

Maagklachten bij de huisarts, is er wel nieuws?

Kanttekeningen bij drie richtlijnen

ME NUMANS, NT LEWIN-VAN DEN BROEK, JWM MURIS

Inleiding

De introductie van vier nieuwe protonpompremmers en discussie over de rol van *Helicobacter pylori* bij maagklachten waren de afgelopen jaren goed voor veel publiciteit en nascholingen. De omzet van maagzuurremmende geneesmiddelen is sinds de introductie van de H₂-receptorantagonisten aan het eind van de jaren zeventig aanhoudend gegroeid, zonder dat er direct aanleiding is te denken dat maagklachten of maagzweren veel vaker zijn gaan voorkomen. Zowel naar aanleiding van de budgettaire problemen bij grootschalig gebruik van maagzuurremmende middelen, als naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, zijn recent in vrij korte tijd nieuwe (Europese) richtlijnen, adviezen en aanvullingen op richtlijnen verschenen. Ook de NHG-standaard maagklachten ondergaat binnenkort haar tweede herziening en zal dan gaan aansluiten bij een door het CBO en het NHG geïnitieerde Landelijke Transmurale Afspraak maagklachten. Een en ander is reden om enkele punten uit diagnostiek en therapie bij maagklachten aan de hand van recent onderzoek nader te beschouwen:

- de rol van *H. pylori* bij aandoeningen in de maag;
- het meer invasieve onderzoek, in de vorm van gastroscopie of een maagfoto;
- de typisch huisartsgeneeskundige benadering van diagnostiek en therapie, op het moment dat nog geen invasief aanvullend onderzoek heeft plaatsgevonden.

Tot slot geven we enkele suggesties voor de actualisering van de richtlijnen.

Diagnostiek van *H. pylori*

In september 2000 verscheen de Europese richtlijn voor behandeling van *H. pylori* in de eerste lijn, opgesteld op initiatief van de European Primary Care Society of Gastroenterology (ESPCG), een onafhankelijk gezelschap van Euro-

Samenvatting

ME Numans, NT Lewin-van den Broek, JWM Muris. Maagklachten bij de huisarts, is er wel nieuws? Kanttekeningen bij drie richtlijnen. Huisarts Wet 2001;44(9):385-9.

Het verschijnen van enkele richtlijnen vormt de aanleiding het maagklachtenbeleid in de eerste lijn op een drietal punten van commentaar te voorzien.

1. Omtrent *H. pylori* blijven de meningen verdeeld. De enige goede indicatie voor eradicatie van *H. pylori* in de huisartsenpraktijk is een aangetoond peptisch ulcus. Naar uitbreiding van de indicaties moet meer onderzoek worden gedaan.
2. Bij de keuze voor een medicament om de behandeling vóór gastroscopie mee te starten, lijkt de theorie ingehaald door de praktijk: relatief snel wordt in de eerste lijn gebruikgemaakt van protonpompremmers. Hoewel deze zeker het meest effectief zijn, heeft het gebruik ervan na toepassing van lichtere middelen voordelen.
3. Gastroscopie wordt door huisartsen aangevraagd bij alarmsymptomen of als de behandeling bij laagrisicopatiënten faalt. Een gastroscopieaanvraag is vooral zinvol bij alarmsymptomen; bij therapiefalen levert gastroscopie relatief weinig op. Een maagfoto geeft vooral vaak aanleiding toch ook nog een gastroscopie aan te vragen en kan daarom beter achterwege worden gelaten.

Conclusie: bij maagklachten is het onderscheid tussen functionele klachten en objectieve pathologie het belangrijkste. Daarvoor zijn een goede anamnese en voldoende consulttijd nodig. Dat moet ertoe leiden dat peptisch ulcuslijden tijdig wordt onderkend en behandeld met *H. pylori*-eradicatie, dat uitsluitend mensen met gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) behandeld worden met protonpompremmers en gastroscopie vooral bij alarmsymptomen wordt aangevraagd. Een terughoudend 'step-up'-beleid met betrekking tot de medicatie is daarvoor nog steeds een goed uitgangspunt.

pese huisartsen met meer dan gemiddelde expertise in de gastro-enterologie.¹ In die richtlijn wordt de huidige stand van zaken rond *H. pylori* in een voor de huisarts bruikbare vorm gepresenteerd. Men adviseert, afhankelijk van de prevalentie van infectie met *H. pylori* en van peptische ulcera in de populatie waarin wordt gewerkt, bij ulcusklachten over te gaan tot diagnostiek naar *H. pylori* door middel van serologie of een ademtest en vervolgens aangetoonde infecties te behandelen. Hoe verhoudt de ESPCG-richtlijn zich tot de huidige NHG-standaard maagklachten? Het in de huidige NHG-standaard maagklachten weergegeven beleid wordt internationaal wel het 'treat & endoscope'-beleid genoemd en is niet 'H. pylori-gestuurd' zoals het ESPCG-advies.^{2,3} Er wordt bij afwezigheid van alarmsymptomen – die immers een indicatie vormen voor directe gastroscopie – gestart met empirische behandeling, gebaseerd op de werkhypothese van de huisarts. Na aanvankelijke kritiek werd in de herziene versie van eind 1996 een duidelijker beleid ten aanzien van *H. pylori* geformuleerd: 'Bij de diagnose ulcusklachten is thans gerichte diagnostiek en behandeling van *H. pylori* infectie geïndiceerd. De hiervan te verwachten vermindering van de noodzaak voor onderhoudsbehandelingen leidt tot nieuwe richtlijnen voor het staken van langdurig gebruik van zuurremmers.'³ Als uitgangspunt voor behandeling van een *H. pylori*-infectie geldt in de NHG-standaard dat met zekerheid een actief ulcus duodeni moet zijn aangetoond. Het bewijzen van de *H. pylori*-infectie zelf is daarbij niet meer noodzakelijk omdat vrijwel alle ulcera in het duodenum hierdoor worden veroorzaakt. *H. pylori* moet ook worden behandeld als bij een ulcus ventriculi of een ernstig erosieve gastritis of bulbitis een infectie met deze bacterie is aangetoond. De praktische consequentie van de richtlijn in de NHG-standaard is dat bij nieuwe patiënten een gastroscopie moet zijn gedaan voordat tot behandeling van *H. pylori* kan worden overgegaan. Bovendien wordt letterlijk 'het gebruik van serologische- en ademtesten op de

aanwezigheid van *H. pylori* afgeraden omdat endoscopisch onderzoek noodzakelijk is voor het aantonen van het ulcus' en wordt 'blind behandelen van *H. pylori* afgeraden tenzij al eerder een ulcus duodeni aangetoond is waarbij *H. pylori* niet werd behandeld'. Ten aanzien van patiënten die langdurig zuurremmers gebruiken, wordt opgemerkt dat 'een zorgvuldige beoordeling of *H. pylori* bij deze patiënten behandeld moet worden eventueel verdere zuurremming overbodig kan maken'. In dat geval wordt dus gesuggereerd bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met zuurremmers krijgen, de reden van die onderhoudsbehandeling te achterhalen en na te gaan of er wellicht sprake is van een wel aangetoond, maar nog niet adequaat behandeld peptisch ulcus in het verleden.

Onderzoek van na 1996 heeft het tamelijk conservatieve beleid ten aanzien van *H. pylori* dat op basis van toenmalig wetenschappelijk bewijs in de NHG-standaard maagklachten is vastgelegd, tot nu toe niet weerlegd. Behandeling van *H. pylori* bij 'functionele dyspepsie' (maagklachten waarbij gastroscopie geen afwijkingen heeft aangetoond) is omstreden gebleven. Recent nog werden in belangrijke tijdschriften drie gerandomiseerde onderzoeken beschreven die tegenstrijdige resultaten opleverden^{5,6,7}. Uit een recente systematische review over hetzelfde on-

derwerp bleek dat slechts één op de vijftien patiënten met *H. pylori*-positieve functionele dyspepsie na behandeling van de infectie klachtenvrij was.⁸ De behandeling van *H. pylori* bleek in een onderzoek bij ulcuspatiënten tot toename van refluxklachten te kunnen leiden⁹. De test-eigenschappen van vingerpriktests op *H. pylori* bleken ontoereikend,¹⁰ de opbrengst aan peptische ulcera onder met serologie geteste *H. pylori*-positieve huisartspatiënten met maagklachten bleek teleurstellend laag.¹¹ Belangrijke klinische winst bleek echter te kunnen worden geboekt bij zorgvuldige evaluatie van gebruikers van (intermitterende) onderhoudsbehandeling met zuurremmers in de huisartspraktijk: adequate *H. pylori*-behandeling van personen met een peptisch ulcus in het verleden zou kunnen leiden tot een reductie van circa 6% van het volume in het gebruik van zuurremmende medicatie in een huisartspraktijk.¹² Nader onderzoek naar andere subgroepen die baat zouden kunnen hebben bij snelle eradication van *H. pylori* in de huisartspraktijk is nog niet gedaan of nog niet afgerond. Hierbij valt te denken aan vroege diagnostiek bij personen met typische ulcusklachten of preventie dan wel gerichte behandeling van *H. pylori*-infectie bij kinderen.¹³

De ESPCG-richtlijn voor beleid bij *H. pylori* heeft dezelfde basis als de richtlijn

voor behandeling van *H. pylori* in de NHG-standaard maagklachten, maar gaat in de uitwerking verder (tabel). De suggestie om bij subgroepen *test & treat* (eerst testen op *H. pylori* en daarna, indien aangetoond, eradication) of *test & endoscope* (alleen endoscopie bij *H. pylori*-positieve patiënten) beleid toe te passen, lijkt vooral zinvol in delen van Europa waar de prevalentie van peptische ulcera relatief hoog is. Hoewel de Gezondheidsraad in haar advies (november 2000) op basis van de literatuur een voorkeur voor *test & endoscope* uitspreekt, vindt in Nederland *test & treat*-, noch *test & endoscope*-beleid tot nu toe navolging omdat dan vanwege onze vrij lage *H. pylori*-prevalentie, een relatief grote groep *H. pylori*-positieven zonder peptisch ulcus ten onrechte zou worden behandeld. Deze patiënten hebben dan geen vermindering van hun klachten, ondervinden een onnodige blootstelling aan antibioticabehandeling en hebben een verhoogde kans op refluxklachten na behandeling. Het is niet uitgesloten dat in de toekomst de groep met een hoge kans op peptisch ulcus beter is te onderscheiden op grond van bijvoorbeeld een kenmerkende anamnese, waardoor in die groep wellicht *test & treat* wel verantwoord is. Daarvoor is op dit moment echter nog onvoldoende bewijs. De ESPCG-richtlijn en NHG-standaard adviseren beide om vooral prevalent peptisch ulcuslijden aan te pakken in de huis-

Tabel NHG-standaard 1996 versus ESPCG-*H. pylori*-richtlijnen

	NHG-standaard 1996	ESPCG- <i>H. pylori</i> -richtlijnen 1999
empirische behandeling	8 weken	n.v.t.
eerste recidiefklachten na empirische behandeling	gastroscopie bij ulcusklachten	gastroscopie of niet-invasieve <i>H. Pylori</i> -test
serologie op <i>H. pylori</i>	afraden	eventueel in plaats van gastroscopie
C13-ademtest op <i>H. pylori</i>	niet beschikbaar	aanbevolen niet-invasieve test
eradicationbehandeling	alleen bij aangetoond peptisch ulcus	bij aangetoond peptisch ulcus en na positieve uitslag van een niet-invasieve test
onderhoudsbehandeling bij peptisch ulcus in het verleden	indien in verleden aangetoond, dan eradication zonder diagnostiek	bij voorkeur test op <i>H. pylori</i> , eradication indien positief

ESPCG= European Primary Care Society of Gastroenterology

artspraktijk en met name te zoeken naar *H. pylori*-gerelateerde peptische ulcera in de voorgeschiedenis bij patiënten die zich melden voor een herhalingsrecept van willekeurig welke zuurremmer.

Invasieve diagnostiek

Het moment waarop aanvullend onderzoek moet worden aangevraagd is eveneens een punt van terugkerende discussie. De strijd om het nut van vrij toegankelijke gastroscopie voor de huisarts is wel gestreden, maar de indicatiestelling is nog niet helemaal rond.^{4,14,15} In 1994 publiceerde Bytzer de resultaten van zijn onderzoek naar het effect van empirische behandeling versus directe endoscopie.¹⁶ Meerderen hebben zich daarna ingespannen het door hem gevonden voordeel van directe gastroscopie bij alle patiënten met dyspepsie te weerleggen. De praktijk heeft de beperkte reikwijdte van de resultaten uit dit onderzoek echter wel duidelijk gemaakt. Veel patiënten zien op tegen gastroscopie en veel huisartsen vragen dit onderzoek liever niet aan. Met name de adviezen in de NHG-standaard over de momenten waarop gastroscopie noodzakelijk is worden omzeild; veel chronische gebruikers van zuurremming zijn nog nooit onderzocht. Theoretisch is te berekenen dat directe gastroscopie bij alle patiënten met dyspepsie de beperkte gevolgen van misclassificatie van in principe benigne aandoeningen in de maag en slokdarm niet wezenlijk corrigeert.¹⁷ Bij onderzoek in de eerste lijn in Nederland worden geen relevante verschillen in klachtenreductie en strategiefalen gevonden tussen directe gastroscopie en empirische behandeling.¹⁷ Bij inperking van de indicatie van gastroscopie tot patiënten met een hoge kans op peptische ulcera is het te verwachten dat winst is te behalen met directe gastroscopie, omdat vroege behandeling van *H. pylori*-gerelateerde ulcera klachten en de kans op een recidief aanzienlijk vermindert. In de praktijk vormt voorselectie van deze patiëntengroep echter nog een groot probleem. *H. pylori* test & treat blijkt vervolgens in een

populatie met een hoge ulcusprevalentie effectiever dan directe gastroscopie, zodat de dan gerealiseerde tijdswinst ook zonder gastroscopie kan worden gehaald.¹⁸ Het lijkt voor de toekomst dan ook met name belangrijk instrumenten te ontwikkelen die voorselectie voor gastroscopie bij alarmsymptomen ondersteunen.¹⁹ Hoewel incidenteel nog wordt gedebatteerd over voor- en nadelen van maagfoto's ten opzichte van gastroscopie, is het pleit in de internationale literatuur inmiddels wel beslecht in het voordeel van primaire gastroscopie louter vanwege de testeigenschappen. Als het erop aankomt relevante pathologie uit te sluiten, is een test met een hoge sensitiviteit gewenst en een maagfoto voldoet niet aan die eis.²⁰ Vanuit het perspectief van de huisartspraktijk ligt het ook meer voor de hand eerst te kijken of niet-invasieve diagnostiek (zoals serologie of een ademtest) in aanmerking komt, of dat met empirische behandeling kan worden volstaan.

Empirische behandeling

Niet alleen in Nederland wordt veel gediscussieerd over de keuze van het medicament waarmee maagklachten moeten worden behandeld, als nog geen definitieve diagnose bekend is. In de NHG-standaard wordt gekozen voor de strategie die internationaal bekend is als de step-up-benadering: ga bij de verheldering van de hulpvraag na of, en zo ja welk zelfhulpmedicament al is gebruikt en sluit daarbij aan met het voorschrijven van antacida, prokinetica of H₂-receptorantagonisten. Afhankelijk van de verkregen symptoomreductie wordt overgeschakeld naar sterkere medicatie. Het gebruik van protonpompremmers zonder gastroscopie-uitslag is in de standaard echter uitsluitend voorbehouden aan de groep patiënten met refluxklachten, als onvoldoende reactie wordt verkregen op H₂-receptorantagonisten in normale dosis. Niemand hoort volgens de standaard langer dan acht weken aaneengesloten empirisch te worden behandeld. Omdat bij refluxklachten in totaal twee episodes van acht weken mag

worden behandeld zonder gastroscopie, zouden protonpompremmers dus nooit langer dan vier maanden aaneengesloten gebruikt moeten kunnen worden zonder diagnostiek. Bij onderzoek onder langdurig gebruikers blijkt echter een derde tot de helft van de patiënten niet aanvullend te zijn onderzocht.¹² Naast het te vroeg en te langdurig voorschrijven van sterke zuurremmende medicatie, blijkt aldus het niet (tijdig) aanvragen van aanvullend onderzoek een veel voorkomende vorm van 'niet houden aan de richtlijn'.

Er wordt nogal eens beweerd dat het beter is direct protonpompremmers voor te schrijven, en bij positieve reactie te proberen de dosis op termijn te verlagen: de zogenaamde 'step-down'-benadering. Daarvoor worden veelal argumenten uit in de tweede lijn verkregen onderzoeksresultaten aangevoerd.²¹ Hoewel het vaststaat dat 'echte' refluxklachten uiteindelijk het best reageren op behandeling met protonpompremmers,²² is daarmee niet het bewijs geleverd dat bij iedere patiënt met dyspepsie meteen de sterkste behandeling moet worden ingezet. Personen met refluxziekte reageren goed op behandeling met een middel tegen maagzuur. Het placebo-effect is ook in dit geval echter dusdanig hoog dat de diagnose refluxziekte bij vermindering van klachten niet vaststaat. Ook kortdurende indigestie en 'maagzuur' waarvoor wel eenvoudige maagtabletten worden gebruikt, reageren goed op sterke zuurremming. Het *self-limiting* karakter van veel maagklachten wordt door directe behandeling met sterke en curatief bedoelde medicatie miskend. Typische refluxklachten op basis van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) gaan niet vanzelf over, maar dat blijkt doorgaans pas in de loop van de tijd. Het is goed huisartsgeneeskundig gebruik bij niet-spoedeisende klachten de tijd als hulpmiddel te gebruiken om tot een goede diagnose te komen. Als door behandeling van refluxklachten met H₂-receptorantagonisten na enige tijd geen goed resultaat wordt verkregen, kan wellicht met protonpompremmers een gastroscopie worden voorkomen.²³

In Utrecht werd vorig jaar het SCOoPE-onderzoek (Standaardbehandeling Cisapride, Omeprazol of Primaire Endoscopie) afgesloten. Hierin werd het 'standaard'-beleid vergeleken met een drietal alternatieven. Er werd geen grotere effectiviteit gevonden van empirische behandeling met omeprazol of prokinetica (beide voorgeschreven aan iedereen, ongeacht de aard van het klachtenpatroon) in vergelijking met de symptoomgestuurde step-up-strategie met H₂-receptorantagonisten of prokinetica uit de NHG-standaard.¹⁶ Bij nadere bestudering van de subgroepen bleken ulcusklachten direct en refluxklachten na enige tijd iets beter te reageren op omeprazol, terwijl specifieke klachten het relatief beter deden op prokinetica. Er zijn op dit moment onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een voorzichtig step-up-beleid zoals in de NHG-standaard en in andere richtlijnen wordt beschreven te verlaten voor directe behandeling met protonpompremmers. Ander recent onderzoek maakt het aannemelijk dat in de huisartspraktijk meer winst is te behalen met zorgvuldige hulpvraagverheldering, adequate informatieoverdracht en aandacht voor een goede anamnese.²⁴ Wellicht is de toename van het gebruik van zuurremmers, naast hun onbetwiste effectiviteit, deels te verklaren door de toegenomen werkdruk in de eerste lijn met tijdsgebrek tot gevolg. Een verdere zoektocht naar adequate onderbouwing van medicatiekeuzes is gewenst.²⁵

De richtlijnen

Het huidige beleid bij maagklachten in de huisartspraktijk heeft enige bijstelling en aanscherping op nuances nodig. Het voornaamste doel van die aanpassingen zou zijn, dat de juiste behandelingen terecht komen bij de patiënten die die behandeling nodig hebben. Het gaat er daarbij om dat *H. pylori* gerelateerde peptische ulcera tijdig worden onderkend en dat in de eerste lijn die groep in een vroeg stadium wordt behandeld met *H. pylori*-eradicatie. Verder zou bijstelling van de

De kern

- *H. pylori* wordt alleen behandeld bij een aangetoond peptisch ulcus.
- Direct starten met protonpompremmers heeft geen voordelen boven 'step-up' empirische behandeling op basis van het klachtenpatroon.
- Hardnekkige refluxklachten worden uiteindelijk het best behandeld met protonpompremmers.
- Gastroscoopie is vooral zinvol bij alarmsymptomen. Ruime toepassing van niet-invasieve diagnostiek naar *H. pylori* wordt afgeraden.

richtlijnen ertoe moeten leiden dat uitsluitend mensen met GORZ langdurig behandeld worden met protonpompremmers. Daarmee wordt de 'instroom' in de groep van langdurige gebruikers van zuurremmers wellicht beperkt. Ten slotte zouden de richtlijnen het nog duidelijker en wellicht acceptabeler moeten maken dat gastroscoopie met name bij alarmsymptomen wordt aangevraagd. Dat zou wellicht leiden tot een hogere diagnostische opbrengst en daarmee minder neiging tot het omzeilen van gastroscoopie.

Auteurs

Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Universitair Medisch Centrum, Postbus 85060, 3508 AB Utrecht:

dr. M.E. Numans, huisarts en dr. N.T. Lewin-van den Broek, huisarts in opleiding;

dr. J.W.M. Muris, huisarts, Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde Universiteit Maastricht.

Correspondentie: dr. M.E. Numans, e-mail: m.e.numans@med.uu.nl

Literatuur

1. Rubin GP, Meineche-Schmidt V, Roberts AP, Childs SM, De Wit NJ. The management of *Helicobacter pylori* infection in primary care. Guidelines from the ESPCG. Eur J Gen Pract 1999;5:98-104.
2. Farmacotherapeutisch Kompas 2000 Hst VI-A, blz. 415-20.
3. Numans ME, De Wit NJ, Geerdes RHM, Muris JWM, Starmans R, Postema PH, et al. NHG-Standaard maagklachten (eerste revisie). Huisarts Wet 1996;39(12):565-77.
4. Froehlich F, Bochud M, Gonvers J-J, Dubois RW, Vader J-P, Wietlisbach V, Burnand B. Appropriateness of Gastroscopy: Dyspepsia. Endoscopy 1999;31(8):579-595.
5. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1869-74.
6. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, Talley NJ, Van Zanten SV, Labenz J, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. N Engl J Med 1998;339:1875-81.
7. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow-up. Br Med J 1999;318:833-7.
8. Moayeddi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Br Med J 2000;321:659-64.
9. Labenz J, Blum AL, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7.
10. Quartero AO, Numans ME, De Melker RA, De Wit NJ. In-practice evaluation of whole-blood *Helicobacter pylori* test: its usefulness in detecting peptic ulcer disease. Br J Gen Pract 2000; 50(450):13-6.
11. Lewin-van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, De Wit NJ, Smout AJPM, Verheij TJM. Validation and value of an enzyme-linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* in primary care. Scand J Gastroenterol 1999;34: 391-5.
12. De Wit NJ, Quartero AO, Numans ME. *Helicobacter pylori* treatment instead of maintenance therapy for peptic ulcer disease. The effectiveness of a case-finding strategy in general practice. Aliment Pharm Ther 1999;13(10): 1317-22.
13. Weijnen CF, Numans ME, De Wit NJ, Smout AJPM, Moons KGM, Verheij TJM, Hoes AW. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care; cross sectional study. Br Med J 2001; 323:71-5.
14. Numans ME, De Melker RA. Gastroscoopie op

- verzoek van de huisarts, resultaten van de eerste analyses. *Huisarts Wet* 1990;33(5):174-8.
15. De Wit NJ, Numans ME, Van der Graaf Y, De Melker RA. Upper gastrointestinal endoscopy initiated by the family physician; an evaluation of an open access service in the Netherlands. *Gastroenterology* 1999;116: Abstract G0449.
 16. Bytzer P, Moller Hansen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in the management of dyspepsia. *Lancet* 1994;343:811-6.
 17. Lewin-van den Broek NT. Diagnostic and Therapeutic Strategies for dyspepsia in primary care. Thesis Utrecht, 1999.
 18. 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.
 19. Numans ME, Van der Graaf Y, De Wit NJ, De Melker RA. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastro-oesophageal malignancy. *Scan J Gastroenterol* 2001;36(4):437-43.
 20. Diagnostisch Kompas 1999/2000:785-6;915-6.
 21. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastrooesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;11:497-503.
 22. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis P, 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 Database Syst Rev* 2000;(2): CD002095.
 23. Laheij RJF, Severens JL, Van de Lisdonk EH, Verbeek ALM, Jansen JBMJ. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1249-56.
 24. Quartero AO, Post MWM, Numans ME, De Melker RA, De Wit NJ. 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.
 25. Meineche-Schmidt V, Christensen E. Which dyspepsia patients will benefit from omeprazole treatment? Analysis of a Danish multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2777-83.