <sup>4</sup> , Romagnuolo <sup>5</sup> , Vaira <sup>6</sup> , Thijs <sup>10</sup> , Vaira <sup>13</sup> , Doorn <sup>14</sup> , Arents <sup>16</sup> , Wouw <sup>18</sup> , Meijer <sup>19</sup> , Ende van der <sup>20</sup> , Lewin-van den Broek <sup>21</sup> , Oksanen <sup>22</sup> , Laheij <sup>23</sup> , Arents <sup>24</sup> , Roberts <sup>25</sup>
Niveau I	Voor controle op eradicatie geeft de ureumademtest de betrouwbaarste resultaten.
A	Berger <sup>3</sup> , Parente <sup>4</sup> , Romagnuolo <sup>5</sup> , Vaira <sup>6</sup> , Bilardi <sup>7</sup> , Perri <sup>8</sup> , Vaira <sup>13</sup> , Leodolter <sup>15</sup> , Arents <sup>16</sup> , Parente <sup>17</sup> , Thijs <sup>26</sup> , Wouw <sup>27</sup>

Niveau I	Testuitslagen zijn vaak fout-negatief als de patiënt op het moment van testen een protonpompremmer of een H <sub>2</sub> -receptorantagonist gebruikt.
A	Manes <sup>11</sup> , Abrams <sup>12</sup>

**Overige overwegingen**

Op grond van testkarakteristieken kunnen de ureumademtest, de fecestest en een in Nederland gevalideerde IgG-ELISA alledrie worden gebruikt. Het gebruik van de sneltests wordt ontraden. In Nederland zijn met de Pyloriset, de HmCap en de Meddens biotech-test adequate en op meer dan één plaats in Nederland gevalideerde en betrouwbare ELISA-tests voorhanden.

Er worden in Nederland op diverse plaatsen <sup>14</sup>C-ureumademtests verricht. Er zijn twee geregistreerde <sup>13</sup>C-ureumtests beschikbaar. Ademmonsters kunnen lokaal worden afgenomen en lokaal worden geanalyseerd of worden verstuurd naar een centraal laboratorium.

Er zijn in Nederland twee commerciële fecestests in de handel, maar die zijn, in tegenstelling tot de ademtest en de ELISA, nog niet in Nederlands onderzoek in de eerste lijn gevalideerd. In Nederland zijn de ureumademtest en de fecestest, in tegenstelling tot de ELISA-test, nog niet voor iedere huisarts toegankelijk en er is nog geen adequaat, volledig dekkend CTG-tarief voor deze tests.

Ten aanzien van de betrouwbaarheid van serologisch onderzoek wordt gewezen op de dalende betrouwbaarheid bij lage infectiegraad. Omdat met name bij jonge patiënten (< 30 jaar) de *H. pylori*-prevalentie laag is, hebben de serologische bepalingen een hoge negatief voorspellende waarde.<sup>1,25</sup> Fout-positieve uitslagen worden procentueel weliswaar vaker gezien, maar omdat er maar weinig *H. pylori*-positieve patiënten zijn, is het absolute aantal patiënten met een fout-positieve uitslag gering. In het ergste geval betekent het dat een klein aantal patiënten ten onrechte met antibiotica wordt behandeld. Dit bezwaar weegt echter op tegen het (bij veel patiënten overbodig) opnieuw testen met een andere diagnostische methode van alle patiënten met een positieve testuitslag.

Hoewel de ademtest en de fecestest voor primaire diagnostiek op basis van testkarakteristieken een lichte voorkeur genieten, wordt er op basis van praktische argumenten (zoals beschikbaarheid) veelal voor serologisch onderzoek gekozen.

Wat betreft de controle op succesvolle eradicaatietherapie is de afweging nog gecompliceerder. In diverse studies waarin de fecestest na eradicaatietherapie werd vergeleken met de ureumademtest, presteerde de fecestest slechter.<sup>7,8</sup> Serologische follow-up is ook mogelijk; er dienen in dat geval twee sera beschikbaar zijn: één afgenomen voor het starten van antibiotische therapie en één zes maanden erna. Als de antistof titer in het tweede bloedmonster duidelijk is gedaald, is dat een betrouwbaar bewijs voor eradicatie. Voor de Pyloriset is in twee Nederlandse studies aangetoond dat eradicatie vrijwel zeker is bij een daling van de titer met meer dan 40%.<sup>26,27</sup> De ademtest heeft dus ter controle op eradicatiesucces op grond van testeigenschappen de voorkeur, maar is niet overal beschikbaar. Serologische follow-up is weliswaar effectief, maar kan pas na zes maanden betrouwbaar plaatsvinden.

## Aanbevelingen

Voor primaire diagnostiek van *H. pylori*-infectie kan een ureumademtest, een fecestest of een in Nederland gevalideerde ELISA-serologische test worden gebruikt. De laatste is als enige algemeen beschikbaar en heeft vooralsnog de voorkeur zo lang de ureumademtest niet breder beschikbaar is.

Voor controle op eradicatie is zowel de ureumademtest (betrouwbaar minstens vier weken na antibiotische therapie) als de ELISA-bepaling (betrouwbaar zes maanden na antibiotische therapie) effectief, maar de ureumademtest heeft op praktische gronden de voorkeur.

Zuurremmende therapie dient 14 dagen te worden gestopt alvorens een patiënt betrouwbaar kan worden getest met biopten, ademtest of fecestest.

Routinematige diagnostiek naar *H. pylori* tijdens endoscopie wordt niet aanbevolen.

## Literatuur

- Vassallo J, Hale R, Ahluwalia NK. CLO(r) versus histology: optimal numbers and site of gastric biopsies to diagnose *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:387-90.
- Laheij RJF, Boer WA de, Jansen JBMJ, Lier HJJ van, Schneeberger PM, Verbeek ALM. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. J Clin Epidemiol 2000;53:742-6.
- Berger A. *Helicobacter pylori* breath tests. How does it work? BMJ 2002;324:1263.
- Parente F, Bianchi Porro G. The <sup>13</sup>C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:803-6.
- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. Am J Gastroenterol 2002;97:113-26.
- Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. Gut 2001;48:287-9.
- Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1733-8.
- Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and <sup>13</sup>C-urea breath test in patients after eradication treatments. Am J Gastroenterol 2002;97:2756-62.
- Weynen CF, Hendriks HA, Hoes AW, Verwey WM, Verhey TJM, Wit NJ de. New immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared with urease test, <sup>13</sup>C-breath test and histology: validation in the primary care setting. J Microbiol Methods 2001;46:235-40.
- Thijs JC, Zwet AA van, Thys WJ, Oei HB, Karrenbad A, Stellaard F, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. Am J Gastroenterol 1996;91:2125-9.
- Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:73-9.
- Abrams DN, Koslowsky I, Matte G. Pharmaceutical interference with the [<sup>14</sup>C] carbon urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. J Pharm Pharmaceut Sci 2000;3:228-33.
- Vaira D, Ricci C, Menegatti M, Gatta L, Berardi S, Tamioeri A, et al. Stool test for *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 2001;96:1935-7.
- Doorn OJ van, Bosman DK, Hoff BW van 't, Taminiua JA, Kate FJ ten, Ende A van der. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1061-5.
- Leodolter A, Peitz U, Ebert MP, Agha-Amiri K, Malfertheiner P. Comparison of two enzyme immunoassays for the assessment of *Helicobacter pylori* status in stool specimens after eradication therapy. Am J Gastroenterol 2002;97:1682-6.
- Arents NL, Zwet AA van, Thijs JC, Jong A de, Oudkerk Pool M, Kleibeuker JH. The accuracy of the *Helicobacter pylori* stool antigen test in diagnosing *H. pylori* in treated and untreated patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:383-6.
- Parente F, Maconi G, Bianchi Porro G, Caselli M. Stool test with polyclonal antibodies for monitoring *Helicobacter pylori* eradication in adults: a critical reappraisal. Scand J Gastroenterol 2002;37:747-9.
- Wouw BAM van de, Boer WA de, Jansz AR, Roymans RTJM, Staals APG. Performance of three commercially available ELISA's in detecting *Helicobacter pylori* infection when compared to biopsy-dependent diagnosis. J Clin Microbiol 1996;34:94-7.
- Meijer BC, Thys JC, Kleibeuker JH, Zwet AA van, Berrelkamp RJP. Evaluation of eight enzyme immunoassays for detection of immunoglobulin G against *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1997;35:292-4.
- Ende A van der, Hulst RWM van der, Roorda P, Tytgat GNJ, Dankert J. Evaluation of three commercial serological tests with different methodologies to assess *Helicobacter pylori* infection. J Clin Microbiol 1999;37:4150-2.
- Lewin-van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Wit NJ de, Smout AJPM, Verhey TJM. Validation and value of an enzyme-linked Immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* in primary care. Scand J Gastroenterol 1999;34:391-5.
- Oksanen A, Sipponen P, Sarna S, Rautelin H. Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in outpatients aged 45 years or less. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:554-7.
- Laheij RJF, Straatman H, Jansen JBMJ, Verbeek ALM. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. J Clin Microbiol 1998;36:2803-9.
- Arents NLA, Thys JC, Zwet AA van, Oudkerk Pool M, Gotz JM, Werf GT van de, et al. The approach of dyspepsia in primary care. A randomised trial comparing 'test-and-treat' with prompt endoscopy. Arch Intern Med (geaccepteerd voor publicatie).
- Roberts AP, Childs SM, Rubin G, Wit NJ de. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. Fam Pract 2000;17:S12-20.
- Thijs JC, Zwet AA van, Meyer BC, Berrelkamp RJP. Serology to monitor the efficacy of anti-*Helicobacter pylori* treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6:579-83.
- Wouw BAM van de, Laheij RJF, Schneeberger PM, Boer WA de. IgG serology at 6 months is a reliable predictor for cure of *H. pylori* infection. Gastroenterology 1999;54:A40-41.

## Vraag 12. Welk behandelingschema voor de eradicatie van *H. pylori* verdient de voorkeur?

### Achtergrond

Patiënten met *H. pylori*-infectie worden behandeld met een combinatie van middelen, bestaande uit een protonpompremmer met twee antibiotica en soms ook bismutsubcitraat.



Amoxicilline, claritromycine en metronidazol (of tinidazol) zijn de antibiotica die op grond van in-vitro-activiteit en in-vivo-effectiviteit het meest in aanmerking komen.

De literatuur bevat informatie over allerlei therapieën met verschillende combinaties van antibiotica, verschillende doseringen en verschillende behandelduur.<sup>1</sup>

Zoals bij alle infectieziekten geldt ook bij *H. pylori*-infecties dat de kans van slagen van een gekozen behandeling afhangt van de duur van de behandeling, de therapietrouw en de gevoeligheid van de bacteriestam voor de voorgeschreven antibiotica. Aangenomen kan worden dat de therapietrouw afneemt naarmate de behandelingsduur en de complexiteit van het behandelingschema toenemen. In de afweging tussen deze factoren die beide de kans van slagen van therapie bepalen, komt men vaak uit op een optimale duur van zeven dagen.<sup>2</sup> De gevoeligheid van *H. pylori* voor de voorgeschreven antibiotica verschilt regionaal. Amoxicillineresistentie komt wereldwijd nauwelijks voor.<sup>3</sup> Voor claritromycine en metronidazol ligt dit anders.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Uit meta-analysen blijkt dat wanneer wordt gekozen voor een behandeling bestaande uit een combinatie van een protonpompremmer en twee antibiotica gedurende zeven dagen, de effectiviteit van therapieën met claritromycine ruim 80% is.<sup>4</sup> Bij claritromycineresistentie neemt de effectiviteit met meer dan 50% af.<sup>4</sup> De effectiviteit van zevendaagse metronidazolhoudende kuren is meer dan 90%, tenzij de patiënt geïnfecteerd is met een metronidazolresistente stam. In dat geval neemt de effectiviteit af tot circa 50%.<sup>5</sup> Bij de behandeling met de zogenoemde quadruple-therapie (protonpompremmer, bismutsubcitraat, tetracycline en metronidazol) heeft de resistentie minder invloed, al is dit bij een therapieduur van zeven dagen niet volgens alle auteurs het geval.<sup>6,7</sup> Het nadeel van de quadruple-therapie is de ingewikkeldheid van de kuur, waardoor de therapietrouw afneemt en daarmee de kans van slagen van de therapie. In eerste instantie wordt dan ook de voorkeur gegeven aan een zevendaagse kuur met een protonpompremmer, amoxicilline, en claritromycine of metronidazol.

In Nederland is meer dan waar ook ter wereld onderzoek gedaan naar de prevalentie van resistentie.<sup>8-10</sup> Volgens die gegevens is de prevalentie van metronidazolresistentie in ons land afhankelijk van de regio en van de onderzochte populatie. De resistentie ligt tussen 10 en 25%. De resistentie voor claritromycine komt niet uit boven de 2% en neemt de laatste jaren niet of nauwelijks toe.

### Conclusies

Niveau I	Indien bij endoscopie bipten worden afgenomen voor <i>H. pylori</i> -kweek en -resistentiebepaling en de patiënt blijkt geïnfecteerd met een metronidazol-gevoelige stam, is triple-therapie met een protonpompremmer, amoxicilline en metronidazol gedurende zeven dagen het effectiefst als behandeling. Bij een metronidazolresistente stam is triple-therapie met een protonpompremmer, claritromycine en amoxicilline gedurende zeven dagen effectiever dan triple-therapie met een protonpompremmer, metronidazol en claritromycine of amoxicilline gedurende zeven dagen.
	A1 Wouden <sup>5</sup>

Niveau I	Als amoxicilline niet in aanmerking komt vanwege penicilline-overgevoeligheid, is triple-therapie met een protonpompremmer, metronidazol en claritromycine gedurende zeven dagen een effectief alternatief voor behandeling van <i>H. pylori</i> -infectie.
	A1 Wouden <sup>5</sup>
Niveau I	Niet alleen primaire resistentie speelt een rol bij therapiefalen. Na falen van de eerste behandeling kan ook secundaire resistentie zijn ontstaan. Bij herhalen van dezelfde behandeling is de genezingskans veel lager dan bij de eerste behandeling.
	A1 Boer de <sup>11</sup>

### Overige overwegingen

In toenemende mate worden *H. pylori*-infecties zonder endoscopische diagnose in de eerste lijn behandeld. In die gevallen is uiteraard geen resistentiepatroon beschikbaar. Hoewel behandelingen met metronidazolhoudende schema's het effectiefst zijn, wordt in Nederland de kans van slagen van therapie beïnvloed door de hoge prevalentie van metronidazolresistentie (10-25%).<sup>5</sup> Op grond daarvan verdient in het geval dat de infectie niet op geleide van het resistentiespectrum wordt behandeld, claritromycine de voorkeur.

### Aanbevelingen

Voor initiële behandeling van *H. pylori*-infecties in Nederland heeft, als het resistentiepatroon niet bekend is, triple-therapie met een protonpompremmer (standaarddosering 2 dd), amoxicilline (1.000 mg 2 dd) en claritromycine (500 mg 2 dd) gedurende zeven dagen de voorkeur.

Als ook voor de tweede behandeling geen resistentiepatroon bekend is, heeft quadruple-therapie met een protonpompremmer (standaarddosering 2 dd), bismutsubcitraat (120 mg 4 dd), tetracycline (500 mg 4 dd) en metronidazol (500 mg 3 dd) de voorkeur. Als ook die kuur faalt, moet de patiënt worden doorverwezen voor endoscopie met kweek en resistentiebepaling.

Aan patiënten met penicilline-overgevoeligheid kan het best triple-therapie met een protonpompremmer (standaarddosering 2 dd), metronidazol (500 mg 2 dd) en claritromycine (500 mg 2 dd) gedurende zeven dagen worden voorgeschreven voor behandeling van *H. pylori*-infectie.



**Literatuur**

1. Fishbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-39.
2. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
3. Zwet AA van, VandenBroucke Grauls CMJE, Thijs JC. Stable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:1596.
4. Houben MH, Beek D van de, Hensen EF, Craen AJ de, Rauws EA, Tytgat GN. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1047-55.
5. Wouden EJ van der, Thijs JC, Zwet AA van, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. 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.
6. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, Kwon DH, et al. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:745-50.
7. Hulst RW van der, Ende A van der, Homan A, Roorda P, Dankert J, Tytgat GN. Influence of metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998;42:166-9.
8. Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:511-5.
9. Zwet AA van, Boer WA de, Schneeberger PM, Weel J, Jansz AR, Thijs JC. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:861-4.
10. Wouden EJ van der, Zwet AA van, Vosmaer GD, Oom JA, Jong A de, Kleibeuker JH. Rapid increase in the prevalence of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 1997;3:385-9.
11. Boer WA de, Tytgat GN. Regular review: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2000;320:31-4.

**Tabel 12.1** Behandeling van patiënten met *H. pylori*-infectie

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeks-groep	Inclusie-criteria	Conclusies	Bewijsklasse
Houben; <sup>4</sup> 1999	<i>H. pylori</i> -eradicatiestudies	<i>H. pylori</i> -behandeling, duidelijke gegevens, goede <i>H. pylori</i> -test	bij claritromycineresistentie: effectiviteit van claritromycinebevattende therapie lager; bij nitroimidazolresistentie: effectiviteit van nitroimidazolbevattende therapie lager	A1
Van der Wouden; <sup>5</sup> 1999	<i>H. pylori</i> -eradicatie-studies met nitroimidazol	behandeling met een nitroimidazol, duidelijke gegevens, goede <i>H. pylori</i> -test	bij nitroimidazolresistentie neemt de effectiviteit van behandeling met een nitroimidazol af	A1

**Vraag 13. Is na behandeling van *H. pylori*-infectie bevestiging van geslaagde eradicatie geïndiceerd?**

**Achtergrond**

Bij alle infectieziekten moet na toediening van antibiotica worden beoordeeld of de infectie is genezen. Bij veel infectieziekten kan dit op basis van symptomen, maar bij *H. pylori*-infectie is er geen goede samenhang van persisterende klachten met persisterende infectie. De arts heeft een keuze tussen testen van alle patiënten (ook als zij geen symptomen hebben) en selectief testen van patiënten die klachten houden.

Bij de afweging of er een nieuwe test wordt gedaan na de eradicatietherapie, moet de kans op behandelingsucces worden meegewogen. De momenteel gangbare therapieën hebben in studies een genezingspercentage van rond 90%. De in de praktijk gehaalde genezingspercentages liggen echter aanzienlijk lager: 70 tot 90%. Dit is het gevolg van slechtere therapietrouw, maar ook van het significant lagere genezingspercentage bij patiënten zonder ulcera.<sup>1-3</sup>

**Wetenschappelijke onderbouwing**

De voorliggende vraag kan vanwege het ontbreken van prospectieve studies niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord. In studies wordt eigenlijk altijd iedereen routinematig getest.

In een (Amerikaanse) besliskundige analyse is onderzocht wat de beste strategie is voor patiënten met persisterende klachten na behandeling van een aangetoond peptisch ulcus.<sup>4</sup> Bij patiënten zonder klachten geeft de ureumademtest na één jaar een driemaal zo lage kans op een nieuw symptomatisch ulcus, maar de ademteststrategie is in de kosteneffectiviteitanalyse \$ 110 duurder dan follow-up zonder diagnostische test. De auteurs concluderen dat aan patiënten die klachten houden, ‘blind’ een tweede antibioticumkuur zou moeten worden voorgeschreven. Voor patiënten die geen klachten meer hebben, adviseren zij een ureumademtest. De definitie van persisteren van klachten is echter niet scherp; in prospectieve studies hielden veel ulcuspatiënten ook na genezing aanvankelijk nog klachten.<sup>5,6</sup>

In een tweede studie werd de wens van maagzweerpatiënten geïnventariseerd met een enquête: 90% van de patiënten prefereerde, indien zij asymptomatisch zouden zijn geworden, een controletest op eradicatie boven het uitsluitend testen bij recidiefklachten.<sup>7</sup>

**Conclusie**

Niveau 4	Er zijn geen onderzoeksgegevens om de effectiviteit van het routinematig dan wel alleen bij persisterende klachten controleren van succesvolle <i>H. pylori</i> -eradicatie te onderbouwen.
----------	---

**Overige overwegingen**

Bij de afweging of het succes van *H. pylori*-eradicatie moet worden geobjectieerd en, zo ja, bij elke behandelde patiënt, of alleen bij degenen bij wie de klachten persisteren, acht de werkgroep een aantal overwegingen van belang.

Een belangrijk argument voor de behandeling van patiënten met *H. pylori* is het risico op het ontwikkelen van een ulcus, een 'lifetime'-risico van circa 10%. Een additionele overweging is voor velen het feit dat *H. pylori*-infectie door de WHO is gemarkeerd als een klasse I-carcinogeen (met een zes- tot achtmaal grotere kans op het ontstaan van maagkanker). Heeft men besloten dat de infectie niet onbehandeld kan blijven, dan ligt het voor de hand dat men zeker wil zijn dat de behandeling gelukt is. Klachten zijn daarvoor een onvoldoende richtpunt; objectiveren met een diagnostische test is de enige efficiënte methode.

Maagklachten recidiveren vaak. Testen op succesvolle eradication is zinvol omdat reïnfectie in Nederland bij volwassenen zeer zeldzaam is.<sup>8-10</sup> Als de patiënt wordt behandeld vanwege een bewezen met *H. pylori*-samenhangende ulcusziekte, betekent het persisteren van de infectie dat de patiënt opnieuw ulcera kan ontwikkelen, met of zonder complicaties. Een negatieve controletest sluit toekomstig ulcuslijden (praktisch) uit.

Resistentievorming is een belangrijk probleem in de behandeling van patiënten met *H. pylori*. Op dit moment is er in Nederland een relatief lage resistente voor de verschillende antibiotica. Om dat ook in de toekomst te kunnen handhaven, is een accuraat behandelingsbeleid van groot belang, inclusief monitoring van succes.

Als een *H. pylori*-infectie wordt behandeld bij een patiënt zonder ulcusziekte, zullen de meeste patiënten klachten houden na behandeling. Immers, in de meeste gevallen geeft de infectie geen klachten. Als de patiënt na behandeling wel klachtenvrij is, zijn er geen grote gezondheidsrisico's door het persisteren van de infectie en zou een test mogelijk achterwege kunnen blijven. Het vervolgsbeleid bij de patiënt die wel klachten houdt, hangt direct samen met de *H. pylori*-status.

Een belangrijk pragmatisch punt van overweging is het feit dat de enige adequate methode voor het testen van eradicationssucces, de ureumademtest, niet overal beschikbaar is. Zoals bij vraag 11 werd geconcludeerd, is de validiteit van de fecestest voor dit doel niet duidelijk, en kan met een (tweede) ELISA-bepaling de eradication pas na zes maanden betrouwbaar worden aangetoond. Het empirisch voorschrijven van een tweedelijns antibiotische therapie bij een patiënt met persisterende symptomen, zonder dat met een diagnostische test is vastgelegd dat de infectie persisteert, lijkt op theoretische gronden in de meeste gevallen niet efficiënt. Klachten hebben immers meestal geen relatie met infectie. Het gebruik van een invasieve *H. pylori*-test ter bevestiging van eradicationssucces middels een biopsie bij endoscopie, zonder dat er andere klinische redenen zijn om een biopsie te verrichten, leidt tot een inefficiënt gebruik van diagnostische voorzieningen en wordt door de werkgroep ontraden.

## Aanbevelingen

Objectivering van het succes van een *H. pylori*-behandeling is in principe gewenst, maar kan in de huidige situatie meestal niet efficiënt worden uitgevoerd.

Alleen als de arts beschikt over een ureumademtest, dient hiermee bij elke patiënt eradication van de infectie te worden bevestigd, ten minste 30 dagen na het beëindigen van de antibiotische kuur.

Als de arts niet beschikt over een ureumademtest, is betrouwbare controle op korte termijn niet mogelijk. Een alternatief is dan serologische controle door middel van een ELISA-test na zes maanden, waarbij in geval van een succesvolle eradication een duidelijke daling van de antistofiter optreedt.

De werkgroep ontraadt het gebruik van endoscopische testmethoden ter controle van *H. pylori*-eradication bij patiënten zonder aangetoond peptisch ulcus, alsmede het voorschrijven van een tweedelijns eradicationsschema zonder voorafgaande objectivering van het falen van de eerste behandeling.

## Literatuur

1. Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocella L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1269-75.
2. Moayyedi P, Feltbower R, Cromble W, Mason S, Atha P, Brown J, et al. The effectiveness of omeprazole, clarithromycin and tinidazole in eradicating *Helicobacter pylori* in a community screen and treat programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:719-28.
3. Boer WA de, Tytgat GNJ. Should anti-*Helicobacter* therapy be different in patients with dyspepsia compared with patients with peptic ulcer diathesis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1281-4.
4. Griffith RI, Rabeneck L, Guzman G, Cromwell DM, Strauss MJ, Robinson JW, et al. Costs of managing *Helicobacter pylori* infected ulcer patients after initial therapy. *Helicobacter* 2001;6:66-76.
5. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test for *Helicobacter pylori* eradication. *BMJ* 1996;312:349-50.
6. McColl KEL, El-Nujumi LS, El-Omar EM. Assessment of symptomatic response as a predictor of *Helicobacter* status following eradication therapy in patients with ulcer. *Gut* 1998;42:618-22.
7. Fendrick AM, Chey WD, Magaret N, Palaniappan J, Fennerty MB. Symptom status and the desire for *Helicobacter pylori* confirmatory testing after eradication therapy in patients with peptic ulcer disease. *Am J Med* 1999;107:133-6.
8. Hulst RWM van der, Rauws EAJ, Koycu B, Keller JJ, Kate FJW ten, Dankert J, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Dis* 1997;176:196-200.
9. Wouden EJ van der, Thys JC, Zwet AA van, Kleibeuker JH. Six-year follow-up after successful triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1235-9.
10. Lai JYL, Boer WA de, Driessen WMM, Geuskens LM. Long-term follow-up after cure of *Helicobacter pylori* infection with 4 days of quadruple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:645-50.

## Vraag 14. Is na een eradicationkuur voor *H. pylori* bij een actief ulcus nabehandeling met zuurremming geïndiceerd? Zo ja, hoe lang?

### Achtergrond

Indien een ulcus is vastgesteld door middel van een endoscopie, en de door de endoscopist afgenomen biopsie de aanwezigheid van *H. pylori* hebben aangetoond, is dit een indicatie voor een op *H. pylori* gerichte antibiotische therapie van zeven dagen. De vraag die zich daarna

aandient is of, en voor hoe lang er nog een aanvullende behandeling moet worden gegeven met zuurremmende medicijnen. Deze vraag moet apart worden beantwoord voor ulcera duodeni, ulcera ventriculi en ulcera met bloeding.

### Wetenschappelijke onderbouwing

**Ulcera duodeni.** In zes studies is het effect onderzocht van het al dan niet voorschrijven van zuurremmers na eradicatorbehandeling op de genezing van ulcera duodeni.<sup>1-6</sup> Deze studies laten zien dat de alleen eradicatortherapie voldoende is en het continueren van zuurremmers (protonpompremmer, ranitidine-bismutsubcitraat of H<sub>2</sub>-receptorantagonist) na de eradicatorbehandeling geen hoger genezingspercentage geeft na vier tot acht weken.<sup>1-6</sup> Ook was er geen verschil in klachten tussen patiënten die wel of geen additionele zuurremmende therapie gebruikten.<sup>1,4</sup> In twee andere studies leverde het verlengen van een zuurremmende behandeling van 7 naar 21 of 35 dagen geen additionele gezondheidswinst op.<sup>7,8</sup>

**Ulcera ventriculi.** Voor ulcera ventriculi zijn geen studies naar de toegevoegde waarde van vervolghandeling met protonpompremmers na *H. pylori*-eradicator bekend. Twee studies wijzen op een mogelijk lagere effectiviteit van *H. pylori*-eradicator alleen, bij de behandeling van (*H. pylori*-positieve) ulcera ventriculi. In een Japanse studie was eradicatortherapie zonder vervolghandeling (*H. pylori*-genezing bij 84%) alleen succesvol bij ulcera ventriculi < 1,0 cm.<sup>9</sup> Een continue behandeling met een protonpompremmer (zonder eradicator) was in deze studie beter voor ulcusgenezing.<sup>9</sup> In een studie met patiënten die een bloeding hadden doorgemaakt, gaf een tweeweekse eradicatortherapie zonder vervolghandeling met zuurremmers bij ulcera ventriculi een duidelijk lager genezingspercentage dan bij ulcera duodeni (38/42; 90,5% versus 124/126; 98,4%).<sup>10</sup>

**Bloedende ulcera.** Ook bij bloedende ulcera blijkt eradicatortherapie beter dan langdurige onderhoudstherapie met een protonpompremmer of H<sub>2</sub>-receptorantagonist, zowel in genezingspercentages als in kosteneffectiviteit.<sup>11</sup> Weliswaar hoeft nadat genezing is gedocumenteerd geen zuurremming meer te worden gegeven,<sup>12</sup> maar mogelijk is er wel reden om tot die controle door te gaan met behandeling met een protonpompremmer. In één gerandomiseerde studie werden patiënten met een bloedend ulcus duodeni (n = 105) behandeld met al dan niet continueren van de behandeling met protonpompremmers (gedurende drie weken) na een eradicatorbehandeling. Er was geen verschil tussen beide groepen in percentages nieuwe bloedingen, ulcusgenezing of sterfte.<sup>13</sup> Ook een hierboven reeds beschreven studie laat zien dat voor bloedende ulcera duodeni eradicatortherapie alleen voldoende is.<sup>10</sup>

### Conclusies

Niveau 1	Bij een endoscopisch bewezen <i>H. pylori</i> -geïnfecteerd ulcus duodeni, met of zonder bloeding, is één week triple-therapie afdoende. Aanvullend doorbehandelen met zuurremmende medicatie leidt niet tot hogere ulcusgenezingspercentages of een sterkere klachtenreductie. <sup>1-7,9-14</sup>
A	Dupas <sup>1</sup> , Tepes <sup>2</sup> , Tulassay <sup>3</sup> , Colin <sup>4</sup> , Labenz <sup>5</sup> , Marchi <sup>6</sup> , Michopoulos <sup>7</sup> , Higuchi <sup>9</sup> , Lai <sup>10</sup> , Sharma <sup>11</sup> , Pellicano <sup>12</sup> , Tai <sup>13</sup> , DiMario <sup>14</sup>

Niveau 3	Bij een endoscopisch bewezen <i>H. pylori</i> -positief ulcus ventriculi zijn de resultaten van alleen de anti- <i>H. pylori</i> -behandeling slechter dan bij het ulcus duodeni.
C	Higuchi <sup>9</sup> , Lai <sup>10</sup>

Er is geen goed onderzoek waaruit blijkt dat aansluitend doorbehandelen met zuurremmende medicatie na een triple-kuur achterwegen kan worden gelaten.

### Overige overwegingen

Er kan slechts worden vastgesteld dat in tegenstelling tot bij het ulcus duodeni, *H. pylori*-eradicator bij het ulcus ventriculi niet bij alle patiënten (mogelijk één op de tien) een afdoende behandeling is. Voor een optimaal behandelingsresultaat adviseert de werkgroep op basis van consensus aanvullende behandeling met een protonpompremmer te geven. Op basis van literatuurgegevens is er geen uitspraak mogelijk hoe lang zuurremming moet worden doorgegeven. Geadviseerd wordt om na het beëindigen van de eradicatorbehandeling nog drie weken door te behandelen.

Bij ulcera ventriculi moet na behandeling een controle-endoscopie plaatsvinden om te kijken of het ulcus is genezen. Daarbij moet door biopsen uit het ulcus (litteken) een maligniteit ter plaatse definitief worden uitgesloten. Het lijkt voor de hand te liggen om dan tevens in de genomen biopsen het succes van de anti-*H. pylori*-behandeling te verifiëren. Echter, eerder werd gewezen op het feit dat tests vaak fout-negatief zijn als de patiënt zuurremmers gebruikt. Als een patiënt na de eradicatorbehandeling dus nog enige tijd wordt doorbehandeld met een protonpompremmer, dient de controle op eradicator pas plaats te vinden nadat de patiënt gedurende 14 dagen met de zuurremmers is gestopt.

### Aanbevelingen

Bij een endoscopisch bewezen <i>H. pylori</i> -positief ulcus duodeni, met of zonder bloeding, is één week triple-therapie voldoende voor ulcusgenezing en klachtenreductie en is aanvullende behandeling met zuurremming niet geïndiceerd.
Bij een endoscopisch bewezen <i>H. pylori</i> -positief ulcus ventriculi is triple-therapie van één week onvoldoende voor ulcusgenezing en klachtenreductie. Het verdient aanbeveling de patiënt aanvullend nog drie weken een protonpompremmer voor te schrijven. Controle-endoscopie moet dan minimaal twee weken na het stoppen van de protonpompremmer plaatsvinden.

Literatuur

- Dupas JL, Corallo J, Helbert T, Zaim M. Acid suppression therapy is not required after one-week anti-*Helicobacter pylori* triple therapy for duodenal ulcer healing. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:638-43.
- Tepes B, Krizman I, Gorenssek M, Gubina M, Orel I. Is a one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1037-45.
- Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65.
- Colin R for the HEPYLOG investigator study group. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by antisecretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1157-62.
- Labenz J, Idstrom JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Borsch G. One week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief of symptoms and healing of duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:89-93.
- Marchi S, Costa F, Bellini M, Belcari C, Mumolo MG, Tornar A, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapy for seven days, with or without further anti-secretory therapy, is highly effective in patients with duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:547-50.
- Michopoulos S, Tsibouris P, Balta A, Sotiropoulou M, Economou M, Galanopoulos G, et al. Randomized study to investigate if prolongation of omeprazole treatment adds to the healing rate of duodenal ulcers. *Gastroenterology* 1999;116:A253.
- Kamberoglou D, Polymeros D, Sanidas I, Doulgeroglou V, Savva S, Patra E, et al. Comparison of 1-week vs 2- or 4- week therapy regimens with ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1493-7.
- Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomised, controlled, prospective trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:111-7.
- Lai KC, Hui WM, Wong BCY, Hu WHC, Lam SK. Ulcer-healing drugs are required after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1071-6.
- Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1939-47.
- Pellicano R, Peyre S, Leone N, Repici A, de Angelis C, Rizzi R, et al. The effect of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:222-4.
- Tai WT, Luk YW, Kwok ASY, Law BKB, Chau CH, Lao WC, et al. Ulcer healing drug is not necessary after eradication of *Helicobacter pylori* in bleeding duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1999;116:A313.
- DiMario F, Battaglia G, Dal Bo N, Leandro G, Benedetti E, Bottona E, et al. Cure of *Helicobacter pylori*-positive active duodenal ulcer patients: a double-blind, multicentre, 12 month study comparing a two-week dual vs a one-week triple therapy. *Digest Liver Dis* 2000;32:108-15.

Tabel 14.1 Genezing van ongecompliceerd ulcus duodeni na eradicatietherapie en vervolgens wel of geen zuurremmende medicijnen

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeks-groep	Eradicatie-medicatie	Interventie en controle	Ulcusgenezing in % (meetmoment)*	Bewijsklasse
Dupas; <sup>1</sup> 2001	n = 345; positieve CLO-test en histologie	ranitidine, amoxicilline, claritromycine	ranitidine 300 mg 1 dd versus niets; drie weken	86 versus 83 (vier weken)	A2
Tepes; <sup>2</sup> 2001	n = 77; <i>Hp</i> -positief	omeprazol, amoxicilline, claritromycine	omeprazol 20 mg 1 dd versus placebo; twee weken	89 versus 81 <sup>†</sup> (drie weken); 97 versus 97 <sup>†</sup> (acht weken)	A2
Tulassay; <sup>3</sup> 2001	n = 446; <i>Hp</i> -positief	esomeprazol/omeprazol, amoxicilline, claritromycine	omeprazol 20 mg 1 dd versus placebo; drie weken	92 versus 91 <sup>†</sup> (vier weken); 96 versus 97 <sup>†</sup> (acht weken)	A2
Colin; <sup>4</sup> 2002	n = 150; positieve CLO-test + histologie	omeprazol, amoxicilline, claritromycine	omeprazol 20 mg 1 dd versus placebo; drie weken	89 versus 87 (vier weken)	A2
Labenz; <sup>5</sup> 1997	n = 52; positieve CLO-test	omeprazol, claritromycine, metronidazol	omeprazol 20 mg 1 dd versus placebo; drie weken	100 versus 100 <sup>†</sup> (vier weken)	B
Marchi; <sup>6</sup> 2001	n = 102; positieve ureasetest	rbc, amoxicilline, claritromycine	ranitidine-bismut 400 mg 2 dd of niets; drie weken	98 versus 96 (4 weken)	B
Michopoulos; <sup>7</sup> 1999	n = 202; <i>Hp</i> -positief	omeprazol, amoxicilline, claritromycine	omeprazol 20 mg 1 dd; 7 dagen versus 21 dagen versus 35 dagen	92,6 versus 93 versus 90	A2

\* Alle vergelijkingen: geen statistisch significant verschil

† Ook geen verschil in klachten

Vraag 15. Wat is het vervolgbeleid na een H. pylori-test met (a) een positieve uitslag en (b) een negatieve uitslag?

Vraag 15a. Wat is het vervolgbeleid na een H. pylori-test met een positieve uitslag?

Achtergrond

Indien bij de analyse van maagklachten primair wordt gekozen voor een *H. pylori*-test en de test positief is, betekent dat alleen dat de patiënt besmet is met *H. pylori*. De uitslag geeft geen zekerheid over de klinische diagnose. De patiënt kan dan maagzweerziekte hebben, maar net zo goed refluxziekte, functionele dyspepsie of een andere diagnose. In de literatuur is gezocht naar de vraag wat de effectiefste strategie is voor met *H. pylori* besmette patiënten.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn enkele studies waarin *H. pylori*-positieve dyspeptische patiënten na randomisatie werden behandeld met eradicatie of symptomatisch met een protonpompremmer.<sup>1,3</sup> Eradicatietherapie gaf betere resultaten dan behandeling met een protonpompremmer. In de follow-upperiode traden minder ulcera op, waren er minder klachten, waren de patiënten tevredener, hadden ze een betere levenskwaliteit en werd er minder gezondheidszorg geconsumeerd.<sup>1,3</sup> Behandeling van een *H. pylori*-positieve dyspeptische patiënt met eradicatie is dus effectiever en goedkoper dan behandeling met een protonpompremmer.<sup>2</sup> De keuze van de antibiotica is daarbij niet essentieel; de uitkomst hangt samen met genezing van de infectie. Patiënten bij wie de infectie is genezen, voelen zich beter dan patiënten bij wie de eradicatiebehandeling is mislukt.<sup>2</sup>

### Conclusie

Niveau I	Bij patiënten met maagklachten die geïnfecteerd zijn met <i>H. pylori</i> , is eradicatiebehandeling effectiever dan behandeling met zuurremming in termen van morbiditeit en kwaliteit van leven.
	A2 Farkkilla <sup>1</sup> , Chiba <sup>2</sup> , Stevens <sup>3</sup>

### Overige overwegingen

De WHO heeft *H. pylori*-infectie omschreven als een klasse I-carcinogeen. Aanwezigheid van de infectie geeft een zes- tot achttienmaal grotere kans op maagkanker. Voorts is er een cumulatief risico van circa 10% op het ontwikkelen van een peptisch ulcus ooit in het leven. Een eenmaal gediagnosticeerde infectie kan om deze reden niet onbehandeld blijven. Na eradicatie dalen de kans op het ontwikkelen van een ulcus en de kans op het ontwikkelen van maagkanker.<sup>4</sup> Als na behandeling de patiënt klachten houdt, dient eerst vastgesteld te worden of deze patiënt nog steeds besmet is met *H. pylori*. Is dit het geval, dan dient een tweedelijns therapie te worden voorgeschreven. Indien de patiënt niet meer besmet is, wordt de patiënt behandeld zoals iedere patiënt na een *H. pylori*-test met een negatieve uitslag (zie vraag 15b). Als de (huis)arts geen toegang heeft tot een niet-invasieve test waarmee gekeken kan worden of de patiënt nog steeds besmet is, kan worden doorbehandeld zoals bij een negatieve *H. pylori*-test.

### Aanbeveling

Indien besloten is te testen, moet aan iedere patiënt met een positieve *H. pylori*-test een antibiotische therapie voorgeschreven worden. Daarbij maakt het niet uit of het een initiële test betreft of een controletest na eradicatie. Na een initiële positieve test wordt triple-therapie voorgeschreven, na een positieve controletest quadruple-therapie (conform de aanbeveling bij vraag 12).

### Literatuur

1. Farkkilla MA, Sarna S, Valtonen V, Sipponen P. 'Test & treat'-strategy for management of uninvestigated dyspepsia in primary healthcare. *Gastroenterology* 2000;118:A438.
2. Chiba N, Veldhuyzen van Zanten SJO, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – *Helicobacter pylori* positives (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
3. Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gut* 2001;49(Suppl II):A83.
4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-91.

Tabel 15.1 Resultaten van behandeling van *H. pylori*-positieve patiënten met *H. pylori*-eradicatie of een protonpompremmer

Eerste auteur; jaar van publicatie	Aantal patiënten	Onderzoeksgroep	Uitkomstmaat	Uitkomst (in %) bij		P	Bewijsklasse
				protonpompremmer	eradicatie		
Farkkilla; <sup>1</sup> 2000	583	eerste lijn in Finland; niet-onderzochte maagklachten zonder alarm-symptomen; < 45 jaar	tevredenheid na twee jaar maagzweer tijdens follow-up	51	87	0,0001	A2
				6	0	0,0001	A2
Chiba; <sup>2</sup> 2002	294	eerste lijn in Canada; niet-onderzochte maagklachten, van middelmatige ernst in de voorafgaande maand	geen of lichte klachten na één jaar	36	50	0,02	A2
Stevens; <sup>3</sup> 2001	364	eerste lijn in Engeland en Noorwegen; pijn in de bovenbuik	recidiefklachten binnen 12 maanden	51	37	0,02	A2

### Vraag 15b. Wat is het vervolgbeleid na een *H. pylori*-test met een negatieve uitslag?

#### Achtergrond

Indien de *H. pylori*-test negatief uitvalt, betekent dat alleen dat de patiënt niet besmet is met de bacterie. Hiermee is – zeker als de patiënt geen NSAID's gebruikt – peptisch ulcuslijden als oorzaak van de klachten nagenoeg uitgesloten. Wel moet rekening worden gehouden met refluxziekte, functionele dyspepsie of een zeldzame aandoening zoals een maligniteit.



Hetzelfde geldt voor een patiënt die na eradicatortherapie een negatieve *H. pylori*-test heeft. Als de patiënt echter zonder endoscopische diagnose op grond van een positieve niet-invasieve *H. pylori*-test is behandeld, zullen veel patiënten klachten houden, ook na geslaagde eradicatie. In de literatuur is gezocht naar de vraag wat de effectiefste strategie is voor de patiënt met een negatieve *H. pylori*-test: een proefbehandeling met protonpompremmers of een endoscopie.

### Wetenschappelijke onderbouwing

In één gerandomiseerde studie werden *H. pylori*-negatieve patiënten jonger dan 45 jaar behandeld met endoscopisch onderzoek of empirisch vervolgleid. Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de klachten, de levenskwaliteit, het aantal huisartsbezoeken en het ziekteverzuim.<sup>1</sup> Daarnaast zijn er veel studies, retrospectief en prospectief, waarin aangetoond is dat bij *H. pylori*-negatieve maagpatiënten jonger dan 45 jaar een endoscopie veilig achterwege kan worden gelaten.<sup>2-9</sup> Het merendeel van deze patiënten heeft een normaal endoscopisch beeld.<sup>2-5,7-9</sup> Maligniteiten zijn bij het ontbreken van alarmsymptomen in deze leeftijdsgroep uiterst zeldzaam.<sup>2,3,5,7,9</sup> Als er endoscopisch wel afwijkingen worden vastgesteld, zijn dat meestal refluxgerelateerde afwijkingen.<sup>2,3,5,7,9,10</sup>

Als de patiënt ouder is dan 45 jaar, moet ook een maligniteit in de differentiaaldiagnose worden opgenomen. Er zijn, behoudens epidemiologische data over de stijgende prevalentie van maligniteiten in de hogere leeftijdscohorten, geen studies die een differentiatie in beleid tussen jongere en oudere patiënten kunnen onderbouwen.

In een aantal niet-gerandomiseerde studies is gekeken naar het effect van een behandeling met protonpompremmers bij *H. pylori*-negatieve patiënten. Deze studies zijn divers van opzet en kunnen niet goed worden vergeleken. In een eerstelijns populatie van maagpatiënten in Engeland (n = 225; 15-85 jaar) was 37% *H. pylori*-negatief. Deze groep werd behandeld met protonpompremmers; 80% reageerde hier niet op of kreeg binnen een jaar recidiefklachten.<sup>11</sup> In een andere gecombineerde Engelse en Noorse studie bij eerstelijns patiënten werden 125 *H. pylori*-negatieve patiënten ook met protonpompremmers behandeld. Van hen kreeg 59,2% binnen een jaar recidiefklachten.<sup>12</sup> In een Italiaanse studie met tweedelijns patiënten kregen 43 *H. pylori*-negatieve patiënten een protonpompremmer. Er moesten er 12 (28%) direct worden gescopieerd omdat de protonpompremmer niet hielp. Nog eens 22 (51%) werden binnen een jaar alsnog gescopieerd omdat de klachten recidiveerden.<sup>13</sup> In een eerstelijns dyspeptische populatie in Finland < 45 jaar werden *H. pylori*-negatieve patiënten (n = 541) behandeld met protonpompremmers. Na twee jaar was 61% tevreden, had 0% een ulcus gekregen tijdens de follow-up en was bij 14% alsnog een scopie nodig.<sup>14</sup>

### Conclusies

Niveau 2	Bij patiënten jonger dan 45 jaar zonder <i>H. pylori</i> -infectie is een vervolgleidende behandeling met protonpompremmers even effectief als endoscopie in termen van klachtenreductie en medische consumptie.
	B Asante <sup>1</sup> , Werdmuller <sup>2</sup> , Heaney <sup>3</sup> , Collins <sup>4</sup> , Mendall <sup>5</sup> , Patel <sup>6</sup> , Vyas <sup>7</sup> , Slade <sup>8</sup> , Sobala <sup>9</sup> , Asante <sup>10</sup> , Moayyedi <sup>15</sup> , Shaw <sup>16</sup> , McColl <sup>17</sup>

Niveau 4	Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar die een voorkeur voor endoscopie boven behandeling met protonpompremmers kunnen onderbouwen bij <i>H. pylori</i> -negatieve patiënten ouder dan 45 jaar.
Niveau 2	De resultaten van een protonpompbehandeling bij <i>H. pylori</i> -negatieve patiënten zijn wisselend; recidiefklachten komen voor bij 40-60% van de patiënten. B Asante <sup>1</sup> , Werdmuller <sup>2</sup> , Heaney <sup>3</sup> , Collins <sup>4</sup> , Mendall <sup>5</sup> , Patel <sup>6</sup> , Vyas <sup>7</sup> , Slade <sup>8</sup> , Sobala <sup>9</sup> , Asante <sup>10</sup> , Greenaway <sup>11</sup> , Stevens <sup>12</sup> , Manes <sup>13</sup> , Farkkilla <sup>14</sup> , Moayyedi <sup>15</sup> , Shaw <sup>16</sup> , McColl <sup>17</sup>

### Overige overwegingen

In de meeste studies wordt 45 jaar als leeftijdsgrens gebruikt. De argumentatie daarvoor is dat daaronder, op epidemiologische gronden, de kans op het optreden van een maligniteit aan de maag of de slokdarm klein is. De vraag naar de ratio van een leeftijdsgrens voor endoscopie met het oog op het vaststellen van een maligniteit werd in hoofdstuk 5 negatief beantwoord. Ongeacht de leeftijd presenteren de patiënten zich vrijwel altijd met alarmsymptomen.<sup>18-20</sup> Patiënten met alarmsymptomen worden ongeacht de leeftijd altijd endoscopisch onderzocht. De werkgroep ziet dan ook geen reden voor een leeftijdsgrens in het advies tot proefbehandeling met protonpompremmers na een negatieve *H. pylori*-test, mits naar alarmsignalen wordt geïnformeerd. Zoals hierboven beschreven, zijn refluxziekte en functionele maagklachten de meest voorkomende uiteindelijke aandoeningen bij *H. pylori*-negatieve patiënten. Als aan hen een protonpompremmer wordt voorgeschreven, heeft dit bij reflux een gunstig effect op de klachten. Als een protonpompremmer geen effect heeft op de klachten, is refluxziekte onwaarschijnlijk en kan (zeker bij jonge patiënten) zonder aanvullende diagnostiek de (waarschijnlijkheids)diagnose 'functionele dyspepsie' worden gesteld. De teleurstellende resultaten van farmacotherapie bij functionele klachten verklaren waarschijnlijk de hoge recidiefpercentages in de studies naar het effect van therapie met protonpompremmers bij *H. pylori*-negatieve patiënten.

Ten slotte wijst de werkgroep nogmaals op het feit dat bij het langdurig persisteren van de klachten de behoefte aan diagnostische zekerheid steeds groter kan worden, bij de patiënt, maar ook bij de arts. Om daaraan tegemoet te komen, kan na een negatieve *H. pylori*-test worden gekozen voor een endoscopie.

### Aanbevelingen

Aan *H. pylori*-negatieve patiënten wordt een proefbehandeling met een protonpompremmer voorgeschreven. Als dit goed helpt, kan deze therapie op geleide van de klachten, zonder aanvullende diagnostiek, worden gecontinueerd.



Indien een jongere *H. pylori*-negatieve patiënt niet op een proefbehandeling met een protonpompremmer reageert, is er waarschijnlijk sprake van functionele maagklachten en zal een endoscopie geen meerwaarde hebben voor een verklaring van de klachten.

Bij alarmsignalen moet en bij een sterke behoefte aan diagnostische zekerheid kan de patiënt met een negatieve *H. pylori*-test worden verwezen voor endoscopie.

## Literatuur

- Asante MA, Mendall M, Patel P, Ballam L, Northfield TC. A randomized trial of endoscopy vs no endoscopy in the management of seronegative *Helicobacter pylori* dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-9.
- Wermuller BFM, Putten ABMM, Veenendaal RA, Lamers CBHW, Loffeld RJLF. Can screening for IgG antibodies against *Helicobacter pylori* be used in clinical practice? Omit endoscopy in seropositive or seronegative patients? *Dig Dis Sci* 1998;43:2296-300.
- Heaney A, Collins JSA, Tham TCK, Watson PR, McFarland JR, Bamford KB. A prospective study of the management of the young *Helicobacter pylori* negative dyspeptic patient – can gastroscopies be saved in clinical practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1988;10:953-6.
- Collins JSA, Bramford KB, Sloan JM, Collins BJ, Moorehead RJ, Gary Love AH. Screening for *Helicobacter pylori* antibody could reduce endoscopy workload in young dyspeptic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:991-3.
- Mendall MA, Goggin PM, Marrero JM, et al. Role of *Helicobacter pylori* serology in screening prior to endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:713-7.
- Patel P, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD, et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet* 1995;346:1315-8.
- Vyas SK, Sharpstone D, Treasure J, Fine D, Hawtin PR. Pre-endoscopy screening using serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:783-5.
- Slade PE, Davidson AR, Steel A, Cox RA, Blackburn PA. Reducing the endoscopic workload: does serological testing for *Helicobacter pylori* help? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:857-62.
- Sobala GM, Crabtree JE, Pentith JA, Rathbone BJ, Shallcross TM, Wyatt JL, et al. Screening dyspepsia by serology to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991;338:94-6.
- Asante M, Lord J, Mendall M, Northfield TC. Endoscopy for *Helicobacter pylori* sero-negative young dyspeptic patients: an economic evaluation based on a randomised trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:851-6.
- Greenaway JR, Cann PA. Primary care dyspepsia management in the *Helicobacter pylori* era. *Gut* 1997;40(suppl 1):F230.
- Stevens R, Baxter G. Benefit of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care. *Gut* 2001;49(suppl II):A83.
- Manes G, de Nucci C, Menchise A, Balzano. Empiric approach to dyspepsia: test and treat strategy vs PPI treatment. A randomised controlled study. *Gut* 2002;51(suppl II):A92.
- Farkkilla MA, Sarna S, Valtonen V, Sipponen P. 'Test & treat'-strategy for management of uninvestigated dyspepsia in primary healthcare. *Gastroenterology* 2000;118:A438.
- Moayyedi P, Zilles A, Clough M, Hemingbrough E, Chalmers DM, Axon ATR. The effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* in the management of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1245-50.
- Shaw IS, Valori RM, McNulty CAM. A randomised study to determine whether using *Helicobacter pylori* serology reduces demands for endoscopy. *Gut* 2000;47(suppl 1):A99.
- McColl KEL, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, et al. Randomised trial of endoscopy with testing for *Helicobacter pylori* compared with non-invasive *H. pylori* testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002;324:999-1006.
- 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.
- Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997;41:513-7.
- Veldhuyzen van Zanten SJO. Can the age limit for endoscopy be increased in dyspepsia patients who do not have alarm symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94:9-11.

## Hoofdstuk 10

# Proefbehandeling met protonpompremmers

## Vraag 16. Wat is de validiteit van een proefbehandeling met sterke zuurremming voor de diagnose refluxziekte?

### Achtergrond

In toenemende mate wordt door artsen in eerste en tweede lijn een positieve reactie op een kortdurende behandeling met protonpompremmers gezien als 'bewijzend' voor de diagnose gastro-oesofageale refluxziekte.<sup>1</sup> De bewijsvoering daarvoor is echter niet volledig. Er zijn verschillende gouden standaarden voor de diagnose,<sup>2-4</sup> er is variatie in de voor de proefbehandeling gebruikte dosering,<sup>5,7</sup> en de test is in verschillende basispopulaties uitgevoerd, maar niet in de eerste lijn.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden tien publicaties gevonden waarin bij patiënten met klachten van refluxziekte de testeigenschappen werden bepaald van proefbehandeling met protonpompremmers, waarbij als gouden standaard de uitslag van 24-uurs-pH-meting gold of de aanwezigheid van erosieve afwijkingen bij endoscopie.<sup>1-10</sup> De testeigenschappen van de PPI-test voor de diagnose refluxziekte gesteld met 24-uurs-pH-meting ontlopen die voor de diagnose erosieve refluxziekte niet: de sensitiviteit bedraagt circa 65-75%, de specificiteit 38-60%. De voorspellende waarden hangen sterk samen met de prevalentie van de gouden standaard in de onderzochte populatie, de likelihoodratio varieert rond de 2.

De werkgroep is uitgegaan van de testeigenschappen die zijn bepaald bij gebruik van 24-uurs-pH-meting als gouden standaard omdat dat de meest gebruikte standaard is.

### Conclusie

Niveau 1	Proefbehandeling met protonpompremmers heeft, vergeleken met de bevindingen bij 24-uurs-pH-meting, een acceptabele sensitiviteit en een matige specificiteit. Als op basis van een succesvolle proefbehandeling de diagnose 'refluxziekte' wordt gesteld, is de kans dat de diagnose terecht is, bijna tweemaal zo groot als de kans dat de diagnose onterecht is (LR+ = 1,77).
----------	---

A Schenk<sup>1</sup>, Juul-Hansen<sup>2</sup>, Fass<sup>3</sup>, Bate<sup>4</sup>, Fass<sup>6</sup>

### Overige overwegingen

Het gevonden onderzoek is in alle gevallen gesponsord door de farmaceutische industrie, in de overgrote meerderheid door de producent van omeprazol. Duur en dosis van de gebruikte medicatie hadden geen doorslaggevend invloed op de testeigenschappen van de proefbehandeling. Met andere woorden: de onderzoeken die werden uitgevoerd met een geprotocolleerde testbehandeling omeprazol 40-60 mg gedurende een week (of equivalent gedoseerde andere producten),<sup>3,6</sup> leverden geen betere testresultaten op dan de onderzoeken die werden uitgevoerd met omeprazol 20 mg gedurende één tot vier weken (of andere ‘normaal gedoseerde’ protonpomp remmers).<sup>1,2,4</sup> De onderzochte patiënten hadden in alle gevallen een voorgeschiedenis van meer dan drie maanden typische refluxklachten. Het gebruik van een adequate proefbehandeling met een protonpomp remmer (minimaal het equivalent van omeprazol 20 mg gedurende twee weken) met tot doel het vergroten van de aannemelijkheid van refluxziekte, berust derhalve alleen op bewijsvoering in populaties met een relatief langdurig klachtenbeloop, en de testeigenschappen (met name de specificiteit) laten te wensen over.

De vraag of klachten ‘zuurgerelateerd’ zijn, is een andere dan die of klachten berusten op refluxziekte. De vraag of klachten al dan niet zuurgerelateerd zijn, is vooral relevant als wordt gedacht aan refluxziekte, omdat andere zuurgerelateerde aandoeningen, zoals peptische ulcera, op een andere manier moeten worden behandeld. De matige testeigenschappen van proefbehandeling met protonpomp remmers voor de diagnose ‘refluxziekte’ berusten in de gerefereerde onderzoeken met geselecteerde patiënten voornamelijk op misclassificatie.<sup>11</sup> Veel patiënten met andere aandoeningen reageren ook goed op behandeling met protonpomp remmers. Bovendien is er is een aanzienlijk placebo-effect, waarvoor in enkele van de genoemde onderzoeken is gecorrigeerd door ze dubbelblind uit te voeren.<sup>1,3,6</sup>

### Aanbeveling

Een succesvolle proefbehandeling met een protonpomp remmer dient niet te worden beschouwd als bewijzend voor het bestaan van refluxziekte. Behandeling met protonpomp remmers moet als een therapeutische interventie worden beschouwd, niet als een diagnostische.

### Literatuur

- Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1997-2000.
- Juul-Hansen P, Rydning A, Ditlef Jacobsen C, Hansen T. High-dose proton-pump inhibitors as a diagnostic test of gastro-oesophageal reflux disease in endoscopy-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:806-10.
- Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Int Med* 1999;159:2161-8.
- Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Alim Pharm Therap* 1999;13:59-66.

- Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
- Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Alim Pharm Ther* 2000;14:389-96.
- Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15-20.
- Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alim Pharm Ther* 1997;11:765-73.
- Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, Bernklev T, Berstad A. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ* 1999;319:550-3.
- Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt ML. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965-73.
- Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Moller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:118-25.

**Tabel 16.1 Samenvatting testeigenschappen van proefbehandeling met protonpomp remmers**

Eerste auteur	Aantal patiënten	Prevalentie van refluxziekte volgens de gouden standaard (in %)	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voorspelende waarde (in %)	Negatief voorspelende waarde (in %)	Likelihood-ratio+
<i>gouden standaard: abnormale 24-uurs-pH-meting</i>							
Schenk <sup>1</sup>	41	54	68	63	68	63	1,84
Juul-Hansen <sup>2</sup>	56	52	85	50	73	50	1,70
Fass <sup>3</sup>	42	83	80	57	90	36	1,87
Bate <sup>4</sup>	58	55	69	58	67	60	1,63
Fass <sup>6</sup>	35	60	100	0	100	100	~
gewogen testeigenschappen			78	54			
<i>gouden standaard: erosies bij endoscopie</i>							
Schenk <sup>1</sup>	41	37	60	50	41	68	1,20
Carlsson <sup>5</sup>	225	61	48	71	73	46	1,66
Johnsson <sup>7</sup>	160	84	56	45	84	16	1,02
Galmiche <sup>8</sup>	141	26	73	38	29	80	1,17
Hatlebakk <sup>9</sup>	161	48	71	30	48	53	1,02
Venables <sup>10</sup>	330	31	79	48	40	84	1,51
gewogen testeigenschappen			71	62			

### Vraag 17. Wat is de effectiefste initiële medicamenteuze benadering voor gastro-oesofageale refluxziekte?

#### Achtergrond

Patiënten met klachten die passen bij gastro-oesofageale refluxziekte, presenteren zich meestal primair in de eerste lijn. In de huisartspraktijk wordt bij het ontbreken van alarm-symptomen empirisch behandeld. De eerste behandeltermijn is, conform het beleid beschreven bij niet-nader-onderzochte maagklachten, meestal twee tot acht weken. De verschillende medicamenten voor behandeling kunnen worden ondergebracht in twee categorieën, te weten maagzuurremmers (protonpomp remmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten) en prokinetica.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review werd de effectiviteit van protonpomp remmers, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en prokinetica voor de empirische, kortetermijnbehandeling van refluxziekte bestudeerd.<sup>1</sup> Primaire uitkomstmaat was het verdwijnen van zuurbranden. Hoewel in de meeste geïncludeerde RCT's een endoscopie werd verricht, vond toewijzing van patiënten aan de interventie- of controlegroep onafhankelijk van de resultaten hiervan plaats. Wel werden in enkele studies patiënten met een ernstige oesofagitis geëxcludeerd. Het grootste deel van de patiënten had een chronisch recidiverend klachtenpatroon. Protonpomp remmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten bleken duidelijk effectiever dan placebo. In de enige placebogecontroleerde RCT met een prokineticum (cisapride) werd geen statistisch significant gunstig effect aangetoond. In vergelijkende studies bleken protonpomp remmers effectiever dan zowel H<sub>2</sub>-receptorantagonisten als prokinetica. Er werden geen RCT's gevonden waarin het gebruik van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten direct met prokinetica werd vergeleken.

#### Conclusies

Niveau I	Zuurremming met protonpomp remmers of H <sub>2</sub> -receptorantagonisten is effectief voor empirische kortetermijnbehandeling van refluxziekte. <i>A1 Pinxteren<sup>1</sup></i>
Niveau I	Voor de effectiviteit van prokinetica bestaat onvoldoende bewijs. <i>A1 Pinxteren<sup>1</sup></i>
Niveau I	Voor empirische kortetermijnbehandeling van refluxziekte zijn protonpomp remmers effectiever dan H <sub>2</sub> -receptorantagonisten en prokinetica. <i>A1 Pinxteren<sup>1</sup></i>

#### Overige overwegingen

De superioriteit van protonpomp remmers voor kortetermijnbehandeling is in de systematische review vastgesteld bij patiënten met een langdurig en hardnekkig, typisch refluxklachtenpatroon, zonder dat die diagnose met nader aanvullend diagnostisch onderzoek is bevestigd.<sup>1</sup> Bij patiënten met hetzelfde klachtenpatroon bij wie endoscopie geen andere afwijkingen aantoonde, is het verschil tussen het effect van protonpomp remmers en H<sub>2</sub>-receptorantagonisten kleiner.<sup>1</sup> De toepassing van cisapride is aanzienlijk ingeperkt wegens ernstige bijwerkingen die zijn geconstateerd. Overigens zijn er vooralsnog geen, in Nederland uitgevoerde, kosteneffectiviteitstudies beschikbaar.

#### Aanbeveling

Wanneer bij persisterende of recidiverende maagklachten de diagnose 'refluxziekte' op anamnestiche gronden wordt gesteld, is voor behandeling een protonpomp remmer in een standaarddosering het middel van eerste keuze.

#### Literatuur

1. Pinxteren B van, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

Tabel 17.1 Effectiviteit van medicamenteuze therapie voor refluxziekte

Eerste auteur; jaar van publicatie	Studie en populatie	Interventie versus controle	Relatief risico (95%-BI)	Bewijs-klasse
Van Pinxteren; <sup>1</sup> 2001	• systematische review • 14 RCT's (n = 5051)	PPI versus placebo H <sub>2</sub> RA versus placebo	0,35 (0,26-0,46) 0,77 (0,60-0,99)	A1
	• symptomatische reflux-ziekte, onafhankelijk van scopieresultaat	PK versus placebo PPI versus H <sub>2</sub> RA PPI versus prokineticum	0,86 (0,73-1,01) 0,67 (0,57-0,80) 0,53 (0,32-0,87)	

PPI = protonpomp remmer; H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonist; PK = prokineticum

**Vraag 18.** Ten aanzien van de langetermijnbehandeling van patiënten met refluxziekte: (a) welke patiënten komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling, (b) met welk medicament en in welke dosering, (c) is er indicatie voor *H. pylori*-behandeling in geval van onderhoudsbehandeling met protonpompremmers?

**Vraag 18a en 18b.** Ten aanzien van de langetermijnbehandeling van patiënten met refluxziekte: (a) welke patiënten komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling? (b) met welk medicament en in welke dosering?

### Achtergrond

Het chronisch recidiverende karakter van zowel klachten (zuurbranden) als weefselschade (oesofagitis) bij refluxziekte maakt dat na initiële behandeling voor een aanzienlijk deel van de patiënten voortzetting of opnieuw inzetten van therapie nodig is. Het primaire behandeldoel is steeds dat de patiënt klachtenvrij wordt. Klachten kunnen, ook in geval van oesofagitis, als leidraad dienen voor het te voeren beleid bij de individuele patiënt.<sup>1</sup> Staken van medicamenteuze therapie is acceptabel indien men zonder behandeling een aanvaardbare periode van remissie kan verwachten. Als dit niet voorzien wordt, lijkt het meer voor de hand te liggen te kiezen voor continue onderhoudsbehandeling. Een alternatief hiervoor is 'gebruik naar behoefte' (naar inzicht van de patiënt) of een intermitterende (kortdurend aaneengesloten) behandeling.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Onafhankelijk van de initiële graad van oesofagitis kunnen de meeste patiënten klachtenvrij worden gehouden met een protonpompremmer in de aanbevolen genezingsdosis;<sup>2</sup> in een lagere dosering (hetgeen in de praktijk wel wordt aanbevolen) is het therapeutische effect minder.<sup>3,5</sup> Zo is na een jaar onderhoudstherapie met omeprazol 10 mg en 20 mg nog 62 respectievelijk 72% van de patiënten in remissie. In vergelijking hiermee is ranitidine (150 mg 2 dd) met een remissiepercentage van 45 minder effectief.<sup>4</sup> Het lijkt niet noodzakelijk om elke patiënt na genezing een onderhoudsdosering voor te schrijven. Het aantal patiënten dat 6 tot 12 maanden na het stoppen van de medicatie nog in remissie is, wisselt in de verschillende studies.<sup>6,7</sup> Waarschijnlijk blijven voldoende patiënten in remissie om stoppen van de behandeling te rechtvaardigen bij alle patiënten, behalve degenen die een ernstige oesofagitis van Savary Miller-graad III-IV (globaal overeenkomend met LA-graad C-D) hadden. Bij hen is na initiële genezing de kans op een remissie van aanvaardbare duur klein.<sup>3</sup> Patiënten met niet-erosieve refluxziekte of een lichte vorm (graad I-II, globaal overeenkomend met graad A-B) van oesofagitis die 'naar behoefte' een protonpompremmer (standaarddosering) nemen, gebruiken 50% minder medicijnen dan bij een onderhoudsbehandeling met een standaarddosering ranitidine, zonder verlies aan effectiviteit.<sup>7,8</sup>

### Conclusies

Niveau I	De meeste patiënten met een oesofagitis kunnen, onafhankelijk van de initiële ernst, in remissie blijven met het gebruik van een protonpompremmer in een standaarddosering.  A1 Chiba <sup>3</sup> , A2 Johnson <sup>2</sup> , Hallerbäck <sup>4</sup> , Bate <sup>5</sup>
Niveau I	Bij patiënten met een ernstige, graad III-IV (≈ C-D) oesofagitis is na initiële genezing de kans op een remissie van aanvaardbare duur klein. A1 Chiba <sup>3</sup>
Niveau I	Patiënten met niet-erosieve refluxziekte en lichte, graad I-II (≈ A-B) vormen van oesofagitis kunnen effectief worden behandeld met medicatie op basis van 'gebruik naar behoefte'.  A2 Bardham <sup>7</sup> , Lind <sup>8</sup>

### Overige overwegingen

Kosteneffectiviteitsstudies naar onderhoudsbehandeling met zuurremmers komen voornamelijk uit de Verenigde Staten en kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie. De kosten van langetermijnbehandeling zijn bij vergelijking van ranitidine met protonpompremmers na zes maanden ongeveer gelijk. Patiënten die de duurdere protonpompremmers gebruiken, hebben minder klachten en maken daardoor minder kosten aan niet-medicamenteuze factoren, zoals ziekteverzuim.<sup>9-11</sup> Langetermijnbehandeling met een protonpompremmer lijkt daarom het kosteneffectiefst. Antirefluxchirurgie heeft geen duidelijke voordelen boven medicamenteuze behandeling wat betreft genezingseffectiviteit, voorkomen van complicaties, veiligheid, bijwerkingen en kosten.<sup>12,13</sup> Een aanzienlijke groep patiënten gebruikt langdurig continu zuurremmers, hetgeen zich vaak aan het directe zicht van de behandelend arts onttrekt.<sup>14</sup> Het verdient aanbeveling dit gebruik te heroverwegen aan de hand van de oorspronkelijke indicatie en de wijze waarop deze tot stand kwam.

### Aanbevelingen

Alleen patiënten met een endoscopisch aangetoonde ernstige oesofagitis, graad III-IV (≈ C-D), worden na genezing primair met onderhoudstherapie behandeld. Hierbij wordt een protonpompremmer voorgeschreven in de dosering waarmee in eerste instantie genezing werd bereikt.

Patiënten met niet-erosieve refluxziekte en lichtere vormen van oesofagitis, graad I-II (≈ A-B), worden, evenals patiënten met refluxziekte bij wie geen scopie is verricht,



behandeld op basis van ‘gebruik naar behoefte’ of met intermitterend gebruik, steeds met een protonpomp remmer in de dosering die aanvankelijk effectief was.

Bij goede respons op ingestelde therapie en in de afwezigheid van alarmsymptomen bestaat er geen reden tot het routinematig verrichten van endoscopie (de zogenoemde ‘once-in-a-lifetime endoscopy’) bij patiënten met refluxziekte.

Bij langdurig gebruik van een protonpomp remmer in verband met niet-nadergeobjectiveerde refluxziekte verdient het aanbeveling om regelmatig (bijvoorbeeld om de zes maanden) het beleid te heroverwegen.

**Literatuur**

1. Bytzer P. On-demand therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(suppl 1):S19-22.
2. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2001;96:27-34.
3. Chiba N. Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systemic overview. Can J Gastroenterol 1997;11(Suppl B):66B-73B.
4. Hallerbäck B, Unge P, Carling L, Edwin B, Glise H, Havu Nilu, et al. The Scandinavian Clinics for United Research Group. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. Gastroenterology 1994;107:1305-11.
5. Bate CM, Booth SN, Crowe JP, Mountford RA, Keeling PWN, Hepworth-Jones B, et al. The SOLO Investigator Group. Omeprazol 10 mg or 20 mg once daily in the prevention of recurrence of reflux oesophagitis. Gut 1995;36:492-8.
6. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:119-24.
7. Bardham KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. BMJ 1999;318:502-7.
8. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazol for long-term management of patients with heartburn without oesphagitis – a placebo-controlled randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:907-14.
9. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists for the prevention of recurrence of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 1997;92:2179-87.
10. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000;95:395-407.
11. Vakil N. Review article: cost-effectiveness of different GERD management strategies. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(Suppl):79-82.
12. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 2001;192:172-9.

13. Spechler SJ. Medical or invasive therapy for GERD: An acidulous analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:81-8.
14. Hurenkamp GJB, Grundmeyer HGLM, Bindels PJE, et al. A population based inventarisation of long term acid suppressant use in 24 genral practices in the Netherlands. Eur J Gastr Hepatol 1998;10:A6.

**Tabel 18.1 Langetermijnbehandeling van patiënten met refluxziekte**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Populatie	Interventie	Uitkomst en controle	Bewijs-klasse	Opmerking
Chiba; <sup>3</sup> 1997	oesofagitis, graad II-IV	PPI versus H <sub>2</sub> RA versus placebo	PPI > H <sub>2</sub> RA > placebo	A1	
Johnson; <sup>2</sup> 2001	oesofagitis genezen met PPI	esomeprazol 10 mg – 20 mg – 40 mg versus placebo	PPI 40 mg = 20 mg > 10 mg > placebo	A2	gesponsord
Hallerbäck; <sup>4</sup> 1994	oesofagitis genezen met PPI	omeprazol 10 mg versus 20 mg versus ranitidine 150 mg 2 dd	PPI 10 of 20 mg 1 dd superieur; 20 mg > 10 mg	A2	ondersteund door firma
Carlsson; <sup>6</sup> 1998	refluxsymptomen, vragenlijst	omeprazol 10 mg versus 20 mg versus placebo	PPI 20 mg > 10 mg > placebo	A2	gesponsord
Bardham; <sup>7</sup> 1999	refluxziekte of oesofagitis graad A-C	intermitterend: omeprazol 10 mg omeprazol 20 mg ranitidine 150 mg 2 dd	intermitterend behandelen bij helft van de patiënten effectief	A2	gesponsord
Bate; <sup>5</sup> 1995	oesofagitis genezen met PPI	omeprazol 10 mg versus 20 mg versus placebo	PPI 10 of 20 mg 1 dd superieur; 20 mg > 10 mg	A2	ondersteund door firma
Lind; <sup>8</sup> 1999	symptomatische refluxziekte, zuurbranden, niet erosief	omeprazol 10 mg versus 20 mg versus placebo on demand	PPI 20 mg on demand effect	A2	gesponsord
Harris; <sup>9</sup> 1997	oesofagitis genezen met PPI	lansoprazol 15 mg – 30 mg – 45 mg ranitidine 150 mg 2 dd of 300 mg 2 dd	PPI kosteneffectief vergeleken met H <sub>2</sub> RA	A2	Amerikaanse situatie qua kosten
Gerson; <sup>10</sup> 2000	refluxziekte, ongecompliceerd	leefstijl versus H <sub>2</sub> RA + endoscopie versus H <sub>2</sub> RA step-up versus PPI step-down versus PPI on demand versus PPI continu	PPI gevolgd door on demand kosten-effectief	A2	Amerikaanse situatie qua kosten

PPI = protonpomp remmer; H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonist; > = effectiever dan; ‘=’ = even effectief als

**Vraag 18c. Is er indicatie voor *H. pylori*-behandeling in geval van onderhoudsbehandeling met protonpomp remmers?**

**Achtergrond**

De laatste jaren is er bezorgdheid ontstaan betreffende de effecten van langdurige farmacologische maagzuursuppressie bij patiënten met een *H. pylori*-infectie.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Kuipers et al. concludeerden dat patiënten met refluxoesofagitis en *H. pylori*-infectie die behandeld werden met langdurige zuurremming, een verhoogd risico hebben op atrofische gastritis.<sup>1</sup> Omdat deze term associaties oproept met een verhoogd risico op maagcarcinoom, werd vervolgens de mogelijkheid geopperd dat antisecretoire onderhoudstherapie het risico op kanker zou kunnen verhogen bij *H. pylori*-positieve patiënten. Er is indirect bewijs gevonden voor het bestaan van een mogelijke relatie tussen een *H. pylori*-gerelateerde gastritis en een verhoogde kans op het ontwikkelen van een maagcarcinoom.<sup>8</sup>

Een tweede rapport concludeerde echter dat langdurige zuurremmende behandeling, gedurende gemiddeld drie jaar, niet verschilde van de behandeling met funduplicatie betreffende de ontwikkeling van maagatrofie.<sup>2</sup> Tevens werd er geen ontwikkeling van intestinale metaplasie gezien, terwijl juist atrofische gastritis in relatie met intestinale metaplasie beschouwd wordt als een voorloper van maagcarcinoom.<sup>2</sup> Vervolgens zijn er studies vóór<sup>3</sup> en tégen de conclusies van Kuipers et al.<sup>4,5</sup> gepubliceerd.

### Conclusie

Niveau I	Er is onvoldoende direct en bovendien soms tegenstrijdig bewijs voor de hypothese dat langdurige zuurremming bij <i>H. pylori</i> -geïnfecteerde patiënten het risico op het ontwikkelen van een maagcarcinoom verhoogt.
A2	Lundell <sup>2</sup> , Moayeddi <sup>3</sup> , Schenk <sup>6</sup>
B	Kuipers <sup>1</sup>
C	Singh <sup>4</sup> , Uemura <sup>5</sup> , Ohkusa <sup>7</sup>

### Overige overwegingen

Een andere vraag is wat het effect is van *H. pylori*-eradicatie op het natuurlijke beloop van atrofische gastritis. In verschillende studies toonde zelfs gevorderde atrofische gastritis (en intestinale metaplasie) verbetering na eradicatie van *H. pylori*.<sup>6,7</sup>

Een tweede overweging betreft het probleem van de misclassificatie: de aandoening van patiënten met ulcuslijden die reageren op een behandeling met een protonpomp remmer, wordt ten onrechte als refluxziekte geassocieerd; een eenmalige *H. pylori*-test en behandeling reduceert deze groep.

De werkgroep is zich bewust van de complexiteit van de relatie tussen *H. pylori* en de (pre)maligne slijmvlies-aandoening, alsmede van de onderzoekstechnische problemen om deze relatie te objectiveren. Gezien het feit echter dat het wetenschappelijk bewijs niet volledig en niet consistent is en dat een dwingend advies tot *H. pylori*-eradicatie verregaande (juridische) consequenties heeft, kiest de werkgroep op dit moment voor een optioneel advies.

### Aanbeveling

Bij chronisch gebruik van een protonpomp remmer dient *H. pylori*-diagnostiek, zo nodig gevolgd door eradicatie, te worden overwogen.

### Literatuur

- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol E, Havu N, Festen HPM, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Hp infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
- Lundell L, Mettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-26.
- Moayeddi P, Wason C, Paacock R, Walan A, Bardhan K, Axon ATR, et al. Changing patterns of Hp gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000;5:206-14.
- Singh P, Indiram A, Greenberg R, Visvalingam V, Bank S. Long term omeprazole therapy for reflux esophagitis: follow-up in gastrin levels, ECL cell hyperplasia and neoplasia. *World J Gastroenterol* 2000;6:789-92.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Mashiba H, et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1345-52.
- Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-21.
- Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-6.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-8.

Tabel 18.2 Effect van langdurige zuurremming op veranderingen in het maagslijmvlies

Eerste auteur; jaar van publicatie	Populatie	Interventie versus controle	Uitkomst	Bewijs-klasse	Opmerking
Lundell; <sup>2</sup> 1999	refluxoesofagitis en/of chronische reflux-ziekte, met of zonder <i>Hp</i> -infectie	omeprazol 20-40 mg 1 dd versus antireflux-chirurgie	geen toename metaplasie of atrofie	A2	
Moayeddi; <sup>3</sup> 2000	matig ernstige oesofagitis, met of zonder <i>Hp</i> -infectie	omeprazol 20 mg 1 dd	in <i>H. pylori</i> -positieve groep toename corpusatrofie	A2	50% ingesloten patiënten evalueerbaar; gesponsord
Schenk; <sup>6</sup> 2000	refluxoesofagitis, graad 1-4, met of zonder <i>Hp</i> -infectie	omeprazol 40 mg/dag	<i>H. pylori</i> -eradicatie voorkwam toename corpusgastritis	A2	
Kuipers; <sup>1</sup> 1996	refluxoesofagitis graad I-IV, met of zonder <i>Hp</i> -infectie	omeprazol 20-40 mg 1 dd versus funduplicatie	funduplicatie en <i>H. pylori</i> -negatieve patiënten geen toename gastritis; <i>H. pylori</i> -positieve patiënten wel toename	B	assistentie van farmaceutische industrie bij bewerken resultaten
Singh; <sup>4</sup> 2000	ernstige reflux, met of zonder <i>Hp</i> -infectie	omeprazol 10-40 mg/dag of 10-20 mg om de dag	geen hyperplasie, atrofie, metaplasie, dysplasie, neoplasie	C	
Uemura; <sup>5</sup> 2000	refluxoesofagitis, maagzweer; met <i>Hp</i> -infectie	famotidine 40 mg/dag of omeprazol 20 mg/dag	geen versnelling ontwikkeling atrofie of metaplasie	C	
Ohkusa; <sup>7</sup> 2001	dyspepsie, met <i>Hp</i> -infectie	eradicatie	atrofische gastritis verdween en metaplasie werd minder	C	gesponsord

## Vraag 19. Wat zijn efficiënte interventies om langdurig continu gebruik van zuurremmende medicatie op grond van niet-rationele indicaties te beëindigen?

### Achtergrond

#### *Starten met langdurig continu gebruik van zuurremmende medicatie*

Zuurremmende medicatie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van ulcus- en refluxziekte. Zoals op diverse plaatsen in deze richtlijn wordt geconcludeerd, is echter de plaats voor langdurige, continue behandeling met deze middelen zeer beperkt.

- Bij niet-nader-onderzochte maagklachten zal het recidiveren van de klachten na initiële behandeling leiden tot een volgende diagnostische stap of een proefbehandeling en niet tot continu gebruik van medicatie (vraag 9).
- Bij ulcusziekte is er na adequate behandeling van het ulcus geen reden tot onderhoudsbehandeling (vraag 22).
- Bij de behandeling van refluxziekte is in het overgrote deel van de gevallen ofwel een klachtgestuurde intermitterende behandeling met korte kuren van twee tot vier weken, ofwel behandeling in de vorm van gebruik naar behoefte, ten minste even effectief als continu gebruik (vraag 18). Dit geldt voor zowel de niet endoscopisch geobjectiveerde, als de endoscopie-negatieve vorm, alsmede voor oppervlakkige oesofagitis, graad I-II ( $\approx$  A-B). De enige indicatie voor continue onderhoudsbehandeling is ernstige oesofagitis, graad III-IV ( $\approx$  C-D), waarbij voor blijvende genezing op de lange termijn continue zuurremming noodzakelijk blijkt (vraag 18).
- Bij functionele klachten ten slotte is onderhoudsbehandeling met zuurremmende medicatie niet zinvol (vraag 23).

#### *Stoppen van bestaand chronisch gebruik van zuurremmende medicatie*

Naast de groep van 'startende' patiënten is er ook een groep patiënten die reeds langdurig zuurremmende medicatie gebruikt. Naar schatting betreft dit tussen 0,8 en 3,9% van de bevolking.<sup>1,2,3,9</sup> De achtergrond van dit 'historisch' gebruik kan zeer divers zijn. Het verdient aanbeveling dit gebruik regelmatig te heroverwegen aan de hand van de oorspronkelijke indicatie en de wijze waarop deze tot stand kwam.

- Mocht daarbij blijken dat aan de oorsprong van dit chronisch medicatiegebruik een duidelijke *endoscopische diagnose* heeft gestaan, dan kan aan de hand van de hierboven samengevatte aanbevelingen in theorie het gebruik vaak worden gestopt of kan worden overgegaan op een andere vorm van gebruik. Zo kan een patiënt met een in het verleden endoscopisch vastgesteld ulcus duodeni, aan wie nog nooit eradicatietherapie voor *H. pylori* werd voorgeschreven, blind worden behandeld met een eradicatieschema.<sup>4</sup> Als ooit een ulcus ventriculi werd vastgesteld, wordt eerst *H. pylori*-diagnostiek geadviseerd. Bij oesofagitis graad I-II ( $\approx$  A-B) kan worden volstaan met klachtengestuurd intermitterend gebruik.

- Aan patiënten die chronisch zuurremmende medicatie gebruiken zonder dat ooit *door middel van endoscopie* (dan wel röntgenonderzoek van de maag) een diagnose werd gesteld die dit gebruik rechtvaardigt, kan geadviseerd worden het gebruik van zuurremmers te staken of geleidelijk af te bouwen, eventueel ondersteund door het gebruik van antacida. Indien de klachten vervolgens recidiveren, is in principe endoscopisch onderzoek geïndiceerd om een eventueel achterliggende oorzaak te objectiveren. Alleen bij sterke verdenking op refluxziekte (overwegend zuurbranden en adequate reactie op zuurremming) zou kunnen worden overgegaan op intermitterend gebruik (met korte kuren) dan wel gebruik naar behoefte.

### Wetenschappelijke onderbouwing

De gepubliceerde onderzoeken naar de achtergrond en de prevalentie van het chronisch gebruik van zuurremmende medicatie betreffen, behoudens één studie in de open populatie, steeds studies in de huisartspraktijk (tabel 19).<sup>1-3,6,10,17,18</sup> De prevalentie in de huisartspraktijk varieert tussen 1,5 en 3,9%. In de Nederlandse rapportages ligt de prevalentie tussen 2,0 en 3,1% van de praktijkpopulatie, en blijkt de achtergrond van het gebruik bij 67-81% van de patiënten geobjectiveerd door middel van diagnostisch onderzoek.<sup>2,3,6,18</sup> In dat Nederlandse onderzoek bleek bij 15-29% van de chronische gebruikers sprake van geobjectiveerde peptische ulcusziekte en bleek bij 23-37% sprake van refluxziekte te zijn.

Bij een enquête onder een groep van 633 chronische gebruikers van zuurremmende medicatie (PPI's en H<sub>2</sub>RA's) bleek het merendeel zeer tevreden over het effect ervan. Twee derde van alle patiënten was niet meer bereid maagklachten te accepteren. De helft had wel eens een stoppoging ondernomen.<sup>5</sup> In een ander onderzoek bleek, uit interviews met patiënten die chronisch zuurremmende medicatie gebruikten, dat patiënten bereid waren medicatiegebruik te veranderen, mits ze daarbij door hun behandelend arts werden gesteund.<sup>16</sup>

Structurele samenwerking tussen huisarts en apotheker, alsmede gericht nalopen van de indicatie voor gebruik door de huisarts, bleek het chronisch medicatiegebruik (onder andere maagzuurremmers) door ouderen aanzienlijk te kunnen reduceren.<sup>19,20</sup>

Studies naar het beëindigen van chronisch gebruik van zuurremmende medicatie betreffen twee 'surveys', twee implementatiestudies naar het beïnvloeden van chronisch medicatiegebruik (waaronder maagzuurremmers) en een groot aantal ongecontroleerde interventiestudies naar de effectiviteit van een *H. pylori*-test and treat'-strategie bij chronische gebruikers. De meeste interventiestudies betroffen patiënten met ulcuslijden in de voorgeschiedenis,<sup>3,7,8,10,12,14,15</sup> slechts één studie rapporteerde het effect bij alle patiënten die chronisch zuurremmende medicatie gebruikten.<sup>6</sup> Het aanbieden van *H. pylori*-eradicatie en -behandeling aan deze patiënten resulteerde in een redelijke tot hoge compliantie: tussen 47 en 81% van de patiënten bleek bereid mee te werken.<sup>3,6,8,10,13</sup> Het medicatiegebruik bleek na de interventie af te nemen.<sup>6-8</sup> Rapportages over de percentages patiënten die na de interventie blijvend stoppen met de medicatie, variëren tussen 30 en 50% van alle gebruikers en tussen 58 en 93% van de patiënten met aangetoond ulcuslijden.<sup>3,6,7,10,12-15</sup> Ook een 'test and treat'-benadering bij alle patiënten op onderhoudsbehandeling bleek na zes maanden een significante reductie van medicatiegebruik te geven.<sup>6</sup>

## Conclusies

Niveau 1	Naar schatting gebruikt tussen 2,0 en 3,1% van de Nederlandse bevolking chronisch zuurremmende medicatie. Bij 15-29% is peptisch ulcuslijden de reden voor het chronische gebruik, bij 23-37% is refluxziekte de achtergrond.  A Hurenkamp <sup>2</sup>
Niveau 3	Ondanks het feit dat patiënten die chronisch zuurremmende medicatie gebruiken, zeer tevreden zijn over het effect van de medicatie, blijken zij vaak bereid het gebruik te minimaliseren.  C Huiges <sup>5</sup> , Pollock <sup>16</sup>
Niveau 2	Revisie en herziening van chronisch medicatiegebruik, door middel van een gestructureerde interventie, blijkt het medicatiegebruik te kunnen reduceren.  B Brouwer <sup>19</sup> , Khunti <sup>20</sup>
Niveau 1	Interventies met <i>H. pylori</i> -test en -eradication bij chronische gebruikers van zuurremmende middelen blijken vooral bij patiënten met een aangetoond peptisch ulcus in de voorgeschiedenis effectief om zowel het totale medicatiegebruik als het aantal chronisch gebruikers te reduceren.  A Hurenkamp <sup>2</sup>

## Overige overwegingen

De meeste studies hebben het effect van een *H. pylori*-'test and treat'-strategie onderzocht bij patiënten met aangetoond ulcuslijden, zowel een ulcus duodeni als ulcus ventriculi. Omdat niet alle ulcera ventriculi geïnfecteerd zijn, verdient het aanbeveling in deze gevallen eerst een *H. pylori*-test te doen en niet primair eradicatietherapie voor te schrijven.

Interventieonderzoek naar stoppen of veranderen van het medicatieregime bij patiëntengroepen anders dan die met aangetoonde ulcusziekte, ontbreekt. Het beëindigen van chronisch gebruik bij functionele maagklachten of het overschakelen bij refluxziekte op gebruik naar behoefte is weliswaar op theoretische gronden juist, of in studieverband aangetoond effectief, maar de effectiviteit van de stoppoging is niet met implementatieonderzoek onderbouwd. Desondanks is dit vanuit het oogpunt van rationele farmacotherapie gerechtvaardigd. In de praktijk stuiten pogingen om het continue chronische gebruik te beëindigen bij veel patiënten op weerstand. Daar zijn verschillende redenen voor. Allereerst betreft het zeer effectieve medicatie, vooral bij refluxklachten, met nauwelijks bijwerkingen. Bij patiënten met functionele maagklachten speelt ook een rol dat het placebo-effect in die groep erg hoog is, namelijk tussen 40 en 60%. Dat bij veel patiënten een eerdere stoppoging is mislukt, hangt mogelijk ook

samen met het 'rebound'-fenomeen; bij abrupt staken is er vaak sprake van kortdurend krachtig recidiveren van zuurgerelateerde klachten. Voorlichting hierover, en eventueel kortdurende ondersteuning van de stoppoging door middel van antacida, zal een kortdurend recidief van zuurgebonden klachten draaglijk maken en de succeskans van de stoppoging groter.

## Aanbevelingen

Aangezien bij de meeste patiënten die langdurig zuurremmende medicatie gebruiken, een 'evidence-based' indicatie voor continu gebruik ontbreekt, dienen bij elke patiënt de redenen en de vorm van dit gebruik te worden heroverwogen aan de hand van de oorspronkelijke indicatie.

Bij patiënten met refluxziekte, zowel endoscopie-negatieve refluxziekte als oesofagitis graad I-II ( $\approx$  A-B), dient ernaar gestreefd te worden dit medicatieregime om te zetten in een klachtgestuurd 'gebruik naar behoefte'.

Alleen bij patiënten met een endoscopisch aangetoonde ernstige oesofagitis graad III-IV ( $\approx$  C-D) bestaat een indicatie voor het continu gebruiken van zuurremmende medicatie.

Bij patiënten met een aangetoond ulcus in de voorgeschiedenis dient *H. pylori*-diagnostiek, zo nodig gevolgd door eradicatie, plaats te vinden en dient het chronisch gebruik te worden gestaakt.

Bij alle overige patiënten kan het chronisch gebruik, na voorlichting en kortdurende ondersteuning door middel van antacida, worden gestaakt.

## Literatuur

- Ryder SD, O'Reilly SO, Miller RJ, Ross J, Jacyna MR, Levi AJ. Long term acid suppressing treatment in general practice. *BMJ* 1994;308:827-30.
- Hurenkamp GJ, Grundmeyer HG, Bindels PJ, Tytgat GN, Hulst RW van der. How do primary care physicians use long-term acid suppressant drugs? A population-based analysis of Dutch general practices. *J Fam Pract* 2002;51:241-5.
- Wit NJ de, Quarero OA, Numans ME. *H. pylori* treatment instead of maintenance therapy for peptic ulcer disease; the effectiveness of a case-finding strategy in general practice. *Alim Pharm Ther* 1999;13:1317-21.
- Boer WA de, Tytgat GNJ. Search and treat strategy to eliminate *Helicobacter pylori* associated ulcer disease. *GUT* 2001;48:567-70.
- Huiges A, Winters JC, Meijboom de Jong B. Slikken of stoppen; maagzuursecretieremmers tussen vraag en aanbod. *Med Contact* 2003;58:797-9.
- Joossen E, Reininga JHA Manders JWM, Ham JC ten, Boer WA de. Costs and benefits of a test-and-treat strategy in *Helicobacter pylori* infected subjects: a prospective intervention study in general practice. *Eur J Gastroenterol Hep* 2000;12:319-25.
- Cothrill MRB. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients receiving long term H-2RA in general practice; clinical and financial consequences of eradication. *Br J Med Economics* 1994;7:35-41.

8. Verma S, Giaffer MH. *Helicobacter* eradication ameliorates symptoms and improves quality of life in patients on long term acid suppression. *Dig Dis Sci* 2002;7:1567-74.
9. Boutet R, Wilcock M, Mackenzie I. Survey on repeat prescribing for acid suppression drugs in primary care in Cronwall and the Isle of Scilly. *Alim Pharm Ther* 1999;13:813-7.
10. Rosegren H, Polson RJ. The role of screening for *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulceration in the primary health care setting. *Br J Gen Pract* 1996;46:177-9.
11. Wright J, Manning AP, Bolus J, Rajaratnam G. Do all patients in primary care who benefit from eradication of *Helicobacter pylori* have access to effective care? *Public Health* 2001;115:282-5.
12. Khan Z, Nair P, O'Shea C, Spiers N, Playford RJ, Wicks AC. Does *Helicobacter pylori* eradication reduce the long term requirements for acid suppressants in patients with a history of peptic ulcer disease in general practice? Results from a four year longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:144-7.
13. Hippley Cox J, Pringle M. A pilot study of a randomised controlled trial of pragmatic eradication of *Helicobacter pylori* in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:375-7.
14. Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, Ende A van der, Tytgat GN, Assendelft WJ, Hulst RW van der. Arrest of chronic acid suppressant drug use after successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: a six-month follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1047-54.
15. Forrest EH, Mackenzie JF, Stuart RC, Morris AJ. *Helicobacter pylori* eradication for peptic ulceration: an observational study in a Scottish primary care setting. *Scott Med J* 2002;47:28-33.
16. Pollock K, Grime, J. Strategies for reducing the prescribing of proton pump inhibitors (PPI): patients self regulation of treatment may be an under exploited resource. *Soc Sci Med* 2000;51:1827-39.
17. Wright J, Manning AP, Bolus J, Rajaratnam G. Do all patients in primary care who may benefit from eradication of *Helicobacter pylori* have access to effective care? *Public Health* 2001;115:282-5.
18. Schuurmans A, Broek E van den, Kolkman JJ, Neef C. De huisartspraktijk als afwijking van de standaard; kwantitatieve aspecten van chronisch gebruik van zuurremmers. *Pharm Weekbl* 1999;143:950-5.
19. Brouwer S, Hartgerink EJE. Verminderde consumptie te Coevorden. Terugdringen polyfarmacie in woon- en zorgcentra. *Pharm Weekbl* 2002;36:1273-6.
20. Khunti K, Kinsella B. Effect of systematic review of medication by general practitioner on drug consumption among nursing-home residents. *Age Ageing* 2000;29:451-3.

**Tabel 19.1 Achtergrond van chronisch gebruik van zuurremmende medicatie**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Chronische gebruikers (%)	Onderzocht* (%)	PUD (%)	Oesofagitis (%)	Functioneel	Geen geobjectiveerde diagnose
De Wit; <sup>3</sup> 1999	2,8	65	18	25	23	35
Joossen; <sup>6</sup> 2000	2,0	81	20	23	38	19
Ryder; <sup>1</sup> 1994	0,8	80	37	24	19	20
Verma; <sup>8</sup> 2002	1,5	81	34	17	30	19
Rosegren; <sup>10</sup> 1996	3,9	50	18			
Hurenkamp; <sup>2</sup> 2002	2,0	75	29	37	13	25
Schuurmans; <sup>18</sup> 1999	3,1	67	15	29	23	33
Wright; <sup>17</sup> 2001	2,3	79	22			21

\* Endoscopie of X-oesophagus/maag  
PUD = ulcuslijden

**Tabel 19.2 Interventiestrategieën ter beëindiging van chronisch medicatiegebruik**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Chronische gebruikers (%)	Onderzocht* (%)	PUD (%)	Interventie	Evaluatie-termijn	Overall-effect van de strategie
De Wit; <sup>3</sup> 1999	2,8	65	18	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD in de voorgeschiedenis	zes maanden	30% gestopt
Joossen; <sup>6</sup> 2000	2,0	81	20	<i>Hp</i> -test & treat	zes maanden	50% medicatiereductie
Cothrell; <sup>7</sup> 1994	0,9	100	100	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD	één jaar	64% medicatievrij
Verma; <sup>8</sup> 2002	1,5	81	42	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD in de voorgeschiedenis	één jaar	significante daling H <sub>2</sub> RA-gebruik
Rosegren; <sup>10</sup> 1996	3,9	50	18	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD in de voorgeschiedenis	vier maanden	32% medicatievrij
Kahn; <sup>12</sup> 2002	-	-	32	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD in de voorgeschiedenis	één jaar	38% medicatievrij
Hippley Cox; <sup>13</sup> 1997	2,0	-	42	<i>Hp</i> -test & treat bij PUD in de voorgeschiedenis	zes maanden	31% stopt (in controle groep 7%)
Hurenkamp; <sup>14</sup> 2001	-	-	100	<i>Hp</i> -eradicatie	zes maanden	93% patiënten stopt PPI
Forrest 2002 <sup>15</sup>			100	<i>Hp</i> -eradicatie	twee jaar	58% stopt onderhoudstherapie

\* Endoscopie of X-oesophagus/maag  
PUD = ulcuslijden; *Hp* = *H. pylori*



## Vraag 20. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingsadviezen bij refluxziekte?

### Achtergrond

Bij patiënten met refluxklachten worden geregeld, naast medicamenteuze, niet-medicamenteuze adviezen gegeven. Patiënten zelf leggen vaak een relatie tussen roken, overgewicht, houding en bepaalde voedingsmiddelen en hun klachten. Het is echter de vraag in hoeverre het rationeel is ingrijpende niet-medicamenteuze adviezen te geven zoals afvallen, stoppen met roken en het omhoog zetten van het beddeinde.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Veel onderzoek naar het effect van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxpatiënten is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen. Er is zelden gekeken naar de intensiteit van het klachtenpatroon. Meestal is de druk over de oesofageale sfincter of de zuurgraad in de oesophagus als uitkomstmaat genomen. Onderzoek van goede kwaliteit werd nauwelijks gevonden: meestal betrof het vergelijkend onderzoek bij kleine aantallen patiënten.

**Voeding.** Er werd één onderzoek naar het effect van voeding op het klachtenpatroon bij refluxpatiënten gevonden.<sup>1</sup> Geconcludeerd wordt dat het eten van ui zuurbranden in stand kan houden. In onderzoeken bij gezonde proefpersonen naar de druk over de onderste oesofageale sfincter en/of de zuurgraad in de oesophagus worden verder als mogelijke oorzaken van refluxklachten genoemd: koffie, alcohol, voedselinname, vetrijke maaltijden, frisdranken, zure dranken en pepermint.<sup>2-14</sup>

**Houding.** De resultaten van onderzoek naar het effect van de houding bij refluxpatiënten zijn wisselend. Er zijn drie onderzoeken waarin gekeken is naar het effect van houding bij refluxpatiënten op de klachten. In één onderzoek naar verhoging van het beddeinde met 15 en 30 cm werd geen verschil in de klachten gezien.<sup>15</sup> In de andere twee onderzoeken werden wel minder klachten aangegeven bij respectievelijk liggen op de linkerzij dan op de rechter zij,<sup>16</sup> en bij zitten met steun in de rug of met het beddeinde omhoog (30 cm) dan bij liggen.<sup>17</sup> Ook onderzoek bij refluxpatiënten en gezonden met pH-meting en zuurklaringstest laten wisselende resultaten zien: in één onderzoek werd geen effect van houding gezien;<sup>18</sup> in een ander onderzoek werd een ongunstig effect gezien van slapen op de rechterzij (pH-meting en zuurklaringstijd).<sup>19</sup>

**Roken.** Er werd één onderzoek gevonden naar het effect van roken op de klachten: refluxpatiënten die meer dan 20 sigaretten per dag rookten, hadden statistisch significant meer episoden met zuurbranden.<sup>20</sup>

**Overgewicht.** Drie onderzoeken laten wisselend resultaat zien: in één onderzoek bij obesitaspatiënten met refluxklachten had gewichtsverlies geen effect op de klachten;<sup>21</sup> in twee onderzoeken was er wel effect. Het eerste onderzoek betreft een vergelijkend onderzoek bij refluxpatiënten.<sup>22</sup> Het tweede is een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij gezonde patiënten met maagafwijkingen in de voorgeschiedenis (maar zonder refluxklachten).<sup>23</sup> Kanttekening bij dit laatste onderzoek is dat alleen effect gezien werd bij patiënten met een uitzonderlijk groot gewichtsverlies.

### Conclusies

Niveau 3	Mogelijk heeft het eten van uien een ongunstig effect op refluxklachten. <i>B Allen<sup>1</sup></i>
Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs van een effect op refluxklachten van koffie, alcohol, vetrijke maaltijden, frisdranken, zure dranken en pepermint. <i>B Pehl<sup>2</sup>, Penagini<sup>3</sup>, Pehl<sup>4</sup>, Nebel<sup>5</sup>, Pehl<sup>6</sup>, Vitale<sup>7</sup>, Wright<sup>8</sup>, Murhy<sup>9</sup>, Price<sup>10</sup>, Salmon<sup>11</sup>, Sigmund<sup>12</sup>, Thomas<sup>13</sup>, McArthur<sup>14</sup></i>
Niveau 2	Mogelijk hebben het verhogen van het beddeinde en het slapen op de linkerzij een gunstig effect op refluxklachten. <i>B Shay<sup>16</sup>, Stanciu<sup>17</sup>, Becker<sup>18</sup>, Katz<sup>19</sup></i>
Niveau 3	Mogelijk heeft stoppen met roken een gunstig effect op refluxklachten. <i>B Kadakia<sup>20</sup></i>
Niveau 2	Vooralsnog is er onvoldoende bewijs voor een gunstig effect op refluxklachten van vermindering van overmatig lichaamsgewicht. <i>A2 Mathus-Vliegen<sup>23</sup>, B Kjelling<sup>21</sup>, C Fraser-Moodie<sup>22</sup></i>

### Overige overwegingen

Anders dan bij medicamenteuze adviezen zijn er aan niet-medicamenteuze adviezen geen hoge kosten verbonden, zijn er geen bijwerkingen en kunnen niet-medicamenteuze adviezen de patiënt handvatten geven zelf wat aan de klachten te doen. Uit focusgroepverslagen en een vragenlijstonderzoek naar verwachtingen bij patiënten blijkt dat patiënten ook niet-medicamenteuze adviezen op prijs stellen (zie hoofdstuk 4). Daarnaast blijkt uit de praktijk dat patiënten aangeven baat te hebben bij niet-medicamenteuze adviezen. Dit lijkt meer het geval te zijn voor adviezen betreffende de houding (met name indien de klachten voornamelijk 's nachts optreden) dan voor het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen, stoppen met roken en afvallen.

## Aanbevelingen

Hoewel er wetenschappelijk gezien onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxpatiënten, lijkt het gerechtvaardigd bij refluxpatiënten houdingsadviezen te geven, met name indien de klachten voornamelijk 's nachts optreden.

De arts dient de ervaren voedingsintoleranties (koffie, alcohol, vetrijke maaltijden, uien, frisdranken, zure dranken en pepermint) te respecteren en kan de patiënt eventueel leefstijladviezen geven (stoppen met roken en afvallen).

## Literatuur

- Allen ML, Mellow MH, Robinson MG, Orr WC. The effect of raw onion on acid reflux and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:377-80.
- Pehl C, Pfeiffer B, Wendl B, Kaess H. The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:483-6.
- 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.
- Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:118-22.
- Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat – a mechanism for fatty food intolerance. *Gut* 1973;14:270-4.
- Pehl C, Waizenhoefer CD, Wendl B, Schmidt T, Schepp W, Pfeiffer A. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am J Gastroenterology* 1999;94:1192-6.
- Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987;258:2077-9.
- Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Dig Dis* 1975;20:703-7.
- Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633-6.
- Price S, Smithson KW, Castell DO. Food sensitivity in reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1978;75:240-378.
- Salmon PR, Fedail SS, Wurzner RF, Read AE. Effect of coffee on human lower oesophageal function. *Digestion* 1981;21:69-73.
- Sigmund CJ, McNally EF. The action of a carminative on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol* 1969;56:13-8.
- Thomas FB, Steinbach JT, Fromkes JJ, Mekjian HS, Caldwell JH. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1980;79:1262-6.
- McArthur K, Hogan D, Isenberg JI. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 1982;83:199-203.
- Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, Rosemeyer D, Dabucar A, Armbrecht U, et al. Effekt der kopferhöhten Bettlage in der therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit. *Z Gastroenterol* 1996(Suppl 2);93-9.
- Shay SS, Conwell DL, Mehindruk V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency on composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996;91:54-60.
- Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977;15:104-9.
- Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1989;84:782-6.
- Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:280-3.
- Kadadia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1785-90.
- Kjelling A, Ramel S, Rössner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1047-51.
- Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GKT. Weight loss has an independent beneficial effects on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337-40.
- Mathus-Vliegen LMH, Tytgat GNJ. Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:635-40.

Tabel 20.1 Refluxklachten: effectiviteit van niet-medicamenteuze therapie

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Uitkomstmaat en resultaat	Conclusie	Bewijs-klasse
<i>voeding</i>					
Allen; <sup>1</sup> 1990	16 gezonde personen en 16 patiënten met zuurbranden	hamburger en water en op een andere dag hetzelfde met/zonder een ring ui	meer klachten bij patiënten met ui dan bij gezonden met ui en dan bij patiënten zonder ui (groepsgegevens)	het eten van ui kan zuurbranden in standhouden	B
<i>houding</i>					
Pollmann; <sup>15</sup> 1996	1: refluxklachten (pH-); 2: endoscopie-negatieve reflux (pH+); 3: refluxziekte; n = 209	liggend zonder en met 15 cm verhoging van het beddeinde; groep 2: tevens cisapride 30 mg; groep 3: tevens omeprazol 20 mg; ged. 2 weken	symptoomscore en gebruik van antacida: in beide geen verschil	verhoging van bedhoofd-einde geen effect	B
Stanciu; <sup>17</sup> 1977	typische symptomen van refluxziekte: zuurbranden en zuurregurgitatie gerelateerd aan maaltijden en houding; n = 63; 95 metingen	houding: liggend met één of twee kussens, zittend met steun in rug, hoofdende op blokken van 28 cm hoogte; van 18-24 uur één houding en van 24-6 uur andere houding (standaardmaaltijden om 19 en 24 uur); patiënten waren eigen controle: metingen in twee liggingen: bed-up versus lig (20 patiënten, 27 metingen), lig versus zit (21 patiënten, 35 metingen), bed-up versus zit (22 patiënten, 33 metingen)	intra-oesophagus-pH en afgeleiden, symptomen, zuurklaringst (n = 11-9-12): gem. aantal refluxepisoden per patiënt: lig niet statistisch significant minder dan bed-up, bed-up beter dan lig, bed-up beter dan zit; gem. duur van refluxepisoden: zit en bed-up beter dan lig; % van de tijd dat pH laag is: bed-up beter dan lig en dan zit; symptomen: zit en bed-up beter dan lig; zuurklaring: zit en bed-up beter dan lig	bed-up beste voor aantal refluxepisoden en klaring van zuur	B
Becker; <sup>18</sup> 1990	tien gezonden (zuurbranden < 2 x/maand; gem. LES-druk: 27,7 mmHg) en tien reflux-patiënten (abn. 24-uurs-pH-meting; gem. LES-druk: 18,9 mmHg); excl. ernstige medische aandoeningen, voorafgaande maag- of oesophaguschirurgie	dag 1: vetarme maaltijd, gevolgd door rechtop of liggend gedurende drie uur, daarna nog zo'n maaltijd en andere houding; dag 2: idem met tweemaal één vetrijke maaltijd	intra-oesophagus-pH gedurende acht uur per dag; gezonden, rechtop: meer zuur in oesophagus na vetrijke dan na vetarm; gezonden, liggend: geen verschil; refluxpatiënten: steeds meer zuur dan gezonden, en geen verschil door maaltijd of houding	refluxpatiënten en gezonden na liggen: in derde uur meer zuur dan in eerste uur	B
Katz; <sup>19</sup> 1994	gezonde proefpersonen; n = 20	vetrijke maaltijd en vervolgens ligging op rechter- of linkerzij gedurende vier uur (zonder: roken, alcohol, medicatie, slapen); controle: idem, ligging op andere zijde	% van de tijd dat oesophagus-pH < 4 was, aantal refluxepisoden, gem. klaringstijd na maaltijd: in rechterzijligging statistisch significant langer reflux en langere klaringstijd, en niet statistisch significant meer refluxepisoden	rechterzijligging ongunstig	B

Tabel 20.1 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Uitkomstmaat en resultaat	Conclusie	Bewijs-klasse
Shay; <sup>16</sup> 1996	n = 40 refluxpatiënten met abn. 24-uurs-pH-meting; 20 zonder en 20 met oesofagitis	geen: metingen tijdens drie houdingen: liggend op linkerzij (10 min), op rechterzij (10 min), rechtop (20 min)	behalve pH-metrie ook symptomen gevraagd en gekeken met bariumpapfoto: bij oesofagitis en liggen meer reflux-events dan bij geen oesofagitis, geen verschil bij rechtop; bij oesofagitis was op linkerzij 69% van reflux gas en op rechterzij was 89% zuur en 11% gas	houding wel van invloed op reflux	C
<i>roken</i>					
Kadakia; <sup>20</sup> 1995	dagelijks zuurbranden >= 6 maanden, roken van >= 20 sig./dag, refluxoesofagitis volgens endoscopie/biopsie; n = 25; uiteindelijk 14: reflux-klachten ged. 16,3 jaar (1; 0,5-50); 13/14 hadden endoscopisch refluxoesofagitis; geïnstrueerd twee dagen tevoren te stoppen met roken	interventie: niet-roken gedurende 24 uur; controle: roken van 20 sigaretten gedurende volgende 24 uur (patiënten waren eigen controle)	pH < 4: aantal episoden en als % van de tijd, en refluxklachten: rokers vaker reflux en groter % van de tijd een lage pH (11 versus 7,5%), vooral overdag/rechtop, en vaker zuurbranden (7,5 versus 3,5 episoden)	roken van 20 sigaretten/dag ongunstig voor zuurbranden	B
<i>gewichtsverlies</i>					
Mathus-Vliegen; <sup>23</sup> 1996	peptisch ulcus of maagchirurgie in anamnese; oesofagitis gr. III-IV, maagulcus, mucosavatafwijkingen; n = 18 -> 17: ballon versus placebo ('sham'); gem. 176,2 versus 173,5 kg; geen refluxklachten, wel 5 patiënten met afwijkende reflux pH-parameters	met 500 ml lucht gevulde maagballon plus advies over dieet en fysieke inspanning, medische begeleiding; controle: schijnbehandeling plus advies; gedurende vier maanden	op basis van 24-uurs-pH-meting: % van de tijd dat pH < 4 was, idem rechtop, idem liggend, aantal refluxepisoden langer dan 5 min., langste refluxepisode in min: med. gewicht statistisch significant gedaald (mediaan van 166,5 naar 129,8 = 36,7 kg); refluxparameters niet statistisch significant verschillend; 1 uitval: patiënt met dag- en nachtdiensten	alleen uitzonderlijk groot gewichtsverlies (58 kg) leek effect op reflux te hebben	A2
Kjellin; <sup>21</sup> 1996	obesitas en refluxklachten waarvoor dagelijks medicatie en bevestigd met 24-uurs-pH-meting, oesofagitis (oort) en hiatus hernia; n = 20; gem BMI: 31.4 (28-42)	laagcalorisch dieet met wekelijkse bijeenkomsten gedurende zes weken; na overgangperiode over op hypocalorisch dieet tot in totaal zes maanden; controle: standaard medische zorg voor reflux	reflux volgens pH-metingen en volgens klachten: geen statistisch significant verschil; 1 pt in groep B kon na het strenge dieet zonder refluxmedicatie; 1 uitval (groep B): fout in pH-meting	gewichtsverlies geen effect op reflux	B

Tabel 20.1 Vervolg

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Uitkomstmaat en resultaat	Conclusie	Bewijs- klasse
Fraser- Moodye, <sup>22</sup> 1999	BMI > 23 en klachten van gastro-oesofageale refluxziekte ≥ 6 maanden; exclusieve <i>H. pylori</i> -test, oesofagitis gr. I, peptisch ulcus (gehad), niet alle anti-refluxmedicatie kunnen stoppen; n = 34; gem. 83,4 kg (4,5); gem. BMI: 23,5 kg/m <sup>2</sup> (2,3); symptoomscore gem. 5,4 (1,8; 0-9 of 3-10?) en volgens De Meester: 4,2 (1,5; 0-7)	dieetadvies om gewicht te verliezen; gevraagd levensstijl niet anderszins te veranderen	gewichtsverlies, gastro-oesofageale refluxsymptoomscore en score volgens DeMeester-vragenlijst na 6, 18 en 26 weken: gem. symptoomscore van 5,4 (1,8; 0-9?) of 3-10?) naar 1,8 (1,9; 0-8); gem. dM-symptoomscore van 4,2 (1,5; 0-7) naar 1,4 (1,5; 0-6); verbetering	27 (80%); minder gewicht (gem. 4 kg) en betere symptoomscore (gem. 75% beter); 9/27 symptomen helemaal weg; relatie gewichtsverlies en symptoomverbetering: statistisch significant na 26 weken nog statistisch significant	C

## Vraag 21. Wat is de volgende beleidstap in geval van onvoldoende respons op een proefbehandeling met protonpompremers?

### Achtergrond

Is in het beleid van de patiënt met chronisch recidiverende maagklachten besloten tot een proefbehandeling met protonpompremers (PPI), dan zullen vooral de patiënten met een zuurgebonden achtergrond van klachten daarop vermindering van klachten krijgen. Dat zijn naast de patiënten met overwegend refluxsymptomen, ook degenen met een peptisch ulcus. Ervaart de patiënt na twee weken behandeling met PPI geen vermindering van klachten, dan is voortzetting weinig zinvol en moet een andere beleids optie worden gekozen.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies bekend waarin specifiek in de patiëntengroep bij wie een initiële behandeling met PPI geen effect had, *H. pylori*-test and treat' is vergeleken met directe endoscopie. Wel zijn de beide strategieën vergeleken in de 'algemene' patiëntengroep met maagklachten, onder andere in een groot onderzoek in Denemarken.<sup>1</sup> Daarbij bleek dat de *H. pylori*-test and treat'-benadering ten minste even effectief was als directe endoscopie in termen van symptoomreductie en verbetering van kwaliteit van leven. Echter, patiënten die directe endoscopie ondergingen, waren tevredener.<sup>1</sup>

### Conclusie

Er zijn geen onderzoeksgegevens voorhanden op grond waarvan een keuze voor het vervolgbeleid na een niet-succesvolle proefbehandeling met een protonpompremmer kan worden gefundeerd.

### Overige overwegingen

Indien de patiënt niet reageert op twee weken behandeling met adequate zuurremming, is een zuurgebonden achtergrond van de klachten (refluxziekte) praktisch uitgesloten. Indien er toch ulcuslijden zou zijn, zou ten minste enige symptoomverlichting op een standaarddosering met PPI mogen worden verwacht. Hoewel een *H. pylori*-test and treat'-beleid na een negatieve PPI-proefbehandeling in ieder geval de zekerheid geeft dat ulcusziekte is uitgesloten, is de kans erg klein dat het in dat geval ook tot symptoomreductie leidt. Met een negatief resultaat van PPI-proefbehandeling daalt de kans op reflux- en ulcusziekte en stijgt de kans op een functionele achtergrond van de klachten. Bovendien neemt in deze fase de behoefte aan diagnostische zekerheid toe, zowel bij de arts als de patiënt. Vooral op oudere leeftijd moet altijd rekening gehouden worden met de (kleine) kans op een onderliggende maligniteit. Hoewel beide opties na een negatieve PPI-proefbehandeling dus gerechtvaardigd zijn, bestaat er op grond van bovenstaande een relatieve voorkeur voor endoscopie, met name bij oudere patiënten. Bij (een deel van de) jongere patiënten kan endoscopie worden voorkomen door eerst *H. pylori*-diagnostiek toe te passen.

## Aanbeveling

Indien de patiënt niet reageert op een proefbehandeling met protonpompremmers, kan zowel een endoscopie als een *H. pylori*-test worden overwogen. Met name bij oudere patiënten en bij een sterke behoefte aan diagnostische zekerheid heeft endoscopie een relatieve voorkeur.

## Literatuur

1. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.

## Hoofdstuk 11

# Oesofagogastroduodenoscopie

**Vraag 22. Wat is het beleid bij een endoscopisch vastgestelde aandoening: (a) ulcus pepticum of (b) oesofagitis?**

**Vraag 22a. Wat is het beleid bij een endoscopisch vastgesteld ulcus pepticum?**

### Achtergrond

Het adagium 'geen maagzuur, geen ulcus' gaat nog steeds op. Toch heeft de ontdekking van de *H. pylori*-infectie als pathogenetische factor een revolutie teweeggebracht in de behandeling van het peptisch ulcus, dat nu als een infectieziekte wordt gezien. Het is echter nog onduidelijk hoe deze infectie het ontstaan van een ulcus beïnvloedt, terwijl bij de meeste geïnfecteerde personen nooit een ulcus ontstaat.

Momenteel dragen 90% van de patiënten met een ulcus duodeni en 80% van degenen met een ulcus ventriculi *H. pylori* in het maagslijmvlies bij zich. Na effectieve behandeling van de infectie zal het ulcus bij vrijwel geen van deze patiënten terugkeren, terwijl vroeger na therapie met maagzuurremming bij 80 tot 90% van de patiënten binnen een jaar een recidief optrad. Indien tegenwoordig toch een recidief optreedt, is er meestal een persisterende *H. pylori*-infectie. De prevalentie van het ulcus pepticum is inmiddels sterk afgenomen en daalt nog steeds. Met de grootschalige eradicatie van de bacterie neemt het aandeel *H. pylori*-negatieve ulcera toe, zodat de genoemde infectiepercentages in de toekomst zullen moeten worden bijgesteld. De meeste *H. pylori*-negatieve ulcera worden waarschijnlijk door het gebruik van NSAID's veroorzaakt.

### Wetenschappelijke onderbouwing

Alle beschikbare studies laten zien dat eradicatie bij het *H. pylori*-positieve ulcus duodeni en ventriculi de beste strategie is voor zowel de acute behandeling als het voorkómen van recidieven; bij de behandeling van het *H. pylori*-negatieve ulcus is therapie met een protonpompremmer het effectiefst.<sup>1-6</sup>



## Conclusies

Niveau I	Bij de behandeling van patiënten met een acuut ulcus duodeni of een <i>H. pylori</i> -positief ulcus ventriculi is eradicatie van <i>H. pylori</i> het effectiefst.
	A1 Di Mario <sup>1</sup> , Poynard <sup>2</sup> , Eriksson <sup>3</sup>
	A2 Chiba <sup>4</sup>
	B Mulder <sup>5</sup> , Chan <sup>6</sup>
Niveau I	Voor de behandeling van patiënten met een <i>H. pylori</i> -negatief ulcus ventriculi of duodeni is zuurremming met een protonpompremmer het effectiefst.
	A1 Di Mario <sup>1</sup> , Poynard <sup>2</sup> , Eriksson <sup>3</sup>
	A2 Chiba <sup>4</sup>
	B Mulder <sup>5</sup> , Chan <sup>6</sup>

Er is geen verschil in het bereikte resultaat tussen de verschillende beschikbare preparaten. Behandeling gedurende vier weken met een standaarddosering protonpompremmer resulteert in genezingspercentages boven 90%. Het is onduidelijk hoe groot de recidiefkans na het stoppen van behandeling bij *H. pylori*-negatieve ulcera is.

## Overige overwegingen

Indien bij endoscopisch onderzoek een ulcus duodeni wordt vastgesteld, wordt het testen op de aanwezigheid van *H. pylori* niet zinvol geacht gezien het hoge infectiepercentage. Immers, de sensitiviteit van de meeste tests is niet hoger dan 90%. Testen is wel zinvol als de prevalentie van *H. pylori*-infectie bij het ulcus duodeni in de toekomst onder 90% daalt of bij NSAID-gebruik. Bij patiënten met een ulcus ventriculi wordt testen wel zinvol geacht, omdat bij 20% van hen geen *H. pylori* kan worden aangetoond.

Kweken en bepaling van de antibiotische resistentie van *H. pylori* in endoscopisch verkregen maagbiopten wordt alleen geadviseerd indien de initiële therapie faalt en in de praktijk vaak pas verricht indien ook een tweede kuur geen effect heeft gehad.

Na behandeling van een ongecompliceerd ulcus met eradicatietherapie is geen verdere behandeling nodig. Endoscopische controle wordt na behandeling wegens een ongecompliceerd ulcus duodeni, evenals controle op effectiviteit van de eradicatie, doorgaans niet uitgevoerd. Dit wordt pas gedaan wanneer de klachten persisteren of recidiveren. Een eventuele resistentiebepaling kan dan ook plaatsvinden. Indien het ulcus gecompliceerd is geweest, bijvoorbeeld met een bloeding of perforatie, dient altijd controle op de effectiviteit van de eradicatie plaats te vinden, mogelijk door een controle-endoscopie. Na behandeling van het ulcus ventriculi is altijd endoscopische controle (na ongeveer zes weken) noodzakelijk, wederom met biopten, om een eventuele eerder gemiste maligniteit alsnog uit te sluiten.

## Aanbevelingen

Het therapeutische beleid bij een endoscopisch vastgesteld ulcus bestaat uit:

- ulcus duodeni en *H. pylori*-positief ulcus ventriculi: eradicatie van *H. pylori*; bij het ulcus ventriculi gevolgd door drie weken nabehandeling met een protonpompremmer;
- *H. pylori*-negatieve ulcera: zuurremming gedurende vier weken met standaarddosering van een protonpompremmer;

Zes weken na aanvang van de behandeling van een aangetoond ulcus ventriculi dient endoscopische controle plaats te vinden.

Na behandeling van gecompliceerde ulcera duodeni dient, evenals bij recidiefklachten, controle op effectiviteit van eradicatie plaats te vinden.

## Literatuur

1. DiMario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S. Short term treatment of gastric ulcer: a meta analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci* 1996;41:1108-31.
2. Poynard T, Lemaire M, Agosto H. Meta-analysis of RCTs comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:661-5.
3. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux esofagitis: a meta analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:467-75.
4. Chiba N, Hunt RH. Ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection: etiology and treatment. In: McDonald J, Burroughs AK, Feagan BG (eds). *Evidence based gastroenterology*. Londen: BMJ Books; 1999:66-90.
5. Mulder CJ, Schipper DL. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing: analysis of comparative clinical trials. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(Suppl 178):62-6.
6. Chan FK, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002;360:933-41.

**Tabel 22.1 Resultaten bij acuut ulcus of refluxoesofagitis van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten versus protonpompremmers**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeks-groep	Interventie en controle	Resultaat	Bewijs-klasse	Opmerking
DiMario; <sup>1</sup> 1996	UV	cimetidine versus placebo ranitidine versus placebo ramotidine versus placebo H <sub>2</sub> RA versus cimetidine H <sub>2</sub> RA versus ranitidine H <sub>2</sub> RA versus omeprazol	cimetidine > placebo ranitidine > placebo famotidine > placebo H <sub>2</sub> RA = cimetidine H <sub>2</sub> RA = ranitidine H <sub>2</sub> RA < omeprazol	A1	sponsoring niet vermeld
Poynard; <sup>2</sup> 1995	UD	lansoprazol versus ranitidine lansoprazol versus famotidine	lansoprazol > H <sub>2</sub> RA	A1	gesponsord
Eriksson; <sup>3</sup> 1995	UV, UD, oesofagitis	omeprazol versus H <sub>2</sub> RA	omeprazol > H <sub>2</sub> RA	A1	
Chiba; <sup>4</sup> 1999	recidief UD of UV	<i>Hp</i> -eradicatie, H <sub>2</sub> RA, bismut, PPI	placebo << <i>Hp</i> -eradicatie placebo << H <sub>2</sub> RA bismut < <i>Hp</i> -eradicatie placebo << PPI placebo << H <sub>2</sub> RA	A2	één jaar: placebo 67%; <i>Hp</i> 6%; zes maanden: placebo 49-76%; H <sub>2</sub> RA 7-36%; PPI 5%
Mulder; <sup>5</sup> 1990	UD	omeprazol versus ranitidine	omeprazol > ranitidine	B	fabrikant van omeprazol hielp bij statistiek
Chan; <sup>6</sup> 2002	NSAID-ulcus	<i>Hp</i> -eradicatie versus placebo	<i>Hp</i> >> bij nieuwe NSAID-gebruiker	B	complicaties van ulcus: 2-4% bij <i>Hp</i> -eradicatie; 13-17% bij controlepersonen

UV = ulcus ventriculi; UD = ulcus duodeni; H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonisten; PPI = protonpompremmers; NSAID = niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel  
> = beter, >> = veel beter; '=' = geen statistisch significant verschil; < = slechter; << = veel slechter

**Vraag 22b. Wat is het beleid bij endoscopisch vastgestelde oesofagitis?**

**Achtergrond**

Een oesofagitis, gedefinieerd als endoscopisch zichtbare onderbrekingen van de oesofageale mucosa, wordt gezien bij minder dan de helft van de patiënten met hinderlijke refluxklachten. Endoscopie maakt het mogelijk de ernst van de oesofagitis vast te stellen. Dit kan klinisch relevant zijn omdat patiënten met ernstige vormen van oesofagitis (Savary-Miller-classificatie graad III-IV of Los Angeles-classificatie graad C-D) een hoger risico hebben op het ontwikkelen van lokale complicaties.<sup>1</sup>

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Na acht weken behandeling met een protonpompremmer geneest 90-98% van de patiënten met graad I (≈ A) en 80-88% met graad III-IV (≈ C-D). H<sub>2</sub>-receptorantagonisten scoren bij graad I (≈ A) 20% lager en bewerkstelligen bij graad III-IV (≈ C-D) bij 36% van de patiënten

genezing. Bij de meeste patiënten met oesofagitis is een protonpompremmer in standaarddosering effectief; een minderheid geneest alleen met een hogere dosis.<sup>1</sup>

**Conclusie**

Niveau I	Met een protonpompremmer geneest een oesofagitis, onafhankelijk van de graad van ernst, sneller en bij meer patiënten dan met een H <sub>2</sub> -receptorantagonist. Genezingspercentages zijn afhankelijk van de ernst van de initiële oesofagitis.
	A1 Chiba <sup>1</sup>

**Overige overwegingen**

De beschikbaarheid van protonpompremmers heeft de noodzaak van endoscopie voor de diagnosestelling van refluxziekte drastisch beperkt. Endoscopie heeft met name nog een plaats bij alarmsymptomen en onvoldoende reactie op de ingestelde behandeling (zie ook vraag 18).<sup>2</sup> Na acht weken behandeling geneest het merendeel van de patiënten met een standaardbehandeling met protonpompremmers. Bij een minderheid van de patiënten, namelijk die met een oesofagitis graad III-IV (≈ C-D), is deze behandeling niet adequaat. De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de oesofagitis: bij een oppervlakkige ontsteking volstaat twee weken, bij ernstige behandeling is drie maanden behandeling geïndiceerd.

**Aanbevelingen**

- Patiënten met endoscopisch vastgestelde oesofagitis graad I-II (≈ A-B) worden behandeld met een protonpompremmer in een standaarddosering gedurende acht weken. Indien hiermee onvoldoende symptoombestrijding wordt bereikt, volgt behandeling met een dubbele dosering van de protonpompremmer gedurende 12 weken.
- Patiënten met een endoscopisch vastgestelde oesofagitis graad III-IV (≈ C-D) worden behandeld met een protonpompremmer in een standaarddosering gedurende minstens acht weken. Indien daarmee onvoldoende symptoombestrijding wordt bereikt, volgt behandeling met een dubbele dosering van de protonpompremmer. Na 12 weken volgt altijd endoscopische controle. Bij deze patiënten is er tevens een indicatie voor het geven van onderhoudstherapie (zie vraag 18a en 18b).

**Literatuur**

- Chiba N, Gara CJ de, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
- Younes Z, Johnson DA. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:809-17.
- Ofman JJ. Decision making in gastroesophageal reflux disease. What are the critical issues? *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:567-760.

**Tabel 22.2 Snelheid van genezing van oesofagitis bij verschillende medicijnen**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeks-groep	Interventies/controle	Uitkomstmaat en resultaat	Bewijs-klasse
Chiba, <sup>1</sup> 1997	oesofagitis graad II-IV	PPI, H <sub>2</sub> RA, sucralfaat of placebo	invloed medicatie op (snelheid) genezing: PPI > H <sub>2</sub> RA > sucralfaat > placebo	A1

H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonisten; PPI = protonpompremmers  
> = beter dan

**Vraag 23. Wat is het beleid bij functionele maagklachten?**

**(a) Welke etiologische factoren spelen een rol?**

**(b) Wat is de prognose van functionele maagklachten?**

**(c) Wat is de klinische effectiviteit van farmacotherapie?**

Van *functionele maagklachten* wordt gesproken bij pijn of ongemak in de bovenbuik, die naar het oordeel van de arts zijn oorsprong vindt in de proximale tractus digestivus, maar waarvoor na aanvullende (endoscopische) diagnostiek geen organische oorzaak is gevonden. Het ontbreken van afwijkingen betekent dat de diagnose ‘functionele maagklachten’ dus per exclusionem moet worden gesteld. Er is een belangrijke overlap tussen functionele maagklachten en het prikkelbaredarmsyndroom; ongeveer 30% van de patiënten met dyspepsie voldoet tevens aan de criteria voor deze aandoening.<sup>4</sup> In deze richtlijn beperken wij ons tot uitspraken over patiënten met maagklachten.

**Vraag 23a. Welke factoren liggen ten grondslag aan functionele maagklachten?**

**Achtergrond**

Endoscopie sluit alleen erosieve refluxziekte, peptisch ulcuslijden en maligniteiten uit. Psychische factoren worden evenals NSAID-gebruik, roken, alcohol en voedingsmiddelen als oorzaak van functionele maagklachten met endoscopie niet onderzocht. Voor het verdere beleid, vooral de te verwachten therapierespons, is het bestaan van deze aandoeningen van belang.

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Motiliteitsstoornissen zijn bij 40% van de patiënten met functionele maagklachten aanwezig, maar door het ontbreken van prospectieve studies is een etiologisch verband niet aantoonbaar.<sup>1</sup>

Ten aanzien van psychische factoren is er in de meeste studies een samenhang met functionele dyspepsie.<sup>2-4</sup> Dit verband wordt echter niet in elke studie bevestigd.<sup>5</sup>

Voor alcoholgebruik is geen samenhang met functionele maagklachten gevonden.<sup>6,7</sup>

Roken lijkt een risicofactor voor het ontstaan van functionele maagklachten op basis van één goed uitgevoerde studie; daar werd een odds ratio van 1,46 (95%-BI: 1,03-2,06) berekend.<sup>8</sup> In een andere studie waren er minder rokers onder patiënten met functionele dyspepsie dan onder die met organische dyspepsie;<sup>6</sup> in twee methodologische zwakkere studies werd dit verband niet gevonden.<sup>7</sup>

Het voedingspatroon van patiënten met functionele maagklachten wijkt op enkele aspecten af van gezonden. Met name valt op dat patiënten met functionele maagklachten minder vaak drie maaltijden gebruiken; ook vermijdt een belangrijk deel van de patiënten sommige etenswaren.<sup>9</sup> Een causaal verband is echter niet aangetoond.

**Conclusies**

Niveau 3	Motiliteitsstoornissen zijn aanwezig bij 40% van de patiënten met functionele maagklachten.  B <i>Quartero</i> <sup>1</sup>
Niveau 2	Psychische factoren zijn vaak aantoonbaar, maar een etiologisch verband is onduidelijk.  B <i>Talley</i> <sup>4</sup> , <i>Talley</i> <sup>5</sup> C <i>Haug</i> <sup>2</sup> , <i>Wilhelmsen</i> <sup>3</sup>
Niveau 2	Voor alcoholgebruik wordt geen samenhang gevonden met functionele maagklachten.  B <i>Talley</i> <sup>6</sup> , <i>Archimandritis</i> <sup>7</sup>
Niveau 2	Ten aanzien van roken zijn de resultaten niet eenduidig; ten opzichte van gezonde controlepersonen lijkt er wel een risico te bestaan.  B <i>Archimandritis</i> <sup>7</sup>
Niveau 3	Er is geen causaal verband tussen voeding en functionele maagklachten, ofschoon het voedingspatroon afwijkt.  B <i>Mullan</i> <sup>9</sup>

## Overige overwegingen

Op grond van afwezigheid van oesofagitis bij endoscopie mag pathologische reflux als oorzaak van de maagklachten niet worden uitgesloten.<sup>10,11</sup> Ook het ontbreken van voor reflux typische klachten (zuurbranden, zure oprispingen) sluiten pathologische reflux als oorzaak van klachten niet uit.<sup>12</sup>

## Aanbevelingen

In het verdere beleid bij functionele dyspepsie dient de arts rekening te houden met psychische factoren, met rookgedrag en met een veranderd eetpatroon van de patiënt.

## Literatuur

1. Quartero AO, Wit NJ de, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2028-33.
2. Haug TT, Wilhelmsen I, Ursin H, Berstad A. What are the real problems for patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:97-100.
3. Wilhelmsen I, Haug TT, Ursin H, Berstad A. Discriminant analysis of factors distinguishing patients with functional dyspepsia from patients with duodenal ulcer. Significance of somatization. *Dig Dis Sci* 1995;40:1105-11.
4. Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton LJ. Relation among personality and symptom in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:327-33.
5. Talley NJ, Piper DW. Major life stress and dyspepsia of unknown cause: a case control study. *Gut* 1986;27:127-34.
6. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. Smoking, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in outpatients with functional dyspepsia and among dyspepsia subgroups. *Am J Gastroenterol* 1994;89:524-8.
7. Archimandritis A, Sipsas N, Tryphonos M, Tsirantonaki M, Tjivras M. Significance of various factors in patients with functional dyspepsia and peptic ulcer disease in Greece. A comparative prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:299-303.
8. Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non-ulcer dyspepsia and peptic ulcer: the distribution in a population and their relation to risk factors. *Gut* 1996;38:822-5.
9. Mullan A, Kavanagh P, O'Mahony P, Joy T, Gleeson F, Gibney MJ. Food and nutrient intakes and eating patterns in functional and organic dyspepsia. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:97-105.
10. McDougall NI, Johnston BT, Collins JSA, McFarland RJ, Love AHG. Three- to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016-22.
11. Quigley EMM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-5.
12. Scott M, Gelhot AR. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 1999;59:1161-9, 1199.

**Tabel 23.1** Factoren die (mogelijk) ten grondslag liggen aan functionele maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Uitkomstmaat en resultaat	Bewijsklasse
<i>motiliteitsstoornissen</i>			
Quartero; <sup>1</sup> 1998	tweede en derde lijn; 17 studies, 868 patiënten met FD (maaglediging bij scintigrafie) versus 397 controlepersonen	vertraagde lediging: bij 37,39% van patiënten met FD; lediging is 1,5 maal trager	B
<i>psych factoren</i>			
Wilhelmsen; <sup>3</sup> 1994	tweede lijn; FD	depressie, angst, psychopathologie en diverse lichamelijke klachten: vaker bij patiënten met FD dan bij patiënten met UD	C
Talley; <sup>4</sup> 1990	tweede lijn; FD; 31 non-ulcer-dyspepsie, 64 organische dyspepsie, 128 gezonde controlepersonen, 67 prikkelbare darmsyndroom, 36 somatisatie	persoonlijkheid (MMPI, symptoomscores, Manning-criteria): iets hogere score bij non-ulcer-dyspepsie dan bij gezonde controlepersonen op hypochondrie, depressie en hysterie	B
Talley; <sup>5</sup> 1986	tweede lijn; 68 FD versus 68 gezonde controlepersonen	aantal zelfgerapporteerde 'life events': geen verschil tussen de groepen	B
Haug; <sup>2</sup> 1995	tweede lijn; FD	voornaamste klacht (volgens vragenlijst): 65% had angst	C
<i>alcohol</i>			
Talley; <sup>6</sup> 1994	tweede lijn; FD; poliklinische patiënten verwezen voor endoscopie in Verenigde Staten (Mayo Clinic): 73 patiënten met FD versus 658 patiënten met organische dyspepsie	alcoholgebruik: FD 39,7%, organische dyspepsie 36,5% (OR: 1,2; 0,7-2,1)	B
Archimandritis; <sup>7</sup> 1995	FD; tweede lijn; verwezen voor endoscopie: 295 patiënten met FD vergeleken met UD en UV	preventie prognostische factoren (onder andere Hp, familie, alcohol, roken koffie en cola): geen verschil tussen FD en controlepersonen	B
<i>roken</i>			
Talley; <sup>6</sup> 1994	tweede lijn; FD; poliklinische patiënten verwezen voor endoscopie in Verenigde Staten (Mayo Clinic): 73 patiënten met FD versus 658 patiënten met organische dyspepsie	niet-roken: FD 57,5% en organische dyspepsie 43% (OR: 0,6; 0,3-0,9)	B
Archimandritis; <sup>7</sup> 1995	tweede lijn; FD; verwezen voor endoscopie: 295 patiënten met FD vergeleken met UD en UV; gezonde onderzochte personen zonder maagklachten, op leeftijd en geslacht gematcht	prevalentie prognostische factoren (onder andere Hp, familie, alcohol, roken koffie en cola): geen verschil tussen FD en controlepersonen	B
Bernersen; <sup>8</sup> 1996	FD; open populatie: random endoscopie bij dyspeptische klachten: 233 patiënten met non-ulcer-dyspepsie en 310 controlepersonen	OR voor roken: 1,46 (1,03-1,26)	B
<i>voeding</i>			
Mullan; <sup>9</sup> 1994	tweede lijn; FD; poliklinische patiënten verwezen voor scoping; FD bij endoscopie: 40 FD, 40 organische dyspepsie, 40 gezonde controlepersonen	FD lagere energie-inname dan controlepersonen; minder vet, koolhydraten, vezels en sporenelementen; minder FD-patiënten aten drie maaltijden per dag; 80% vermijdt bepaald voedsel wegens klachten	B

FD = functionele dyspepsie; UD = ulcus duodeni; UV = ulcus ventriculi

### Vraag 23b. Wat is de prognose van functionele maagklachten?

#### Achtergrond

Functionele maagklachten worden vaak medicamenteus behandeld.<sup>1</sup> Het effect van medicamenteuze behandeling bij deze groep is echter dubieus.<sup>2</sup> De noodzaak en het belang van medicamenteuze interventie dienen dus tegen het natuurlijk beloop te worden afgewogen.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Onderzoek naar de prognose van functionele maagklachten kent een variëteit aan uitkomsten die vergelijking lastig maakt. De meeste studies laten echter een ongunstig beeld zien, variërend van 50% van de patiënten die medicatie blijven gebruiken, tot 64% die na tien jaar nog klachten hebben.<sup>3-6</sup> De prognose is onafhankelijk van *H. pylori*-status.<sup>7</sup>

#### Conclusies

Niveau 3	De prognose van patiënten met de diagnose 'functionele maagklachten' is ongunstig: 45-90% van de patiënten houdt intermitterend of continu klachten.
	C Talley <sup>3</sup> , Jones <sup>4</sup> , Morris <sup>5</sup> , Lindell <sup>6</sup>

#### Overige overwegingen

Medicamenteuze therapie van functionele maagklachten is over het algemeen teleurstellend wat betreft de effectiviteit ten opzichte van placebo (zie vraag 23c). De keuze voor een eventuele medicamenteuze behandeling dient afgewogen te worden tegen het natuurlijke beloop van de aandoening.

#### Aanbeveling

In het beleid bij patiënten met functionele maagklachten dient men rekening te houden met het persisterende en recidiverende karakter van de klacht. De patiënt dient hierover geïnformeerd te worden teneinde verkeerde verwachting ten aanzien van therapie te voorkomen.

#### Literatuur

1. Quarero AO, Numans ME, Post MW, Melker RA de, Wit NJ de. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:55-60.
2. Mearin F, Balboa A, Zarate N, Cucala M, Malagelada JR. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. Am J Gastroenterol 1999;94:116-25.
3. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, Colreavy C, Piper DW. Prognosis of chronic unexplained dyspepsia. Gastroenterology 1987;92:1060-6.

4. Jones R. What happens to patients with non-ulcer dyspepsia after endoscopy? Practitioner 1988;232:75-8.
5. Morris C, Chapman R, Mayou R. The outcome of unexplained dyspepsia, a questionnaire follow-up study of patients after endoscopy. J Psychosom Res 1992;36:751-7.
6. Lindell GH, Celebioglu F, Graffner HO. Non-ulcer dyspepsia in the long-term perspective. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:829-33.
7. Werdmuller BF, Putten AB van der, Veenendaal RA, Lamers CB, Balk AG, Loffeld RJ. Functional dyspepsia has a good prognosis irrespective of *H. pylori* status. Long-term follow-up of symptoms after anti *H. pylori* treatment. Neth J Med 1999;55:64-70.

Tabel 23.2 Prognose van functionele maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeks-groep	Uitkomstmaat	Resultaat	Bewijs-klasse
Jones; <sup>4</sup> 1988	eerste lijn	klinisch beloop na endoscopie	medicatie gestopt bij 44/81 (54%)	C
Morris; <sup>5</sup> 1992	eerste lijn	klachten; tevredenheid zorg	patiënten met non-ulcer-dyspepsie minder tevreden; 10% 'genezen'	C
Talley; <sup>3</sup> 1987	tweede lijn	gem. 17 maanden na insluiting: pijn-dagen per maand in relatie tot determinanten	30% pijnvrij; 67% intermitterend klachten	C
Lindell; <sup>6</sup> 1995	tweede lijn	klachten, ulcera, sterfte	64% heeft na tien jaar nog klachten; incidentie ulcus en sterfte gelijk aan die in bevolking	C

### Vraag 23c. Wat is de klinische effectiviteit van farmacotherapie bij patiënten met functionele maagklachten?

#### c1: zuurremming en prokinetica

#### c2: eradicatie van *Helicobacter pylori*

#### c3: psychofarmaca (antidepressiva, anxiolytica)

### Vraag 23c1. Wat is de klinische effectiviteit van zuurremming en prokinetica bij patiënten met functionele maagklachten?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De systematische, kwalitatieve review betreffende patiënten met maagklachten bij wie bij endoscopie geen afwijkingen te zien waren, laat zien dat zuurremmers enigszins effectief zijn bij functionele maagklachten.<sup>1</sup> H<sub>2</sub>-receptorantagonisten waren effectiever dan protonpompremmers. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de methodologie: de studies betreffende H<sub>2</sub>-receptorantagonisten waren van minder goede kwaliteit dan de enige en kwalitatief goede en



omvangrijke studie (n = 1.248) betreffende protonpompremmers. Vooral nog is er geen bewijs dat protonpompremmers effectiever dan H<sub>2</sub>-receptorantagonisten zijn bij functionele maagklachten. Waarschijnlijk zijn zuurremmers bij functionele maagklachten vooral effectief bij de subgroep 'endoscopie-negatieve refluxpatiënten'.

Verder bleek uit de review dat prokinetica de effectiefste therapie bij functionele maagklachten zijn. Deze conclusie moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden: de geïncludeerde studies hadden methodologische tekortkomingen en waren klein van omvang. Op één studie na betroffen alle studies cisapride. Er was één placebogecontroleerde studie (overigens van matige kwaliteit) naar de effectiviteit van domperidon (n = 40; domperidon 10 mg 2 dd versus placebo gedurende vier weken).<sup>2</sup> Deze liet een statistisch significante verbetering van de klachten zien. Bismutbevattende preparaten waren marginaal effectief. Van antacida, sucralfaat en misoprostol werd de effectiviteit niet aangetoond. Ze zijn echter alleen onderzocht in kleine patiëntengroepen.

Een andere meta-analyse beschrijft 16 studies met 1.618 patiënten waarin cisapride werd onderzocht versus placebo.<sup>3</sup> De samengestelde odds ratio voor cisapride bedroeg 4,58 (95%-BI: 3,58-5,85). Er waren statistisch significante heterogeniteit en systematische bias; studiekwaliteit, al of niet gebruik van 'run-in'-periode met placebo, land van publicatie, type tijdschrift en taal waren van invloed op de uitkomsten.<sup>3</sup>

**Conclusies**

Niveau 1	Zuurremmers (H <sub>2</sub> -receptorantagonisten en protonpompremmers) zijn effectiever dan placebo bij functionele dyspepsie. Onderlinge vergelijking stuit op gebrek aan goede studies.  A1 Soo <sup>1</sup> , Shukla <sup>3</sup>
Niveau 3	Cisapride is effectief bij functionele dyspepsie. De effectiviteit van het prokineticum domperidon is onvoldoende aangetoond.  C Bekhti <sup>2</sup>
Niveau 1	Antacida en mucosaprotectiva zijn niet effectief bij functionele dyspepsie.  A1 Soo <sup>1</sup>

**Overige overwegingen**

De auteurs van de review registreren een placeborespons bij functionele dyspepsie van 50%. De in de review besproken patiëntenpopulatie overlapt niet geheel met de in deze richtlijn benoemde groep patiënten met functionele dyspepsie. Deze bevat immers naast patiënten bij wie endoscopie geen afwijkingen toonde, ook patiënten bij wie een proefbehandeling met protonpompremmers geen effect sorteerde. De verwachting is dus dat de effectiviteit van zuurremmers nog minder is dan in de door de werkgroep benoemde patiëntengroep met

functionele maagklachten. Een klein deel van deze patiëntgroep lijdt aan niet-erosieve refluxziekte; bij hen zijn protonpompremmers effectiever gebleken dan H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. De toepassing van prokinetica is sinds het uitvoeren van de genoemde studies aanzienlijk ingeperkt door ernstige bijwerkingen die bij cisapride zijn geconstateerd. Er zijn nagenoeg geen studies die de effectiviteit van domperidon onderbouwen. Gezien de beperkte therapeutische opties bij deze patiëntengroep kan in individuele gevallen een proefbehandeling met dit middel overwogen worden.

**Aanbevelingen**

Het effect van medicamenteuze therapie bij functionele maagklachten bestaat voornamelijk uit een placebo-effect. Gelet op de effectiviteit en de kosten dient medicamenteuze therapie bij functionele maagklachten beperkt te zijn tot H<sub>2</sub>-receptorantagonisten.

Hoewel het effect van domperidon onduidelijk is, is in individuele gevallen een proefbehandeling met dit middel te overwegen.

**Literatuur**

1. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
2. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. Postgrad Med J 1979;55(Suppl 1):30-2.
3. Shukla V, Otten N, Dube C, Moher D. Use of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized trials. Technology Report 2000;7:1-44.

**Tabel 23.3 Effectiviteit van zuurremming en prokinetica bij functionele maagklachten**

Eerste auteur; jaar van publicatie	Interventie en controle	Resultaat	Bewijs-klasse	Sponsoring
Soo <sup>1</sup> 2000	alle RCT's die vergelijken met elkaar of met placebo: prokinetica (12 RCT's; n = 829) H <sub>2</sub> RA (acht RCT's; n = 1125) PPI (één RCT; n = 1248) bismut (zes RCT's; n = 311) antacida (één RCT; n = 109) sucralfaat (twee RCT's; n = 246)	prokinetica: 50 (30-65) H <sub>2</sub> RA: 30 (4-48) PPI: 12 (-1-24) bismut: 40 (-3-65) antacida: -2 (-36-24) sucralfaat: 29 (-40-64)	A1	-

H<sub>2</sub>RA = H<sub>2</sub>-receptorantagonisten; PPI = protonpompremmers

### Vraag 23c2. Wat is de klinische effectiviteit van eradication van *Helicobacter pylori* bij patiënten met functionele maagklachten?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Op basis van negen studies met 2.541 patiënten werd in een systematische Cochrane-review een relatieve risicoreductie van 9% (95%-BI: 4-14) gevonden van eradicationtherapie versus placebo bij patiënten met *H. pylori*-positieve functionele maagklachten.<sup>1</sup> De 'number needed to treat' om één patiënt met functionele maagklachten te genezen was 15 (95%-BI: 10-31). De follow-upduur was 3-12 maanden. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.

#### Conclusie

Niveau 1	Bij patiënten met functionele maagklachten die geïnfecteerd zijn met <i>H. pylori</i> , is de kans op genezing door eradicationtherapie kleiner dan 10%.
	A1 Moayyedi <sup>1</sup>

#### Overige overwegingen

De kans op infectie met *H. pylori* bij patiënten met functionele dyspepsie is in Nederland ongeveer 25%.<sup>2,3</sup> Eradicationtherapie is daarmee mogelijk effectief voor ongeveer 2% van de patiënten met functionele maagklachten.

#### Aanbeveling

Bij patiënten met chronische klachten van functionele dyspepsie is te overwegen (niet-invasieve) diagnostiek op *H. pylori*-infectie te verrichten en eradicationtherapie uit te voeren. Hierbij dient de patiënt uitgelegd te worden dat de kans op symptoomverlichting door deze behandeling klein is.

#### Literatuur

- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Schlemper RJ, Werf SDJ van der, Vandenbroucke JP, Biemond I, Lamers CBHW. Nonulcer dyspepsia in a Dutch working population and *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1995;155:82-7.
- Bhattacharya I. Experts digest the evidence linking *Helicobacter pylori* and dyspepsia. Lancet 1998;351:1636.

### Vraag 23c3. Wat is de klinische effectiviteit van psychofarmaca (antidepressiva, anxiolytica) bij patiënten met functionele maagklachten?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De werking van antidepressiva bij functionele maagklachten is in drie studies onderzocht; in twee daarvan werd vergeleken met placebo.<sup>1,3</sup> De kwaliteit van de drie studies laat te wensen over: de studieopzet is aanvechtbaar, de effectmeting vond op korte termijn plaats en de patiëntenselecties zijn onduidelijk.

#### Conclusie

Niveau 2	De effectiviteit van psychotrope medicatie is door slechte kwaliteit van beschikbare studies onvoldoende onderbouwd.
	B General practitioner <sup>1</sup> , Mertz <sup>2</sup> , Tanum <sup>3</sup>

#### Overige overweging

Een studie suggereert dat persoonlijkheidskenmerken (laag niveau van neuroticisme, weinig verholde agressiviteit) de respons op antidepressiva voorspellen.<sup>4</sup>

#### Aanbeveling

Het gebruik van antidepressiva bij functionele maagklachten is te overwegen indien er tevens sprake is van een stemmingsstoornis. Er dient rekening te worden gehouden met hun specifieke bijwerkingen en interacties.

#### Literatuur

- General practitioner clinical trials. A psychotropic agent in dyspepsia. Practitioner 1971;207:830-4.
- Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 1998;93:160-5.
- Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin. Scand J Gastroenterol 1996;31:318-25.
- Tanum L, Malt UF. Personality traits predict treatment outcome with an antidepressant in patients with functional gastrointestinal disorder. Scand J Gastroenterol 2000;35:935-41.
- Baume P, Cuthbert J. The effect of medazepam in relieving symptoms of functional gastrointestinal distress. Aust N Z J Med 1973;3:457-60.
- Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, et al. The effects of levosulpiride on gastric and gallbladder emptying in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:631-8.
- Corazza GR, Biagi F, Albano O, Porro GB, Cheli R, Mazzacca G, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. Ital J Gastroenterol 1996;28:317-23.
- Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. Korean J Intern Med 1998;13:15-21.

Tabel 23-4 Effectiviteit van psychofarmaca bij functionele maagklachten

Eerste auteur; jaar van publicatie	Onderzoeksgroep	Interventie/controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Bewijs-klasse
Corazza, <sup>7</sup> 1996	tweede lijn; n = 1.298 poliklinische patiënten; deel niet onderzocht; deel functionele dyspepsie; 408 levosulpiride; 401 placebo; 401 domperidon/metoclopramide non-ulcer-dyspepsie na endoscopie, ook zonder endoscopie, > 4 weken symptomen	levosulpiride 25 mg 3 dd versus placebo 3 dd; vier weken	tien symptomen 0-3 cumulatieve index; VAS globale beoordeling door patiënt	4,29 (SD: 4,24) versus 6,28 (SD: 5,28)	A2
Jackson, <sup>9</sup> 2000	11 studies functionele gastro-intestinale ziekte; 737 patiënten van wie twee met dyspepsie; colonziekte; functioneel; dyspepsie; bulkpijn	antidepressiva versus placebo; twee tot twaalf weken	symptoomverbetering ja/nee; gestandaardiseerde verschilscore	dichotoom: OR: 4,2 (2,3-7,9); continu: MSD: 0,9 (0,6-1,2)	A2
Gen Pract Clin Trial, <sup>1</sup> 1971	eerste lijn; n = 101; veel ulcera; 34% niet onderzocht; 49% peptisch ulcusziekte; 19% functionele dyspepsie	TCA (opipramol) versus propantheline of combinatie O/P; vier weken	globale beoordeling 0-3	TCA, propantheline en combinatie: zelfde uitkomst	B
Mertz, <sup>2</sup> 1998	tweede-derde lijn; zeven poliklinische patiënten; functionele dyspepsie na endoscopie en diagnostiek	amitriptyline 50 mg 1 dd versus placebo; 30 dagen	globale beoordeling ja-nee; pijnschaal VAS; slaapkwaliteit	dichotoom: 5/7 versus 2/7; continu: 3,5(1,1) versus 5,7 (0,9)	B
Tanum, <sup>3</sup> 1996	tweede lijn; 49 poliklinische patiënten; functionele dyspepsie (non-ulcer-dyspepsie of prikkelbare darmyndroom)	mianserine opklimmend tot 120 mg 1 dd en afbouwend (tetracyclisch) versus placebo; acht weken	CGI 1-7; VAS; DISS; primaire uitkomstmaat vier weken na afloop studie	dichotoom: 19/25 versus 4/22 (p < 0,0001); continu: 20,6 (SD: 28,4) versus 45,5 (SD: 21,2); p = 0,0044	B
Baume, <sup>5</sup> 1973	tweede lijn; 30 poliklinische patiënten; functionele dyspepsie	benzodiazepine (medazepam) 3 dd 10 mg versus placebo; drie weken	beter, versus gelijk of slechter	medazepam 21/30; placebo 2/30	B
Arienti, <sup>6</sup> 1994	tweede lijn; 30 patiënten; functionele dyspepsie; non-ulcer-dyspepsie na endoscopie, > 3 maanden klachten	levosulpiride 25 mg 3 dd versus placebo; 20 dagen	cumulatieve index 7 symptomen 0-3; VAS	cumulatieve index: 5,0 (SE: 0,9) versus 9,5 (1,2); VAS: 12,9 (SD: 1,55) versus 4,6 (SD: 2,32); verschilscore: 2,7 (0,7) versus 0,7 (0,3)	B
Song, <sup>8</sup> 1998	tweede lijn; n = 42 poliklinische patiënten; functionele dyspepsie; na endoscopie, > 1 maand klachten en vertraagde maaglediging	levosulpiride 25 mg 3 dd versus placebo; drie weken	symptoomscore 0-3; globale beoordeling door arts en door patiënt	5,2 (SD: 3,2) versus 8,7(SD: 3,9); dichotoom: arts: 12/17 versus 0/15; dichotoom pt: 11/17 versus 0/15	B

VAS = visueel analoge schaal; TCA = tricyclisch antidepressivum; MSD = mean standardized difference; CGI = Clinical Global Improvement scale; DISS = Disability Scale

- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000;108:65-72.

## Vraag 24. Wat is de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies bij (a) ulcusziekte en (b) functionele maagklachten?

### Vraag 24a. Wat is de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies bij ulcusziekte?

#### Achtergrond

In het verleden werden vaak op melk gebaseerde diëten aangevuld met niet-irriterende voedingsmiddelen voorgeschreven. Recenter zijn de adviezen betreffende vezelrijke voeding.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Een systematische review naar het effect van voeding op ulcusziekte laat zien dat het, bij ulcusziekte in het verleden vaak aanbevolen, melkrijk dieet niet effectief is.<sup>1</sup> Ook voor vezelrijke voeding is er onvoldoende grond (kleine studies, onvoldoende kwaliteit en niet gecorrigeerd voor *H. pylori*).<sup>1</sup> Verdere studies naar therapeutische effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies bij ulcusziekte (zoals: stoppen met roken, onthouden van alcohol, andere dieetmaatregelen) ontbreken.

#### Conclusie

Niveau 1	Een melkdieet is niet effectief bij ulcusziekte.
	A1 Misciagna <sup>1</sup>
Niveau 3	Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het effect van overige dieetadviezen en andere niet-medicamenteuze interventies bij ulcusziekte.

#### Overige overwegingen

Met *H. pylori*-eradicatietherapie kan ulcusziekte effectief behandeld worden.

#### Aanbeveling

Dieetadviezen bij ulcusziekte zijn niet zinvol.

#### Literatuur

- Misciagna G, Cisterno AM, Freudenheim J. Diet and duodenal ulcer. Digest Liver Dis 2000;32:468-72.

### Vraag 24b1. Wat is de effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies bij functionele maagklachten?

#### Achtergrond

Patiënten met maagklachten leggen vaak een relatie tussen bepaalde voedingsmiddelen en hun klachten. Het is echter de vraag in hoeverre niet-medicamenteuze adviezen rationeel zijn bij deze groepen patiënten.

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Er is geen goed uitgevoerd onderzoek gevonden naar het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en staken met roken als interventie bij functionele maagklachten.

#### Conclusie

Er is geen wetenschappelijk onderbouwing voor het geven van niet-medicamenteuze adviezen (met name over voeding en stoppen met roken) bij functionele maagklachten.

#### Overige overwegingen

Anders dan bij medicamenteuze adviezen, zijn er aan niet-medicamenteuze adviezen geen hoge kosten verbonden, zijn er geen bijwerkingen en kunnen ze de patiënt handvatten geven zélf wat aan de klachten te doen. In focusgroepverslagen en een vragenlijstonderzoek naar verwachtingen bij patiënten stelden patiënten niet-medicamenteuze adviezen op prijs (zie hoofdstuk 4).

#### Aanbevelingen

Evenals bij niet-nader-onderzochte maagklachten, kan de arts bij functionele maagklachten overwegen aan te sluiten bij de persoonlijke voedingsintoleranties en leefstijlfactoren van de patiënt.

### Vraag 24b2. Wat is de effectiviteit van psychologische interventies bij functionele maagklachten?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In een Cochrane-review over de uitkomsten van psychologische interventie bij functionele maagklachten, waren drie studies geïncludeerd van de vijf die zijn gepubliceerd.<sup>1</sup> De overige twee studies hadden te grote methodologische tekortkomingen. De geïncludeerde studies verschilden zodanig van interventietype en uitkomstmeting dat pooling niet mogelijk was.

Eén studie gebruikte acht sessies van 90 minuten waarin relaxatietherapie en situationele therapie werden toegepast; een tweede studie maakte gebruik van individuele cognitieve therapie in tien sessies van drie kwartier; de derde studie paste psychodynamisch-interpersonele therapie toe in zeven sessies, van 50 minuten tot drie uur. De therapieduur was meestal 12 weken; het resultaat was in alle studies statistisch significant beter dan de – variabele – controle.

#### Conclusie

Niveau 1  
 Waarschijnlijk zijn psychologische interventies (psychodynamische psychotherapie en cognitieve gedragstherapie) effectief bij functionele maagklachten. De plaats en effectiviteit van deze specifieke vorm van interventie bij functionele maagklachten moeten nog nader worden bepaald.

A1 Soo<sup>1</sup>

#### Overige overwegingen

Psychologische interventies zijn voorlopig niet zonder meer naast medicamenteuze interventies toepasbaar. Dit heeft vooral te maken met de verlangde intensiteit en specifieke deskundigheid voor dergelijke interventies. Verder moet er helderheid komen ten aanzien van de subgroep die ontvankelijk is voor deze vorm van therapie.

#### Aanbeveling

Vooralsnog is psychotherapie niet geïndiceerd bij patiënten met maagklachten die geen evidente psychische aandoening hebben.

#### Literatuur

1. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

## Hoofdstuk 12

# Implementatie van de richtlijn

### Vraag 25. Welke aanbevelingen kunnen er worden gedaan om de implementatie van deze richtlijn te bevorderen?

#### Achtergrond

In het onderzoeksrapport ‘Effectieve implementatie: theorieën en strategieën’ zijn op basis van gepubliceerd Nederlands en buitenlands onderzoeksbelemmerende en -bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven.<sup>1</sup> In dit onderzoeksrapport en in een eerder verschenen rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd.<sup>1,2</sup> In dit onderzoek waren richtlijnen, die gemaakt waren door erkende deskundigen en die recht deden aan de gangbare praktijk en tevens ‘interactief’ verspreid werden, relatief succesvol. Uiteraard beïnvloeden ook de vorm en de inhoud de acceptatie van de richtlijn en – na acceptatie – het succes van de implementatie.<sup>2-6</sup> Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar, flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueert en op basis daarvan aanpasbaar is. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenersperspectief ook aandacht wordt geschonken aan het patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld kosten en organisatie van zorg). Ten slotte is van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt, en indien nodig aangepast aan nieuwe inzichten. Alleen zo kan sprake zijn van er een ‘levende’ richtlijn met een dynamisch profiel. De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn:<sup>7-9</sup>

- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn).
- Er bestaat geen één-op-één-relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroep en/of setting).



## Literatuur

1. Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit; 2000.
2. NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. Effective Health Care Bulletin. University of York; 1999;1-16.
3. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
4. Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F. Guidelines in general practice: the new Tower of Babel? *BMJ* 1998;317:862-3.
5. Foy R, Eccles M, Grimshaw J. Why does primary care need more implementation research? *Fam Pract* 2001;18:353-5.
6. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
7. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
8. Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
9. Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

## Implementatie van richtlijnen voor maagklachten

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn maar weinig implementatiestudies uitgevoerd die specifiek gericht zijn op richtlijnen voor maagklachten. Via een gecombineerde zoekstrategie werden 23 artikelen gevonden, waarvan zes aan de gestelde criteria voldeden.<sup>1-6</sup> Deze werden aangevuld met de – als abstract of nog niet gepubliceerde – resultaten van een studie naar optimale implementatie van maagklachtenrichtlijn door huisartsen<sup>7</sup> en die van een observationeel onderzoek naar het opvolgen van de NHG-Standaard ‘Maagklachten’ door huisartsen.<sup>8</sup> Het betrof voornamelijk cohortstudies en drie gerandomiseerde studies naar de implementatie van maagklachtenrichtlijnen (tabel 25). Het inzetten van een verpleegkundige met een gerichte toerusting (‘nurse facilitator’) bij het implementeren van richtlijnen leidde in een gerandomiseerde studie in het Verenigd Koninkrijk tot betere opvolging van een maagklachtenrichtlijn dan zonder de ondersteuner.<sup>1</sup> In een observationele studie bleek dat maagklachtenrichtlijnen die werden ontwikkeld en verspreid door een lokaal team van onpartijdige medici, het voorschrijfpatroon van huisartsen in de betreffende regio gunstig beïnvloedden.<sup>2</sup> Er zijn aanwijzingen dat als de potentiële gebruikers van de richtlijn (artsen) direct bij het maken van de richtlijn betrokken worden (bijvoorbeeld door focusgroepdiscussies), zij deze waarschijnlijk beter zullen opvolgen.<sup>3</sup> In een retrospectieve cohortstudie in Canada naar de gevolgen van strikte invoering van een overheidsprotocol op het gebied van maagklachten, dat als doel had de kosten van het proton-

pompremmergebruik te reduceren, nam het vooraf-gebruik van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten bij protonpompremmergebruikers iets toe, namelijk 9% in drie jaar. Dit protocol hield in dat protonpompremmers pas voorgeschreven mochten worden als eerst een kuur met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten was geprobeerd.<sup>4</sup>

Ook elders in Canada werd kostenreductie beoogd door middel van de introductie van een door de overheid opgesteld protocol. Het protocol hield onder andere in dat protonpompremmers alleen voor vergoeding in aanmerking kwamen na een schriftelijk verzoek met inhoudelijke informatie over de patiënt. De gemeten reductie in kosten van maagmiddelen (36%) kwam bijna geheel door een substantieel kleiner aantal voorschriften voor protonpompremmers.<sup>5</sup>

Introductie van een door Engelse huisartsen en specialisten opgestelde maagklachtenrichtlijn leidde bij evaluatie in een gerandomiseerde klinische trial niet tot grote veranderingen in verwijs- of voorschrijfcijfers.<sup>6</sup>

In een gerandomiseerd onderzoek werd in Nederland de compliantie onder huisartsen met een maagklachtenrichtlijn na invoering met nascholing vergeleken met die na invoering met een vergoeding per correct behandelde patiënt. Na correctie voor versturende variabelen bleek de adherentie met de richtlijn het grootst onder de huisartsen die nascholing hadden ontvangen.<sup>7</sup>

In een observationele studie naar het opvolgen van de NHG-Standaard ‘Maagklachten’ door 183 huisartsen werden kernbeslissingen uit die richtlijn geëvalueerd. Daarbij bleek dat protonpompremmerprescriptie (29% van de consulten) in 73% van de gevallen niet, endoscopie (in 15% van de consulten) in 17% niet en *H. pylori*-eradicatie (3% van de consulten) in 75% niet volgens de richtlijn plaatsvond.<sup>8</sup>

### Conclusies

Niveau 1	De compliantie met richtlijnen op het gebied van maagklachten onder gebruikers wisselt sterk.  A2 Chan <sup>1</sup> , Jones <sup>6</sup> , Weijnen <sup>7</sup> B McKenzie <sup>2</sup> , Mamdani <sup>4</sup> , Bursey <sup>5</sup>
Niveau 1	Compliantie kan worden vergroot door de introductie van de richtlijn ondersteunen met gerichte nascholing dan wel intensieve begeleidingsprogramma's.  A2 Chan <sup>1</sup> , Weijnen <sup>7</sup> B McKenzie <sup>2</sup>
Niveau 2	Richtlijnen gebaseerd op een restrictief vergoedingssysteem lijken het voorschrijfvolume te reduceren.  B Mamdani <sup>4</sup> , Bursey <sup>5</sup>

## Aanbevelingen

Zie achteraan in dit hoofdstuk.

### Literatuur

1. Chan D, Patel P, Booth L, Lee D, Dent THS, Harris F, et al. A novel approach for implementing evidence-based guidelines in the community; the appropriate choices in Dyspepsia project. *J Clin Excell* 2001;2:219-23.
2. McKenzie J, Timoney A, Kirby-Jones S. Dyspepsia treatment guidelines in general practice; an observational study. *Int J Pharm Pract* 1996;4:79-82.
3. Hungin APS, Rubin GP, Russell AJ, Convery B. Guidelines for dyspepsia management in general practice using focus groups. *Br J Gen Pract* 1997;47:275-9.
4. Mamdani MM, Tu K, Jaaikimainen L Bica A, Hux J. Proton pump inhibitors; compliance with a mandated step-up program. *Can Fam Physician* 2001;47:531-5.
5. Bursley F, Crowley M, Janes C, Turner CJ. Cost analysis of a provincial drug program to guide the treatment of upper GI disorders. *Can Med Ass J* 2000;162:817-23.
6. Jones RH, Lydeard S, Dunleavy J. Problems with implementing guidelines: a randomised controlled trial of consensus management of dyspepsia. *Quality in Health Care* 1993;2:217-21.
7. Weijnen CF, Wit N de, Wensing M, Numans M, Verheij T, Hoes A. Financial incentive versus education for implementation of a Dyspepsia guideline: a randomised trial in primary care. *Gastroenterol* 2002;122(Suppl 1A):576.
8. Krol. Dyspepsia in general practice: medical care and its determinants. Voorlopige resultaten. Nijmegen: WOK.

Tabel 25.1 Resultaten van studies naar implementatie van richtlijnen voor maagklachten

Eerste auteur;	Onderzoeksgroep	Interventie en controle	Resultaat	Bewijsklasse	Sponsoring
Weijnen; <sup>7</sup>	Nederlandse huisartsen	introductie richtlijn met financiële ondersteuning dan wel nascholing	nascholing leidde tot betere compliantie met richtlijn	A2	overheid
Chan; <sup>1</sup>	279 huisartsen in Hampshire	implementatie ondersteuning richtlijn door verpleegkundige	5% daling in prescriptiekosten	A2	niet vermeld
Jones; <sup>6</sup>	179 huisartsen in Southampton	introductie transmurale richtlijnen	geen verschil in gebruik diagnostiek, stijging prescriptiekosten	A2	niet vermeld
Mamdani; <sup>4</sup>	1,4 miljoen inwoners van Ontario	step-up-prescriptie richtlijnen	9% stijging in step-up-voorschrijfbeleid	B	overheid en industrie
Bursley; <sup>5</sup>	110.000 inwoners van Newfoundland	introductie restrictief voorschrijven van protonpompremmers	36% daling in voorschrijfkosten	B	niet vermeld
McKenzie; <sup>2</sup>	622 huisartsen in Glasgow	introductie maagrichtlijnen	stijging prescripties volgens richtlijnen	B	overheid
Hungin; <sup>3</sup>	30 huisartsen in Verenigd Koninkrijk	feedback op richtlijnen	goede acceptatie	C	niet vermeld
Krol; <sup>8</sup>	183 Nederlandse huisartsen	toetsing beslissingen aan NHG-Standaard 'Maagklachten'	medicatie (75%) en endoscopie (17%) vaak niet conform richtlijnen	C	niet vermeld

## Vraag 26. Wat zijn de knelpunten tussen eerste en tweede echelon bij de zorg aan patiënten met maagklachten?

Er zijn in het land op diverse plaatsen transmurale projecten uitgevoerd rond richtlijnen voor behandeling van maagklachten, *H. pylori*-strategieën en farmacotherapeutische afspraken voor de behandeling van maagklachten. Uit mondelinge en schriftelijke evaluaties van die projecten komen knelpunten naar voren en factoren die optimale implementatie mogelijk belemmeren. Op basis hiervan heeft de werkgroep een aantal knelpunten opgesteld die optimale implementatie van de richtlijn in de weg zouden kunnen staan. Op basis van de uitkomsten van discussie in de werkgroep zijn tevens mogelijke oplossingen voor de knelpunten toegevoegd.

**Knelpunt 1:** Onvoldoende beschikbaarheid van diagnostische faciliteiten voor huisartsen, bijvoorbeeld *H. pylori*-diagnostiek en direct toegankelijke ('open access') endoscopie.

*Oplossing:* De werkgroep is van mening dat voor optimale uitvoering van deze richtlijn de huisarts toegang moet hebben tot zogenoemde 'open access'-endoscopiefaciliteiten en *H. pylori*-diagnostiek door middel van een <sup>13</sup>C- of <sup>14</sup>C-ureumademtest en fecesantigeentest.

**Knelpunt 2:** Te lange wachttijden voor diagnostische faciliteiten, bijvoorbeeld open access diagnostische endoscopie.

*Oplossing:* De werkgroep is van mening dat wachttijden voor endoscopie beperkt moeten blijven tot maximaal twee weken. Verkorting van – te lange – wachttijden zou bereikt kunnen worden door enerzijds de infrastructuur en de organisatie te verbeteren (aanvraagformulier, capaciteit) en anderzijds te streven naar optimalisering van de indicatiestelling door aanvragende huisartsen (nascholing, terugrapportage).

**Knelpunt 3:** Geen vergoeding van diagnostiek door de huisarts, bijvoorbeeld bepaalde vormen van *H. pylori*-diagnostiek, door het ontbreken van een COTG-tarief.

*Oplossing:* De werkgroep is van mening dat bij de *H. pylori*-diagnostiek de huisarts gebruik moet kunnen maken van de in deze richtlijn genoemde mogelijkheden en adviseert op korte termijn financiële facilitatie daarvan (ureumademtest, fecestest).

**Knelpunt 4:** Onduidelijkheid over de verantwoordelijkheden rond de 'open access'-endoscopie, bijvoorbeeld ten aanzien van het te volgen medicamenteus beleid en het controlebeleid na endoscopie bij bijvoorbeeld Barrett-oesophagus of ulcus ventriculi.

*Oplossing:* De werkgroep hanteert hierbij het uitgangspunt dat degene die de endoscopie aanvraagt, en niet degene die het uitvoert, verantwoordelijk is voor het vervolgbeleid. Dat wil zeggen dat, tenzij daar regionaal andere transmurale afspraken over zijn gemaakt tussen de beroepsgroepen, de aanvragend huisarts verantwoordelijk is voor het medicamenteus vervolgbeleid. De uitvoerend specialist kan daarin adviserend optreden. Echter, omdat dit advies niet altijd strookt met de inzichten van de huisarts, dient dit advies niet met de patiënt te worden besproken en alleen te worden opgenomen in het verslag van de endoscopie. Dat impliceert ook dat de huisarts primair verantwoordelijk is voor de voorlichting aan de patiënt ten aanzien

van de noodzaak tot een controle-endoscopie na het vaststellen van een ulcus ventriculi en van de eventuele noodzaak tot controle in geval van een Barrett-oesophagus. Het is gewenst hierover in de regio transmurale werkafspraken te maken.

Knelpunt 5: Bestaande regionale transmurale werkafspraken of contracten (bijvoorbeeld met farmaceutische industrie of zorgverzekeraar) die optimale uitvoering van de CBO-NHG-richtlijn in de weg staan, of het niet onderschrijven van deze richtlijn door regionaal werkzame zorgverleners.

*Oplossing:* De werkgroep is van mening dat door participatie van alle betrokken beroepsverenigingen en het systematisch inventariseren en afwegen van de literatuur een zo hoog mogelijke kwaliteitsniveau en een zo breed mogelijk draagvlak voor de richtlijn is gecreëerd. Uitgangspunt bij het opstellen was landelijke acceptatie en implementatie. Daarbij bestaat op details ruimte voor regionale aanpassing, maar niet voor een totaal andere invulling door individuele hulpverleners. Met de opstellers van langs andere kanalen tot stand gekomen richtlijnen op het gebied van maagklachten (bijvoorbeeld transmurale werkprojecten, farmacotherapeutische transmurale overleggen (FTTO's), zorgverzekeraars) dienen afspraken te worden gemaakt om hinderlijke discrepanties op te heffen tussen deze richtlijnen en de landelijke richtlijn.

Knelpunt 6: Druk van de patiënt met maagklachten bij het voorschrijven van medicatie, die uitvoering van de farmacotherapeutische aanbevelingen uit de richtlijn bemoeilijkt.

*Oplossing:* De werkgroep is van mening dat de patiënt dient te worden overtuigd van de waarde van de wetenschappelijke onderbouwing van de in de richtlijn opgenomen farmacotherapeutische adviezen, te bereiken met voorlichting door individuele hulpverleners, door de patiënten-, huisartsen- en internistenorganisaties, zorgverzekeraars en overheid. Daarbij kunnen voorlichtingsmateriaal rond het consult, voorlichters en overheidsgeïnduceerde publiciteitscampagnes een belangrijke rol spelen.

## Aanbevelingen

De werkgroep stelt de volgende interventies voor ter bevordering van optimale implementatie van de aanbevelingen in deze richtlijn:

- verspreiding van de tekst van de richtlijn onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen (NHG, NIV, KNMP, NVZA, NVGE, NVMM en MLDS) met een toelichtend schrijven over de noodzaak tot regionale implementatie;
- presentatie van de richtlijn op diverse wetenschappelijke gremia van betrokken beroepsorganisaties: NHG-congres, NVGE-dagen;
- ontwikkeling van een implementatiepakket en personele ondersteuning voor optimale regionale implementatie (NHG);
- ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn (NHG, in samenwerking met de Maag Lever Darm Stichting);
- evaluatie van ontbrekende logistieke voorwaarden voor implementatie met overheid en zorgverzekeraars en concretiseren van de benodigde stappen om die in te vullen;

- regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn, zowel op regionaal als landelijk niveau;
- het regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks) evalueren van de actualiteit van de richtlijn en, indien nodig, aanpassen daarvan aan de hand van nieuwe inzichten;
- formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.

## Literatuur

1. Transmurale werkafspraken maagklachten. Apeldoorn: DHV Stedendriehoek; 1997.
2. Proeftuin project maagklachten. Evaluatie werkafspraken prescriptie bij maagklachten. Amersfoort: proeftuinproject/DHV Eemland; 2001.
3. Transmurale afspraken met betrekking tot diagnostiek en behandeling van *Helicobacter pylori*. Ede: WDH en Ziekenhuis Gelderse Vallei; 1997.
4. Boer W de. Regionaal dyspepsie protocol. Oss: Ziekenhuis Bernhove.
5. Festen H. Regionale afspraken voor behandeling van Maagklachten. Den Bosch.
6. DHV Groot Gelre/AMICON. Poortwachter project maagklachten. Nijmegen: DHV Groot Gelre; 1998.



