

Behandeling van dyspeptische klachten zonder pillen

E.H. VAN DE LISDONK

Voor de behandeling van dyspeptische klachten met niet-medicamenteuze maatregelen bestaat in de medische wereld weinig aandacht; er is althans nauwelijks wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Hoewel dyspeptische klachten (atypische pijn in de bovenbuik, opboeren, een opgeblazen gevoel) soms gepaard gaan met aantoonbare afwijkingen, worden bij onderzoek vaak ook geen verklarende afwijkingen gevonden. Men spreekt in dat geval van non-ulcus dyspepsie. Patiënten met dit beeld verschillen van ulcuspatiënten: roken, alcohol en koffie lijken het risico voor non-ulcus dyspepsie niet te vergroten; behandelen met antacida of H₂-remmers heeft geen beter effect dan placebo-behandeling; de rol van *Helicobacter pylori* is nog weinig onderzocht. Aan de basis van dit artikel ligt een literatuurstudie naar niet-medicamenteuze maatregelen bij non-ulcus dyspepsie. Er werden wel enkele patiënt-controle onderzoeken gevonden, maar geen follow-up studies. Op zichzelf zinvol lijkende adviezen over stoppen met het gebruik van analgetica, tabak en alcohol missen bij non-ulcus dyspepsie vooralsnog een wetenschappelijke basis.

Van de Lisdonk EH. Behandeling van dyspeptische klachten zonder pillen. Huisarts Wet 1991; 34(13): 593-7.

Dr. E.H. van de Lisdonk, Vakgroep huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen, Verlengde Groenestraat 75, 6525 EJ Nijmegen.

Inleiding

Bovenbuiksklachten komen veel voor. In dagboekstudies meldt 20-30 procent van de ondervraagden in een periode van enkele weken ten minste één dag met klachten als maagpijn, indigestie, zuurbranden, misselijkheid en/of braken.¹⁻³ Uit prevalentiestudies met een op dyspeptische klachten gerichte vragenlijst komen vergelijkbare cijfers naar voren.^{4 5}

Men kan hieruit afleiden dat een groot deel van de bevolking jaarlijks ten minste één episode van dyspeptische klachten doormaakt. Daaronder wordt een reeks niet-alarmerende bovenbuiksklachten verstaan: pijn in epigastrio, een opgeblazen en vol gevoel, lucht opboeren, flatulentie en zure oprispingen; voedingsstoornissen van zuigelingen (waarvoor vroeger wel de term dyspepsie werd gebruikt) worden hier niet bedoeld.

Er is sprake van een omvangrijk ijsbergfenomeen: geschat wordt dat driekwart van de patiënten dyspeptische klachten zelf 'behandelt'. Illustratief daarvoor is het reclamespotje van een vrachtwagenchauffeur die uit zijn indrukwekkende truck springt, een restaurant binnenrent, gehaast eet en dan met een hand op het epigastrium aangeeft dat zijn maag opspeelt. Het in de reclame aanbevolen middel brengt vervolgens bliksemsnel volledige opluchting te weeg.

Dyspeptische klachten komen zo vaak voor dat ze, ondanks de omvang van de zelfbehandeling, ook in de huisartspraktijk veel worden gehoord. De belangrijkste reden voor een bezoek aan de huisarts bleek de mate waarin patiënten deze klachten ernstig vonden en er zich zorgen over maakten.^{5 6} In Engeland zou per jaar ruim 1 procent van de bevolking dyspeptische klachten aan de huisarts presenteren.⁷ In Nederland werd in het Transitieproject een prevalentie van 19 per 1000 patiënten per jaar gevonden.⁸

De huisarts staat voor een keuzeprobleem: uitleg en adviezen geven, symptomatisch behandelen of verwijzen voor nader onderzoek – hetzelfde probleem dus als bij een vermoeden op ulcus duodeni.⁹ Sommige onderzoekers vonden dat bij dyspep-

tische klachten te veel en onnodig diagnostisch onderzoek wordt verricht; anderzijds bleken huisartsen selectieve en effectieve aanvragers van gastroscopie.¹⁰⁻¹⁸ Op grond van onderzoek naar onderliggende aandoeningen wordt geschat dat bij 20-25 procent van de patiënten met dyspeptische klachten een ulcus van duodenum of maag kan worden aangetoond, bij ongeveer 50 procent een ontstekingsproces (met name gastritis, oesofagitis) en bij minder dan 1 procent een maligniteit; bij de resterende circa 15 procent kan geen classificerende diagnose worden gesteld.^{19 20} In dat geval spreekt men van non-ulcus dyspepsie.

Er zijn argumenten om non-ulcus dyspepsie te beschouwen als een potentiële klinische entiteit. Om te beginnen is er een groep patiënten met bovenbuiksklachten die na invasief onderzoek niet gediagnostiseerd kunnen worden als lijdend aan een ulcus van maag of dunne darm, gastritis, oesophagitis, reflux, irritable bowel syndroom, galblaas- of pancreasaandoening of een andere bekende maag-darmaandoening; opvallend is dat deze patiënten bij endoscopisch onderzoek een normaal maagslijmvlies hebben. Vervolgens blijkt non-ulcus dyspepsie een werkhypothese waarmee huisartsen en specialisten goed kunnen werken; voor hen gaat het om een herkenbaar beeld bij een niet geringe groep patiënten. Ten derde zou non-ulcus dyspepsie zich in pathofysiologisch en therapeutisch opzicht anders gedragen dan het ulcuslijden.

Voor de behandeling van non-ulcus dyspepsie lijken farmaca favoriet: antacida en H₂-remmers worden het meest genoemd. Veelal onbesproken blijft de vraag welke niet-medicamenteuze maatregelen nut hebben. Zelfs in een review over zelfzorg bij dyspeptische klachten komen de inhoud en de waarde van zelfzorgmaatregelen niet aan bod.²¹ Op zichzelf is dat wel te begrijpen: het gaat immers vaak om maatregelen die eenvoudig te treffen zijn, weinig of geen nadelige gevolgen hebben, en ook nog goedkoop zijn. Anderzijds is juist om diezelfde redenen onderzoek zinvol, als tegenhanger voor de neiging om voor dyspeptische klachten dure en niet altijd onschadelijke geneesmiddelen voor te schrijven.

Aan het literatuuronderzoek waarvan hier verslag wordt gedaan, lagen de volgende vragen ten grondslag:

- Welke niet-medicamenteuze maatregelen worden in de huisartsgeneeskundige literatuur aanbevolen bij dyspeptische klachten?
- In hoeverre zijn aanbevelingen voor niet-medicamenteuze maatregelen onderbouwd door wetenschappelijk onderzoek?

Literatuur

Voor de beantwoording van de eerste vraag werd, naast het eigen archief van de auteur, FAMLI geraadpleegd over de jaren 1986-1990. Bovendien werden de jaargangen 1986-1990 van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, *Lancet*, *British Medical Journal* en *New England Journal of Medicine* geraadpleegd via de trefwoorden 'dyspepsia', 'non-ulcer dyspepsia', 'gastritis' en 'indigestion' of hun Nederlandse equivalenten. Alle artikelen waarin verslag werd gedaan van onderzoek naar de etiologie, en artikelen waarin niet-medicamenteuze maatregelen werden besproken, werden geselecteerd. Op basis van in deze artikelen geciteerd onderzoek werd gericht verder gezocht.

Voor de beantwoording van de tweede vraag werd vervolgens verder gezocht met behulp van Medline, eveneens over de jaren 1986-1990. Dat gebeurde via het trefwoord 'dyspepsia' in combinatie met een aantal niet-medicamenteuze maatregelen.

De eerste zoektocht leverde zes artikelen op.²²⁻²⁷ In geen daarvan werd verslag gedaan van onderzoek naar niet-medicamenteuze maatregelen; wél werden reviews, consensus- en nascholingsverslagen aange troffen, evenals studies naar epidemiologische kenmerken en diagnostische hulpmiddelen. Voor zover niet-medicamenteuze maatregelen al werden genoemd, werd zelden verwezen naar oorspronkelijk onderzoek.

De Medline-search leverde in eerste instantie 617 artikelen op. Hiervan waren er 25 tevens gerubriceerd onder 'smoking', 19 onder 'alcohol', 9 onder 'diet', 5 onder 'stress' en 1 onder 'psychosomatic'. Veel artikelen kwamen voor onder verschillende

combinaties van trefwoorden. Er was geen enkel gecontroleerd follow-up onderzoek naar de effecten van niet-medicamenteuze maatregelen bij non-ulcus dyspepsie; wél waren er drie patiënt-controle studies, waarvan één over voeding en één over koffiegebruik.^{28 29} In de derde studie werd een breed spectrum aan variabelen bestudeerd; hierover verschenen in totaal vier artikelen.³⁰⁻³³

Ook via deze exercitie werden verscheidene voor dit verslag bruikbare artikelen gevonden, onder andere over de effecten van medicamenteuze therapie van non-ulcus dyspepsie, en over niet-medicamenteuze maatregelen bij ulcus pepticum.

Niet-medicamenteuze maatregelen – algemeen

Lezend over de behandeling van non-ulcus dyspepsie stuit men zelden op een niet-medicamenteuze behandeling. Daarentegen wordt een behandeling met medicamenten vrijwel altijd wel besproken. Vermindering van de zuurproductie, mucoprotectiva en bestrijding van *Helicobacter pylori* zijn de belangrijkste invalshoeken. Recent is het voorstel gedaan een onderverdeling te maken naar dyspeptische klachten met kenmerken van reflux, kenmerken van een ulcus en kenmerken van een motiliteitstoornis; hieraan zijn dan verschillende beleidsvoorstellen verbonden.^{34 35}

Wat de niet-medicamenteuze maatregelen betreft, lijkt men het op twee punten geheel met elkaar eens: roken en NSAID-gebruik moeten worden gestaakt.^{36 37} Andere niet-medicamenteuze therapieën komen er bekaaid af; gewoon afwachten wordt zelden genoemd.³⁵ Het *Farmacotherapeutisch kompas* adviseert geen maaltijden over te slaan en voedsel goed te kauwen. Verder wordt geadviseerd te stoppen met roken en wordt twijfel uitgesproken over het nut van melk.³⁸ Andere maatregelen die in de literatuur worden genoemd, zijn: vermijden van koffie, chocolade en alcohol, en stoppen met het innemen van analgetica.^{20 21 39} Leerboeken melden deze maatregelen eveneens.^{40 41} Over het geven van adviezen en over psychosociale factoren en stress wordt in het geheel niet gesproken. Wel wordt door huisartsen bepleit

in enkele vervolconsulten nader in te gaan op de klachten en hun mogelijke betekenis.^{9 42 43}

Enkele niet-medicamenteuze maatregelen worden hieronder besproken; de betreffende informatie is overigens vaak niet alleen (of helemaal niet) ontleend aan studies over non-ulcus dyspepsie.

Stoppen van gebruik van analgetica

Er is een stroom publikaties over de relatie tussen enerzijds maagklachten, ulcuslijden en ulcuscomplicaties, met name bloeding en perforatie, en anderzijds het gebruik van analgetica. Deze publikaties hebben betrekking op aspirine (sinds ongeveer 1970) en NSAID's (sinds 1980). De volgende gegevens zijn ontleend aan het review van Hawkey.³⁷

Op basis van een meta-analyse van studies naar het gebruik van analgetica en het ontstaan van een maagulcus kan een relatief risico worden berekend van 4,7 bij aspirine, en 4,0 bij NSAID's. Voor het ontstaan van een gastro-intestinale bloeding is het relatieve risico 3,3 bij aspirinegebruik, en 3,1 bij NSAID's. Het relatieve risico van perforatie zou bij NSAID-gebruik 5,9 bedragen. Voor het ulcus duodeni geldt bij aspirinegebruik een relatief risico van 1,17; bij NSAID-gebruik zijn de bevindingen tegenstrijdig: in de ene studie werd geen risico gevonden, in een andere een sterk verhoogd risico.

De bevindingen zijn dus overtuigend ten aanzien van het ulcus ventriculi, maar niet ten aanzien van het ulcus duodeni.

Er werd geen onderzoek gevonden naar de relatie tussen analgeticagebruik en non-ulcus dyspepsie. In een studie onder nieuwe gebruikers van H₂-blokkers werd gevonden dat dezen daaraan voorafgaand een hoger gebruik van analgetica hadden gehad dan de controlegroep die geen H₂-blokker gebruikte.²² Klinische gegevens van de gebruikers ontbreken echter, zodat onduidelijk is in hoeverre deze resultaten van toepassing zijn op mensen met non-ulcus dyspepsie.

Op dit moment wordt verondersteld dat NSAID's een remmende invloed hebben op de productie van cytoprotectieve endo-

gene prostaglandinen en langs deze weg op diverse maag-darm-ontstekingen. Het staat echter niet vast dat dit mechanisme ten grondslag ligt aan non-ulcus dyspepsie.⁴⁴

Roken, alcohol, koffie

Er is een solide bewijsvoering voor de stelling dat het roken van sigaretten de genezing van ulcera vertraagt en de kans op een recidief verhoogt. Mogelijke mechanismen zijn: aanzetten van de zuursecretie, verminderen van de bicarbonaatsecretie, veranderen van de motiliteit van de maag, bevorderen van galreflux, reduceren van prostaglandines, reduceren van antisecretoire activiteit van de H₂-receptor-antagonisten. Erg duidelijk is de pathofysiologie (nog) niet, maar wie van zijn ulcus wil genezen, moet stoppen met roken.^{36 45-50}

De verleiding is groot deze bevindingen van toepassing te verklaren op niet-ulcus dyspepsie. Patiënten met non-ulcus dyspepsie blijken echter minder vaak rokers te zijn dan ulcuspatiënten; zij onderscheidden zich wat dit betreft niet van klachtenvrije personen.^{4 51} Ook in een patiënt-controle studie onder 113 goed gedefinieerde patiënten met non-ulcus dyspepsie en evenveel controles bleek roken geen risicofactor voor non-ulcus dyspepsie.³⁰

Alcoholgebruik beschadigt weliswaar de maagwand en kan erosies veroorzaken, maar tegelijkertijd staat nog geenszins vast dat alcohol oorzaak is van een chronische gastritis. Dat komt doordat alcohol wel in lage dosering de zuursecretie aanzet, maar niet in hoge doseringen.⁵² In onderzoek bleek het alcoholgebruik onder patiënten met non-ulcus dyspepsie lager dan onder ulcuspatiënten, en was er in vergelijking met controlepatiënten zonder klachten geen risico-factor.^{30 51 53}

Koffie geeft mogelijk een verstoring van de normale motiliteit en kan vooral refluxklachten veroorzaken.⁵⁴ In de patiënt-controle studie van *Talley et al.* bleek koffiedrinken echter geen risicofactor.³⁰ Ook in een andere patiënt-controle studie werd geen verschil gevonden tussen patiënten met ulcus duodeni, non-ulcus dyspepsie en

controles zonder deze aandoeningen op het punt van de dagelijks gebruikte hoeveelheid koffie (al dan niet zonder cafeïne), de bereidingswijze en de duur van het koffiegebruik. Ook met betrekking tot het alcoholgebruik waren er geen significante verschillen tussen deze groepen.²⁹

Eetgewoonten, voeding

Er werden geen studies gevonden naar de rol van eetgewoonten. Over voedingsmiddelen werden twee studies gevonden.

In de ene studie, een patiënt-controle onderzoek, bleken patiënten met ulcus en non-ulcus dyspepsie significant vaker intoleranties te hebben voor een groot aantal voedingsmiddelen dan controles zonder deze aandoeningen; tussen de twee onderzoeksgroepen bestond op dit punt geen verschil.²⁸

De tweede studie had een experimentele opzet: men verrichtte endoscopie na gebruik van afgestemde hoeveelheden pepertjes, verwerkt in een maaltijd dan wel in gemalen vorm direct in de maag geplaatst. Het effect werd vergeleken met het gebruik van 1950 mg aspirine verwerkt in een maaltijd. Alle gebruikers van de aspirine-maaltijd op één na ontwikkelden multiple maagwand-erosies, terwijl dit bij geen van de pepergebruikers het geval was. De auteurs stellen de gebruikers van sterk gekruide maaltijden op grond van hun bevindingen gerust.⁵⁵

De rol van melk is tegenstrijdig. Enerzijds bindt melk maagzuur en werkt dus als antacidum, anderzijds zou via een rebound mechanisme juist de zuurproductie worden gestimuleerd. Studies naar de behandeling van patiënten met ulcus duodeni wijzen in de richting van een slechtere genezing bij een melkrijk dieet dan bij een normaal dieet.^{56 57} Studies naar effecten van melk bij de behandeling van non-ulcus dyspepsie werden niet gevonden.

Stress, life events en psychosociale factoren

Onderzoek naar de relatie tussen enerzijds stress, 'life events' en psychosociale factoren en anderzijds maagklachten c.q. ulcus duodeni of ventriculi is bijzonder moeilijk,

met name door definitie- en meetproblemen.

In een patiënt-controle studie onder mannen met een ulcus bleek het aantal ernstige levensgebeurtenissen in de ulcus- en de controlegroep gelijk; de ulcuspatiënten hadden er evenwel een negatiever oordeel over. De belangrijkste onderscheidende variabelen bleken: depressie, negatief oordeel over ernstige levensgebeurtenissen, aantal familieleden met een ulcus en het serumpepsinogeen gehalte.^{58 59}

In enkele patiënt-controle onderzoeken bleken patiënten met non-ulcus dyspepsie zich op vrijwel geen van de vele onderzochte psychologische variabelen te onderscheiden van hun controles.³¹⁻³³

In een grote transversale studie, opgezet in verband met risicofactoren voor hart- en vaatziekten, bleek onder patiënten met non-ulcus dyspepsie een associatie met psychische en sociale factoren; deze associatie werd niet gevonden bij ulcuspatiënten.²⁷

Naar de mening van enkele auteurs zijn er tot nog toe weinig of geen aanknopingspunten voor een sluitende theorie dan wel voor diagnostische en therapeutische consequenties.^{60 61}

Beschouwing

De niet-medicamenteuze behandeling van non-ulcus dyspepsie berust nauwelijks op wetenschappelijk onderzoek. Spontane meldingen van patiënten en de 'lekenliteratuur' doen niettemin een omvangrijk en gevarieerd fenomeen vermoeden. In enkele voor leken geschreven boeken worden de volgende oorzaken van dyspeptische klachten genoemd: stress (ambitie, ergernis, weinig slapen, angst, gehaast leven), eetgewoonten (te veel, te snel, onvoldoende kauwen), voeding (vet, sterke kruiden, kool, uien, vlees) en genotsmiddelen (koffie, thee, cacao, cola, alcohol, roken). Over het gebruik van melk werden tegenstrijdige adviezen gevonden; zuiveringszout wordt afgeraden.⁶²⁻⁶⁸

Ook de medicamenteuze behandeling van non-ulcus dyspepsie is karig bedeed, met slechts enkele placebo-gecontroleerde studies. Deze toonden geen verschil in effect tussen antacida, H₂-remmers en een

placebo: in elke groep namen de klachten na verloop van tijd af.^{23 24 69-71}

Deze bevindingen staan in schril contrast tot de vele studies naar oorzaak, diagnostiek, behandeling en prognose van het ulcuslijden. Uit studies onder patiënten met non-ulcus dyspepsie werd vooral duidelijk dat bevindingen die opgaan voor ulcuspatiënten, niet van toepassing zijn op patiënten met non-ulcus dyspepsie. Dit doet een andere pathofysiologie veronderstellen. Het is de vraag of non-ulcus dyspepsie een vroeg stadium van een ulcus is, dan wel een eigen klinische entiteit. De recente aandacht voor *Helicobacter pylori* in de etiologie van het ulcuslijden zal er ongetwijfeld toe leiden dat ook onder patiënten met non-ulcus dyspepsie de rol van *Helicobacter pylori* zal worden onderzocht.^{72 73}

Het is duidelijk nog te vroeg voor een advies over de medicamenteuze aanpak van non-ulcus dyspepsie.²⁶ Men kan er overigens aan twijfelen of onderzoek naar de rol van *Helicobacter pylori* bij non-ulcus dyspepsie veel kan opleveren, gezien de hoge prevalentie van beide in de populatie. Het probleem van de hoge prevalentie van dyspeptische klachten is recent nog eens duidelijk geworden: in een open populatie werden respondenten met en zonder dyspeptische klachten endoscopische en histologische onderzocht. Slechts 10 procent van alle deelnemers (n=273) had geen afwijkingen, en 30-50 procent van de gevallen van ulcus en gastritis werd gevonden bij personen zonder dyspeptische klachten.⁷⁴

De non-ulcus dyspepsie lijkt op dit moment meer dan alleen een nieuwe naam voor bekende symptomen, maar minder dan een diagnose. Een diagnose veronderstelt een logisch, verklaarbaar en voorspelbaar verband tussen etiologie, symptomen, fysische en chemische bevindingen, behandeling en prognose. Bij non-ulcus dyspepsie zijn deze kenmerken nog in hoge mate onbekend. Voorlopig is non-ulcus dyspepsie een nader te onderzoeken werkhypothese.

Literatuur

¹ Hannay DR. The symptom iceberg. London: Routledge and Kegan Paul, 1979.

² Van de Lisdonk EH. Ervaren en aangeboden

morbiditeit in de huisartspraktijk [Dissertatie] Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1985.

³ Bentzen N, Christiansen T, Pedersen KM. The Danish health study. Occasional paper 3/1987. Odense: Department of Economics, Odense University, 1987.

⁴ Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (suppl 109): 29-33.

⁵ Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 1989; 298: 30-2.

⁶ Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consultants and non-consultants. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 495-8.

⁷ Anonymous. Non-ulcer dyspepsia [Editorial]. *Lancet* 1986; i: 1306-7.

⁸ Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.

⁹ Van de Lisdonk EH. Het ulcuslijden opnieuw bezien. *Huisarts Wet* 1987; 30: 284-8.

¹⁰ Williams B, Luckas M, Ellingham JHM, et al. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988; ii: 1349-51.

¹¹ Conry BG, McLean AM, Farthing MJG. Diagnostic and therapeutic efficacy of barium meal examination: a prospective evaluation in general practice. *Br Med J* 1989; 299: 1443-5.

¹² Colin-Jones DG. The management of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 155): 96-100.

¹³ Van der Zwan JC. Huisarts en diagnostiek, oesofago-gastro-duodenoscopie als facilititeit voor de huisarts? *Med Contact* 1984; 39: 1476-8.

¹⁴ Te Velde K. Oesofago-gastro-duodenoscopie als facilititeit voor de huisarts! *Med Contact* 1984; 39: 1597.

¹⁵ Luckers 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.

¹⁶ Numans ME, De Melker RA, Bogaard JW, et al. Gastroscopie op verzoek van de huisarts. *Med Contact* 1988; 43: 1601-4.

¹⁷ Numans ME, De Melker RA. Gastroscopie op verzoek van de huisarts. *Huisarts Wet* 1990; 33: 174-8.

¹⁸ Warndorff DK, Knottnerus JA, Huijnen LGJ, et al. How well do general practitioners manage dyspepsia? *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 499-502.

¹⁹ Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. *Ann Int Med* 1985; 102: 266-9.

²⁰ Heatly RV, Rathbone BJ. Dyspepsia: a di-

lemma for doctors? *Lancet* 1987; ii: 779-82.

²¹ Jones R. Self-care and primary care of dyspepsia: a review. *Fam Pract* 1987; 4: 68-77.

²² Hernandez-Avila M, Walker AM, Romieu I, et al. Choice of non-steroidal anti-inflammatory drug in persons treated for dyspepsia. *Lancet* 1988; ii: 556-9.

²³ Nyren O, Adami H-O, Bates S, et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.

²⁴ Rappaport B. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 315: 763-4.

²⁵ Saunders J, Oliver E, Higson D. Dyspepsia incidence of non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986; 292: 665-8.

²⁶ Loffeld RJLF, Van Spreeuwel JP, Flendrig JA. Dyspepsie zonder ulcus ('non-ulcer-dyspepsia') en met *Campylobacter* samenhangende gastritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1489-92.

²⁷ Johnsen R, Straume B, Forde OH. Peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia - a disease and a disorder. *Scand J Prim Health Care* 1988; 6: 239-43.

²⁸ Kaess H, Kellermann M, Castro A. Food intolerance in duodenal ulcer patients, non-ulcer dyspeptic patients and healthy subjects. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 208-11.

²⁹ Elta GH, Behler EM, Colturi TJ. Comparison of coffee intake and coffee-induced symptoms in patients with duodenal ulcer, non-ulcer dyspepsia, and normal controls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1339-42.

³⁰ Talley NJ, McNeil D, Piper DW. Environmental factors and chronic unexplained dyspepsia. Association with acetaminophen but not other analgesics, alcohol, coffee, tea, or smoking. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 641-8.

³¹ Talley NJ, Piper DW. Major life event stress and dyspepsia of unknown cause: a case-control study. *Gut* 1986; 27: 127-34.

³² Talley NJ, Jones M, Piper DW. Psychosocial and childhood factors in essential dyspepsia. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 341-6.

³³ Talley NJ, Ellard K, Jones M, et al. Suppression of emotions in essential dyspepsia and chronic duodenal ulcer. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 337-40.

³⁴ Colin-Jones DG. Management of dyspepsia. Report of a working party. *Lancet* 1988; i: 576-9.

³⁵ Colin-Jones DG. Practical guidelines for the management of dyspepsia. *Lancet* 1990; 336: 301-2.

³⁶ Eastwood GL. The role of smoking in peptic ulcer disease. *J Clin Gastroenterol* [Suppl]

- 1988; 10: S19-23.
- ³⁷ Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers. *Br Med J* 1990; 300: 278-84.
- ³⁸ Anoniem. Farmacotherapeutisch kompas. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1989.
- ³⁹ Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 909-16.
- ⁴⁰ Harrison's principles of internal medicine. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991.
- ⁴¹ Den Ottolander GJH. Interne geneeskunde. 9e dr. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1989.
- ⁴² Meijer JS. De patiënt met buikklachten. In: Nieuw kompas voor de huisarts. Utrecht: Bohn, Scheltema, Holkema, 1983.
- ⁴³ Degrijse J, red. Maagklachten opnieuw bekeken. Leuven, Amersfoort: Acco, 1986.
- ⁴⁴ De Boer SY, Van Berge Henegouwen. Eicosanoïden en het maag-darmkanaal. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 870-3.
- ⁴⁵ Anoniem. De invloed van roken op het ulcus duodeni. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 654-5.
- ⁴⁶ Tytgat GNJ. Nieuwe inzichten in de pathogenese en therapie van het ulcus pepticum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1799-1802.
- ⁴⁷ Guslandi M. How does smoking harm the duodenum? *Br Med J* 1988; 296: 311-2.
- ⁴⁸ Sontag S, Graham DY, Beltsino A, et al. Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1984; 311: 689-93.
- ⁴⁹ Sonnenberg A. Smoking and mortality from peptic ulcer in the United Kingdom. *Gut* 1986; 27: 1369-72.
- ⁵⁰ Fielding JE. Smoking: health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313: 491-8.
- ⁵¹ Rathbone BJ, Wyatt JI, Heatly RV, et al. Causes of dyspepsia in general practice. *Gut* 1985; 26: A580.
- ⁵² Wolff G. Alkoholwirkung am Magen. *Gastroenterol J* 1989; 49: 45-9.
- ⁵³ Roberts DM. Chronic gastritis, alcohol and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1972; 13: 768-74.
- ⁵⁴ Cohen S. Pathogenesis of coffee-induced gastrointestinal symptoms. *N Engl J Med* 1980; 303: 122-4.
- ⁵⁵ Graham DY, Smith JL, Opekun AR. Spicy food and the stomach: evaluation by videoescopy. *JAMA* 1988; 260: 3473-5.
- ⁵⁶ Ippolite AF, Maxwell V, Isenberg JI. The effect of various forms of milk on gastric acid secretion. Studies in patients with duodenal ulcer and normal subjects. *Ann Intern Med* 1976; 84: 286-9.
- ⁵⁷ Kumar N, Kumar A, Broor SL, et al. Effect of milk on patients with duodenal ulcers. *Br Med J* 1986; 293: 666.
- ⁵⁸ Feldman M, Walker P, Green JL, Weingarden K. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1370-9.
- ⁵⁹ Walker P, Luther J, Samloff M, Feldman M. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 323-30.
- ⁶⁰ Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988; 108: 865-79.
- ⁶¹ Levi L. Society, brain and gut – a psychological approach to dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (suppl 128): 120-7.
- ⁶² Medische staf Intermed. Maagklachten. Utrecht: Spectrum, 1984.
- ⁶³ Anoniem. Reader's Digest. Medisch handboek. Amsterdam: Reader's Digest, 1983.
- ⁶⁴ Diagram Group. Gezond Lijfboek. Utrecht: Spectrum, 1982.
- ⁶⁵ Smith T. Medisch gezondheidsboek voor het hele gezin. Ede: Zomer en Keunig, 1982.
- ⁶⁶ Nauta R. Medische adviezen van radiodokter Rink Nauta. Amsterdam: De Driehoek, 1985.
- ⁶⁷ Mater M, De Vaal L. 100 Vragen over zelfmedicatie. Utrecht: Spectrum, 1988.
- ⁶⁸ Reijnders L, Vulto A, Buurman H, et al. Geneesmiddelen in Nederland. Amsterdam: Van Gennep, 1989.
- ⁶⁹ Kleveland PM, Larsen S, Sandvik L, et al. The effect of cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 19-24.
- ⁷⁰ Kelbaek H, Linde J, Eriksen J, et al. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985; 217: 281-7.
- ⁷¹ Lance P, Wastell C, Schiller KF. A controlled trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 414-8.
- ⁷² Loffeld RJLF. Nieuwe inzichten in de pathogenese en behandeling van het ulcus duodeni. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 2170-2.
- ⁷³ Rokkas T, Pursey C, Uzoehina E, et al. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1149-52.
- ⁷⁴ Johnsen R, Bernersen B, Straume B, et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med J* 1991; 302: 749-52. ■

Hypoglykemie door orale antidiabetica

Vervolg van pag. 577.

- ¹⁰ Ellenberg M, Rifkin H. Diabetes mellitus. Management of acute hypoglycaemia. 3rd ed. Plaats: Medical Examination Publishing Co., 1983: 1000-1.
- ¹¹ Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985: 428-9.
- ¹² Ensink JW, Williams RH. Disorders causing hypoglycemia. In: Williams RH, ed. Textbook of endocrinology. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1981: 844-75.
- ¹³ Pothoff G, Siebert K, Bach I, et al. Hypoglykämischer Schock – Risiko der Sulfonylharnstofftherapie. *Akt Endokr Stoffw* 1989; 10: 218-23.
- ¹⁴ Mulder JD. Diabetische ontregeling. Hypoglycaemie versus hyperglycaemie. In: Bolk JH, red. Acute interne geneeskunde voor de huisarts. Boerhaavekursus. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1990: 165-76. ■