

E. H. VAN DE LISDONK

## Het ulcuslijden opnieuw bezien

Sinds de publikatie van de huisartsgeneeskundige conferentie 'Het ulcuslijden' hebben zich op dit gebied verschillende nieuwe ontwikkelingen voorgedaan. Er is een daling in het voorkomen van het ulcuslijden, in het bijzonder van het ulcus duodeni. De recent gepostuleerde rol van de bacterie campylobacter pylori in de etiologie van het ulcuslijden behoeft nadere studie. Op veel plaatsen in Nederland komen er mogelijkheden voor de huisarts om gastroscopie aan te vragen. Cimetidine en ranitidine zijn voor een gerichte medicamenteuze behandeling van het ulcus duodeni en het ulcus ventriculi nog steeds middelen van eerste keus; er valt echter grote bedrijvigheid te signaleren inzake het zoeken naar alternatieven.

### Inleiding

In 1980 verscheen in dit tijdschrift het verslag van een huisartsgeneeskundige conferentie over het ulcuslijden.<sup>1</sup> De tijd lijkt rijp om dat artikel te onderwerpen aan een kritische beschouwing en aan te vullen met nieuwe inzichten. Van belang lijken met name de recente berichten over een eventuele rol van campylobacter pylori in de etiologie van het ulcuslijden, gegevens over de hoge incidentie van het ulcuslijden bij allochtone Nederlanders en veranderingen op therapeutisch gebied.

In dit artikel zijn de belangrijkste punten uit het verslag van 1980 opnieuw weergegeven, voor zover ze nog steeds worden onderschreven. De literatuurverwijzingen uit dat artikel zijn echter niet herhaald.

### Epidemiologie

De diagnose ulcuslijden wordt thans minder vaak gesteld dan zo'n twintig jaar en langer geleden.<sup>2-4</sup> Het aantal ziekenhuisopnamen bij bejaarde vrouwen met een ulcuslijden zou de laatste tien jaar evenwel toenemen.<sup>5</sup> Tevens is

er een hoge incidentie onder patiënten van niet-Nederlandse herkomst, in het bijzonder de mediterrane bevolkingsgroep.<sup>6,7</sup>

Uit gegevens van het landelijke Peilstationproject blijkt dat het aantal via nader onderzoek vastgestelde diagnoses tussen 1975 en 1985 is gedaald: bij mannen van 27 naar 8 per 10.000 per jaar, voor vrouwen van 11 naar 7 per 10.000 per jaar. Daarnaast was er een geringe stijging in de leeftijdsgroep van >55 jaar.<sup>8</sup>

In de gegevens van de Nijmeegse Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) vonden wij daarentegen geen duidelijke daling van de incidentie en prevalentie van het ulcuslijden.<sup>9</sup> De leeftijd/geslachtsverdeling voor het voorkomen van nieuw gestelde diagnoses over die periode toonde een vanouds bekend beeld (figuren 1 en 2).

Deze uitkomsten roepen vragen op die niet gemakkelijk te beantwoorden zijn. Is de populatie waarop de gegevens van de CMR gebaseerd zijn, onvoldoende groot om kleine morbiditeitsveranderingen waar te nemen? Zijn patiënten elders minder dan vroeger geneigd om met mogelijke ulcusklachten naar hun huisarts te gaan? Zijn dokters elders minder dan vroeger geneigd deze diagnose te stellen (terwijl de CMR-artsen al jaren vastliggende criteria hanteren)?

Aannemelijk is hoe dan ook, dat huisartsen thans minder vaak dan vroeger de diagnose ulcuslijden stellen. Of ook het vóórkomen van dit ziektebeeld in de bevolking is gedaald, is een tweede. In ieder geval is er een aanzienlijk ijsbergfenomeen: er komen in de bevolking heel wat ulcera van duodenum en maag voor die niet leiden tot het consulteren van de huisarts.<sup>10,11</sup> Verschillen in geregistreerde morbiditeit moeten dan ook geplaatst worden tegen de achtergrond van een mogelijk groot reservoir aan niet gepresenteerde ulcera.

Deze vaststelling impliceert een relativering van eventueel diagnostisch en therapeutisch vuur. Dat laat evenwel de vraag onverlet wat het diagnostisch en therapeutisch beleid van de huisarts moet zijn bij verdenking op ulcuslijden.

Het is goed vast te stellen dat niet het maagcarcinoom – of liever de angst om dit te missen – de leidraad moet zijn voor het beleid. In een doorsneepraktijk ziet de huisarts in drie jaar slechts één nieuwe patiënt met een maagcarcinoom. Hoe belangrijk de diagnosestelling bij deze ene patiënt ook kan zijn, dit rechtvaardigt niet een defensief beleid met intensief en kostbaar diagnostisch onderzoek bij alle ulcuspatiënten die nimmer een carcinoom zullen krijgen.

### Etiologie

De ontstaansgeschiedenis van het multicausaal bepaalde ulcuslijden onttrekt zich nog voor een deel aan onze waarneming. Pathofysiologisch is het beeld redelijk helder. Acetylcholine, gastrine en histamine verhogen de zuur- en pepsineproductie. Deze ataqueren op hun beurt het slijmvlies van maag en duodenum, zeker waar of wanneer dit slijmvlies niet in optimale conditie is.

Misschien past een recente hypothese over de rol van campylobacter pylori op dit punt in de etiologie. Campylobacter pylori is gevonden bij vrijwel alle patiënten met een ulcus duodeni, bij ongeveer 70 procent van de patiënten met een ulcus ventriculi en bij ongeveer de helft van de patiënten met een dyspepsie zonder ulcusvorming. Campylobacter nestelt zich in de protectieve muceuze laag in maag en duodenum, bevordert de terugdiffusie van waterstofionen (H<sup>+</sup>) van lumen naar maagwand, draagt bij aan het ontstaan van een chronische gastritis en zou een primair etiologische rol hebben in het ontstaan van een ulcus.<sup>12,13</sup>

De betekenis van deze gegevens voor de huisarts is echter dubieus. In de bevolking komen talrijke onbekende gevallen van gastritis voor,<sup>14</sup> en vermoedelijk zijn er eveneens vele onbekende dragers van campylobacter pylori. Behandeling met antibiotica blijkt bovendien weinig of niet zinvol.<sup>15</sup>

Van de vele met het vóórkomen van ulcera geassocieerde factoren is een deel niet te beïnvloeden. Interventie is bijvoorbeeld niet mogelijk ten aanzien van het gegeven dat meer mannen dan vrouwen ulcera hebben van maag en duodenum, zeker in bepaalde families en onder een bepaald genetisch gesternte (bloedgroep O, non-secretor status, HLA-B5 antigeen, hyperpepsinogemie II). Interventie is daarentegen wel

Dr. E.H. van de Lisdonk, huisarts, Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut, St. Annastraat 284, 6525 HC Nijmegen.

mogelijk ten aanzien van het gebruik van alcohol, sigaretten en pijnstillers. Men onderschatte niet de bijdrage van zelfmedicatie die uitgaat van de gedachtingang 'maagpijn? pijnstiller!'. In het bijzonder zijn er aanwijzingen dat het gebruik van nonsteroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's) een rol speelt: bij oudere vrouwen is een toename van perforaties van maag en duodenum na gebruik van NSAID's geconstateerd.<sup>5, 16</sup>

Wat de etiologie, de pathogenese en het klinische beeld van het ulcuslijden betreft, moet ook een plaats worden ingeruimd voor psychosociale factoren; de oorzaak-gevolg sequentie is echter al minst duidelijk: leidt de knagende pijn van een ulcus tot sacherijn en het gebruik van alcohol en tabak, of vreten de met sigaret en borrel onderdrukte en verzuurde emoties zich in totdat er een ulcus ontstaat?

Afgezien van het precieze werkingsmechanisme is aandacht voor psyche en sociale context bij de individuele patiënt van belang, omdat dit de huisarts kan helpen een 'handzaam' behandelingsplan op te stellen.

## Presentatie

In 1980 onderzochten wij door middel van een enquête welke klachten en symptomen van belang geacht worden om de diagnose ulcuslijden met waarschijnlijkheid te kunnen stellen. Dat leverde het volgende lijstje op:  
 – pijn in epigastrio;

- maagpijn waardoor men 's nachts wakker ligt;
- pijn in epigastrio minder of weg na gebruik van melk, voedsel of antacida;
- pyrosis;
- zwarte ontlasting;
- ulcuslijden in eigen anamnese;
- ulcuslijden in familie-anamnese.

Geschat wordt dat bij patiënten met dergelijke klachten in ongeveer 40 procent van de gevallen een ulcus aantoonbaar is.

De anamnese alleen is onvoldoende om trefzeker onderscheid te kunnen maken tussen een ulcus duodeni en een ulcus ventriculi, tussen een benigne en een maligne maagaandoening, en tussen een ulcuslijden en andere maag- en duodenum-aandoeningen. Dit geldt ook voor de differentiatie naar onder meer galblaaslijden, hiatus hernia en cardiaal lijden.

## Informatie

De belangrijkste mondelinge informatie wordt verkregen door met de patiënt de factoren die geassocieerd zijn met het ulcuslijden, te bespreken; dat geldt in het bijzonder ten aanzien van de psychosociale gegevens, eventueel alcoholgebruik, roken en het gebruik van medicijnen en huismiddeltjes.

Laboratoriumonderzoek heeft een bescheiden plaats. De bepaling van het hemoglobinegehalte en de bezinking kan een signalerende functie hebben: een duidelijk verhoogde bezinking of een anemie passen niet bij de diagnose

ongecompliseerd ulcuslijden en maken verdere analyse noodzakelijk. Voor het overige is de bloedchemie (bloedbeeld, functietesten) van weinig nut voor de diagnostiek en therapie van het ulcuslijden. Een test op occult bloed is, indien positief, suspect voor colonpathologie en heeft in eerste instantie geen relatie met het gewone ulcus duodeni of ventriculi.

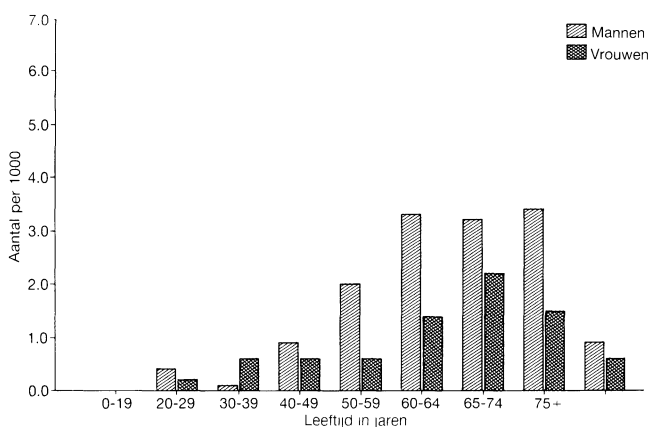
## Röntgen- en gastroscopisch onderzoek

De discussie over het aantonen van ulcera van maag en duodenum met röntgenonderzoek of gastroscopie is in de literatuur aanvankelijk gevoerd in termen van superioriteit: welke methode heeft de hoogste detectiegraad en biedt de hoogste voorspellende waarde? Het gemis van een gouden standaard, afgezien van incidentele PA-diagnosen van bipten, maakte de discussie onvruchtbaar en het complementaire karakter van beide diagnostische hulpmiddelen werd benadrukt.

Gastroscopie lijkt nu aan de winnende hand, gezien de hogere specificiteit en vooral de aanmerkelijk hogere sensitiviteit dan van dubbel-contrast röntgenopnamen.<sup>17, 18</sup> Zeker in de klinische setting heeft gastroscopie de voorkeur bij controle van patiënten met een ulcus ventriculi of met een maagoperatie in de anamnese. De waarde van gastroscopie als primair oriënterend onderzoek bij bovenbuiksklachten staat daarentegen nog geenszins vast.

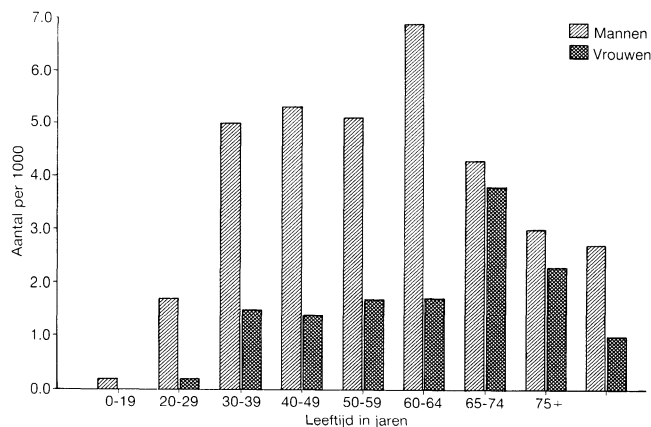
De faciliteiten voor huisartsen om

**Figuur 1.** Nieuwe gevallen van ulcus ventriculi per 1000 mannen c.q. vrouwen per jaar, 1971-1983. N = 11.880.



Bron: Continue Morbiditeitsregistratie NUHI 1986.

**Figuur 2.** Nieuwe gevallen van ulcus duodeni per 1000 mannen c.q. vrouwen per jaar, 1971-1983. N = 11.880.



een gastroscopie aan te vragen nemen toe. Dit lijkt een zinvolle uitbreiding te zijn van de diagnostische mogelijkheden voor de eerste lijn.<sup>19-22</sup> De indicaties voor en de criteria bij dit onderzoek zowel voor nieuwe als bekende patiënten moeten evenwel nog ontwikkeld worden.

## Handelingsplan

In een uitvoerige kosten/baten-analyse vergeleken *Read et al.* twee diagnostische methoden (röntgenfoto en gastroscopie) en twee therapeutische strategieën, toegepast in verschillende volgorden: eerst therapie en bij onvoldoende resultaat röntgenonderzoek dan wel gastroscopie, of eerst een van deze diagnostische hulpmiddelen en vervolgens therapie met cimetidine dan wel antacida. Bij jongere patiënten met een geringe symptomatologie verdiende een proefbehandeling met antacida de voorkeur; bij ouderen die al langere tijd klachten hadden, verdiende onderzoek met de gastroscoop de voorkeur.<sup>23</sup> Een technische discussie met ingewikkelde berekeningen kan op deze wijze een klinische discussie worden.

Het handelingsplan wordt bepaald door het klinische beeld en de kennis die de huisarts van de patiënt heeft. Onze discussies leidden tot het volgende plan van handelen:

Bij de patiënt die klachten presenteert waarbij de huisarts de werkhypothese ulcuslijden stelt, zijn er globaal drie strategieën

1. Er wordt nadere diagnostiek – röntgenologisch of gastroscopisch onderzoek – verricht, als de patiënt voldoet aan één of meer van de volgende kenmerken:

- ouder dan 50 jaar, tenzij recent onderzoek een ulcus duodeni of andere benigne verklaring voor de klachten aan het licht heeft gebracht;
- aangetoond ulcus ventriculi in de anamnese;
- maagoperatie – (partiële) maagresectie of vagotomie – in de anamnese, zeker indien de operatie langer dan 20 jaar geleden heeft plaatsgevonden;<sup>24 25</sup>
- een bekende atrofische gastritis of pernicioze anemie;
- klachten over moeheid, gewichtsverlies en anorexie; klinisch een beroerde indruk en een grauw of anemisch uiterlijk;

- nog steeds duidelijke klachten na vier à zes weken gerichte ulcustherapie (zie strategie 2);
- verdenking op een ernstige aandoening, bijvoorbeeld een maagperforatie.

2. Er wordt een gerichte medicamenteuze therapie ingesteld met adequate doses antacida, H2-antagonisten of andere specifieke middelen, alleen of in combinatie, in de volgende gevallen:

- een röntgenologisch of gastroscopisch aangetoond ulcus duodeni;
- ernstige klachten: langer dan twee weken ten minste enkele uren per dag dusdanige klachten dat het dagelijks functioneren negatief wordt beïnvloed;
- voor een ulcus suspecte klachten bij een man < 50 jaar bij wie een eerdere behandeling succesvol was en bij wie geen verdenking bestaat op een maligniteit.

Deze strategie van de gerichte medicamenteuze therapie gaat gepaard met:

- uitleg en voorlichting over ziektebeeld en medicamenten;
- bespreking van psychosociale aspecten;
- bespreking van leefregels: eten wat men verdraagt, stoppen met roken, alcohol en analgetica;

- controle-afspraken na één week en na vier à zes weken.

3. Bespreking van psychosociale aspecten en begeleiding van de patiënt ondersteund door een symptomatische therapie.

Deze strategie komt als eerste keus in aanmerking, indien de patiënt noch ernstige noch langdurige klachten heeft, terwijl de huisarts onmiskenbare signalen opvangt over een verband tussen de klachten en psychosociale aspecten.

Onder begeleiding wordt verstaan het houden van ten minste twee vervolgsprekken binnen enkele weken gericht op verdere probleemverheldering en het gezamenlijk opstellen van een handelingsplan. Onder een symptomatische therapie wordt verstaan het geven van antacida quantum sufficit.

## Therapie

Het lijkt inmiddels algemeen geaccepteerd de ulcuspatiënt te adviseren om geen alcohol, koffie en analgetica te gebruiken, niet te roken, en verder te eten wat hij goed verdraagt. Met name het belang van stoppen met roken moet nog eens onderstreept worden.<sup>26 27</sup>

Wanneer voor een antacidum wordt gekozen, zijn een voldoende hoge dosering en een voldoende frequente inna-

## Behandeling ulcus pepticum in het Nijmeegse Formularium.

| Ulcus pepticum                          |                                                                                     |                                                                          |       |                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1. ANTAGEL<br>FNA                       | suspensie:<br>600 mg Al(OH) <sub>3</sub><br>300 mg Mg(OH) <sub>2</sub><br>per 15 ml | meerdere malen<br>per dag 10-15 ml<br>tussen de maaltijden door          | 1, 22 | – Kort werkzaam.                                                            |
| 2. TAGAMET<br>cimetidine                | tabl. 200, 400 mg                                                                   | therapeutisch:<br>2xper dag 400 mg<br>profylactisch;<br>'s avonds 400 mg | 13    | – Dosis aanpassen bij creatinineklaring lager dan 30 ml/min. (zie pag. IV). |
| 3. ABRINAC<br>GASTROZEPIN<br>pirenzepin | tabl. 50 mg                                                                         | 2xper dag 1 tabl.                                                        |       | – Combinatie met H2-antagonisten is mogelijk                                |
| 4. ULCOGANT<br>sucralfaat               | tabl. 1000 mg<br>sachets 1000 mg                                                    | 4 x per dag<br>1000 mg                                                   | 23    | – Niet combineren met antacida, H2-antagonisten of anti-cholinergica.       |

me waarschijnlijk van belang. De resultaten van een behandeling met antacida zijn, in vergelijking met veelal duurder middelen, lang niet slecht en soms gelijkwaardig. Sommige patiënten vinden de grote flessen antacida onhandig.

De inmiddels jarenlange ervaring met H2-antagonisten (cimetidine en ranitidine) laat zien dat deze middelen effectief en veilig zijn en slechts op beperkte schaal reversibele bijwerkingen geven.<sup>28 29</sup> In 1980 schreven wij: 'Een probleem zouden wel eens die patiënten kunnen worden die na een goede reactie op cimetidine bij een recidief aandringen op weer een behandeling met cimetidine'. Inmiddels heeft iedere huisarts uit onze groep een aantal van deze ervaringen.

De keuze om opnieuw cimetidine of ranitidine te geven, is niet gemakkelijk. Huisartsen voelen zich soms onder druk gezet om deze middelen voor te schrijven. Gezien de literatuur zijn er op dit moment echter geen harde argumenten om voor terughoudendheid te pleiten bij het intermitterend gebruik van H2-antagonisten.<sup>30</sup> Zelfs het continu gebruik gedurende jaren gaf tot nog toe weinig andere problemen dan het alsnog recidiveren van het ulcus pepticum na stoppen. Daarmee staat overigens de veiligheid op lange termijn niet vast, al draagt het continu gebruik van H2-antagonisten naar alle waarschijnlijkheid niet bij tot het ontstaan van maagcarcinomen, zoals wel gevreesd werd. Een drie- of zesmaandelijke controle bij continu gebruikte medicatie lijkt verstandig, al is het alleen maar om op gezette tijden de mogelijkheid van stoppen onder de loep te nemen.

Naast deze middelen zijn er vele alternatieven.<sup>31</sup> Zo vindt men in het nieuwe Nijmeegse Formularium keuzen die de farmacotherapeutische ontwikkeling na 1980 weerspiegelen (*kader* op pagina 286). Met de behandeling met domperidon (Motilium®) bestaat nog weinig ervaring.<sup>32</sup> De belangstelling voor bismuthsubcitraat (Denol®) is toegenomen door de gunstige effecten bij de bestrijding van campylobacter pylori en het recidiefpercentage bij het ulcus duodeni dat lager is dan bij behandeling met H2-antagonisten.<sup>15 33</sup> Omeprazol, dat het enzym Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase remt en zo de zuursecretie krachtiger onderdrukt dan de H2-antagonisten, is volop in onderzoek. Een nieuwe generatie in

de ulcustherapie leken de prostaglandinen te zijn; deze middelen beantwoorden echter nog niet aan de verwachtingen.<sup>34</sup>

Op dit moment is dan ook geen enkel middel over de hele linie superieur aan de bekende H2-antagonisten. Het lijkt dan ook zinvol slechts in individuele gevallen van deze middelen af te wijken, met name als het verwachte effect uitblijft, of als in goed onderzoek evidente voordelen van een nieuw middel zijn aangetoond.

Het aandeel van de chirurg in de behandeling van het ulcuslijden is, met name sinds de komst van de H2-antagonisten, spectaculair gedaald. Wanneer een patiënt onvoldoende reageert op medicamenteuze therapie, is dit niet zonder meer een indicatie voor chirurgie. Te denken is aan hardnekkige nerveus-functionele problemen of aan het bestaan van een Zollinger-Ellison syndroom. Wel is chirurgische behandeling nodig bij een maagbloeding of -perforatie. Gezien het voorkomen hiervan bij *high risk*-groepen, is de operatiemortaliteit hierbij nog steeds hoog.<sup>35</sup>

<sup>1</sup> Van de Lisdonk EH. Het ulcuslijden. Huisarts Wet 1980; 23: 393-7.

<sup>2</sup> Coggon D, Lambert P, Langman MJS. Twenty years of hospital admissions for peptic ulcer in England and Wales. Lancet 1981; ii: 1302-4.

<sup>3</sup> Hoogendoorn D. Opmerkelijke verschuivingen in het epidemiologisch patroon van het ulcus pepticum. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 484-91.

<sup>4</sup> Van Tongeren JHM. Verdwijnt het ulcus pepticum? Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 510-3.

<sup>5</sup> Walt R, Katschinski B, Logan R, et al. Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom. Lancet 1986; i: 489-92.

<sup>6</sup> Avezaat JJM, Lutjenhuis JTh. Ulcus pepticum bij allochtone Nederlanders. Huisarts Wet 1986; 29: 218-9.

<sup>7</sup> Nijhuis HGJ. Ulcus pepticum. Huisarts Wet 1986; 29: 324-5.

<sup>8</sup> Anoniem. Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland. Utrecht: Nivel, 1985.

<sup>9</sup> Van Weel C, Van den Bosch WJHM, Van den Hoogen HJM. De Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen. Huisarts Wet 1986; 29: 373-7.

<sup>10</sup> Jorde R, Bostad L, Burhol PG. Asymptomatic gastric ulcer: a follow-up study in patients with previous gastric ulcer disease. Lancet 1986; ii: 119-21.

<sup>11</sup> Bartelsman JFWM. Een maagzweer komt vaker voor dan u denkt. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 879.

<sup>12</sup> Hazell SL, Lee A. Campylobacter pyloridis, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. Lancet 1986; ii: 15-7.

<sup>13</sup> Anonymous. Campylobacter pyloridis: what role in gastritis and peptic ulcer? Brit Med J 1986; 293: 772.

<sup>14</sup> Rathbone BJ, Wyatt JI, Heatly RV. Campylobacter pyloridis - a new factor in peptic ulcer disease. Gut 1986; 27: 635-41.

<sup>15</sup> McNulty CAM, Gearty JC, Crump B, et al. Campylobacter pyloridis and associated gastritis: an investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin succinate. Brit Med J 1986; 293: 645-9.

<sup>16</sup> Collier DS, Pain JA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. Gut 1985; 26: 359-63.

<sup>17</sup> Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. Ann Intern Med 1984; 101: 538-45.

<sup>18</sup> Colin-Jones DG. Endoscopy or radiology for upper gastrointestinal symptoms? Lancet 1986; i: 1022-3.

<sup>19</sup> Van der Zwan JC. Huisarts en diagnostiek, oesophago-gastroduodenoscopie als facilitieit van de huisarts. Med Contact 1984; 46: 1476-8.

<sup>20</sup> Lückers AEG, Thijs JC, Westerveld BD, et al. Is endoscopie van de proximale tractus digestivus op verzoek van de huisarts zinvol? Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 117-9.

<sup>21</sup> Jones R. Upper gastrointestinal endoscopy - a view from general practice. J R Coll Gen Pract 1986; 36: 6-8.

<sup>22</sup> Hungin AS. Use of an open-access gastroscopy service by a general practice: findings and subsequent specialist referral rate. J R Coll Gen Pract 1987; 37: 170-1.

<sup>23</sup> Read L, Pass TM, Komaroff AL. Diagnosis and treatment of dyspepsia. A cost-effectiveness analysis. Med Decis Making 1982; 2: 415-38.

<sup>24</sup> Watt PCH, Patterson CC, Kennedy TL. Late mortality after vagotomy and drainage for duodenal ulcer. Brit Med J 1984; 288: 1335-8.

<sup>25</sup> Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, et al. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. Lancet 1986; i: 119-21.

<sup>26</sup> Sontag S, Graham DY, Belsito A, et al. Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1984; 311: 689-93.

<sup>27</sup> Anonymous. De invloed van roken op het ulcus duodeni. Ned Tijdschr Geneesk 1985; 129: 654-5.

<sup>28</sup> Lamers CBHW. Cimetidine of ranitidine? Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 716-9.

<sup>29</sup> Ansink BJJ, Swaak DF, Van Buuren HR, Lamers CBHW. Cimetidine of ranitidine?