

Zuurremmers: hoog inzetten, of juist laag?

Het DIAMOND-onderzoek naar effectiviteit en kosten van de step-up- en de step-downbenadering bij maagklachten in de eerste lijn

Corine van Marrewijk, Suhreta Mujakovic, Gerdine Fransen, Mattijs Numans, Niek de Wit, Jean Muris, Martijn van Oijen, Jan Jansen, Diederik Grobbee, André Knottnerus, Robert Laheij

Inleiding

De optimale behandeling van maagklachten, in de internationale literatuur 'dyspepsie' genoemd, blijft een uitdaging. Maagklachten verlagen de kwaliteit van leven van de patiënt, hebben grote maatschappelijke kosten en leiden tot een aanzienlijke werkdruk voor huisartsen.^{1,2} De wetenschappelijke onderbouwing voor de beste initiële behandelingsmethode is beperkt.^{3,4} De meeste onderzoeken tot nu toe vergeleken slechts de effectiviteit van medicijnen, werden vooral uitgevoerd in de tweede lijn bij patiënten met aanhoudende klachten of werden gefinancierd door de farmaceutische industrie. Er zijn verschillende meta-analyses en overzichtsartikelen verschenen over de beste behandeling voor

patiënten met dyspeptische klachten,⁵⁻⁹ maar slechts enkele van de daarin opgenomen onderzoeken – meestal van matige kwaliteit – evalueren de optimale initiële behandeling.⁵ De reviewers concludeerden dat de kennis over de meest kosteneffectieve strategie voor niet nader onderzochte maagklachten tekortschiet. De richtlijnen voor de behandeling zijn daardoor inconsistent.

In tegenstelling tot verschillende internationale richtlijnen adviseren de Nederlandse richtlijnen^{10,11} alle patiënten met nieuw ontstane maagklachten empirisch te behandelen met antacida of H₂-receptorantagonisten, en protonpompremmers te reserveren voor patiënten met aanhoudende refluxklachten. Voor alle andere patiënten met aanhoudende klachten adviseren zij een 'test-en-

Samenvatting

Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, De Wit NJ, Muris JW, Van Oijen MG, Jansen JB, Grobbee DE, Knottnerus JA, Laheij RJ. Zuurremmers: hoog inzetten, of juist laag? Het DIAMOND-onderzoek naar effectiviteit en kosten van de step-up- en de step-downbenadering bij maagklachten in de eerste lijn. *Huisarts Wet* 2009;52(8):374-81.

Doel Er zijn weliswaar consensusrichtlijnen over de behandeling van 'maagklachten' in de eerste lijn, maar de meest kosteneffectieve strategie moet nog worden bepaald. In het DIAMOND-onderzoek zijn de effectiviteit en de kosten van een step-upbenadering vergeleken met die van een step-downbenadering in de initiële behandeling van patiënten met een nieuwe episode 'maagklachten'.

Methode Patiënten van 18 jaar en ouder die met nieuw ontstane maagklachten bij de huisarts kwamen, kregen willekeurig een stapsgewijze behandeling met achtereenvolgens een antacidum, een H₂-receptorantagonist en een protonpompremmer (step-up), óf dezelfde geneesmiddelen in omgekeerde volgorde (step-down). Elke stap in dit dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek duurde vier weken. Een volgende stap werd alleen genomen als de klachten aanhielden of binnen vier weken terugkwamen. De primaire uitkomsten – symptoomverlichting en kosteneffectiviteit na zes maanden – zijn geanalyseerd op basis van 'intention-to-treat'.

Resultaten Tussen oktober 2003 en januari 2006 wezen wij 664 patiënten gerandomiseerd toe aan de step-upbehandeling (n = 341) of de step-downbehandeling (n = 323). Op korte termijn (binnen een maand) had de step-downbehandeling meer effect, maar na zes maanden waren beide benaderingen even

succesvol: de step-upbehandeling bij 238 (72%) patiënten, de step-downbehandeling bij 219 (70%) patiënten (oddsratio 0,92; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,7-1,3). In de step-upgroep waren in die zes maanden echter minder medische kosten – vooral medicijnkosten – gemaakt dan in de step-downgroep (€ 228 tegen € 245; $p = 0,0008$).

Conclusie De step-upbehandeling is bij patiënten met nieuw ontstane maagklachten na zes maanden even effectief als de step-downbehandeling, maar kost minder.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: drs. C.J. van Marrewijk, epidemioloog; drs. M.G.H. van Oijen, epidemioloog; prof.dr. J.B.M.J. Jansen, MDL-arts; dr. R.J.F. Laheij, epidemioloog. Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Utrecht: dr. S. Mujakovic, gezondheidswetenschapper; dr. M.E. Numans, huisarts; dr. N.J. de Wit, huisarts; prof.dr. D.E. Grobbee, klinisch epidemioloog. School for Public Health and Primary Care (CAPHRI), Maastricht: dr. G.A.J. Fransen, gezondheidswetenschapper; dr. J.W.M. Muris, huisarts; prof.dr. J.A. Knottnerus, klinisch epidemioloog. Correspondentie: c.vanmarrewijk@antrg.umcn.nl
Mogelijke belangenversterving: niets aangegeven.

Dit artikel werd eerder gepubliceerd als: Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, De Wit NJ, Muris JW, Van Oijen MG, Jansen JB, Grobbee DE, Knottnerus JA, Laheij RJ. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:215-25. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ Maagklachten komen veel voor, leiden tot aanzienlijke werkdruk bij huisartsen en zijn een grote kostenpost in de gezondheidszorg.
- ▶ Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO adviseren in hun richtlijnen een step-upbenadering bij maagklachten, maar veel huisartsen volgen in de praktijk de step-downbenadering en beginnen met een protonpompremmer.
- ▶ Welk van beide benaderingen uiteindelijk het effectiefst en goedkoopst is, is onduidelijk.

Wat is nieuw?

- ▶ De step-up- en de step-downbenadering zijn na zes maanden even effectief bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde maagklachten.
- ▶ De step-downbenadering (beginnen met een protonpompremmer) geeft alleen op korte termijn (binnen een maand) een beter behandelresultaat.
- ▶ De step-upbenadering bereikt uiteindelijk (na zes maanden) eenzelfde resultaat, tegen gemiddeld minder kosten.

behandelingsstrategie' gericht op *Helicobacter pylori*.¹¹ Endoscopie is alleen geïndiceerd voor patiënten met alarmsymptomen zoals dysfagie, onbedoeld gewichtsverlies, anemie en hematemese. In de praktijk starten huisartsen desalniettemin steeds vaker direct al met protonpompremmers vanwege de veronderstelde snellere klinische effectiviteit en de daaraan gekoppelde kosteneffectiviteit.⁵ Om meer inzicht te krijgen in de beste initiële behandeling van maagklachten in de eerstelijnszorg hebben wij in een dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek de step-up- vergeleken met de step-downbehandeling.

Methode

Tussen oktober 2003 en januari 2006 heeft een representatieve groep van 312 Nederlandse huisartsen¹² uit de universitaire netwerken rond Nijmegen, Maastricht en Utrecht meegewerkt aan het DIAMOND-onderzoek (Dutch study on Initial Management Of Newly diagnosed Dyspepsia). Wij vatten hier de methodologische aspecten van het onderzoek kort samen; de details zijn elders beschreven.^{12,13} Het onderzoeksprotocol is uitgevoerd met goedkeuring van de medisch-ethische commissies van de betrokken universitaire ziekenhuizen. Alle deelnemers hebben een toestemmingsformulier ondertekend. Het onderzoek is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov (NCT00247715).

Onderzoekspopulatie

Patiënten van 18 jaar en ouder die bij de huisarts kwamen met een nieuwe episode van maagklachten kwamen in aanmerking voor het onderzoek als ze in het voorafgaande jaar géén endoscopie hadden gehad en in de voorgaande drie maanden géén voorgeschreven maagzuurremmers hadden gebruikt. Patiënten met alarmsympto-

men (dysfagie, onbedoeld gewichtsverlies, anemie, hematemese), zwangerschap of onvoldoende kennis van de Nederlandse taal werden uitgesloten van deelname. Als definitie van 'maagklachten' gebruikten wij: pijn of ongemak in de bovenbuik (epigastrium) die door de arts werd toegeschreven aan het bovenste maag-darmkanaal, en die mogelijk gepaard ging met oprispingen, zuurbranden, misselijkheid of een opgeblazen gevoel.^{14,15}

Onderzoeksopzet

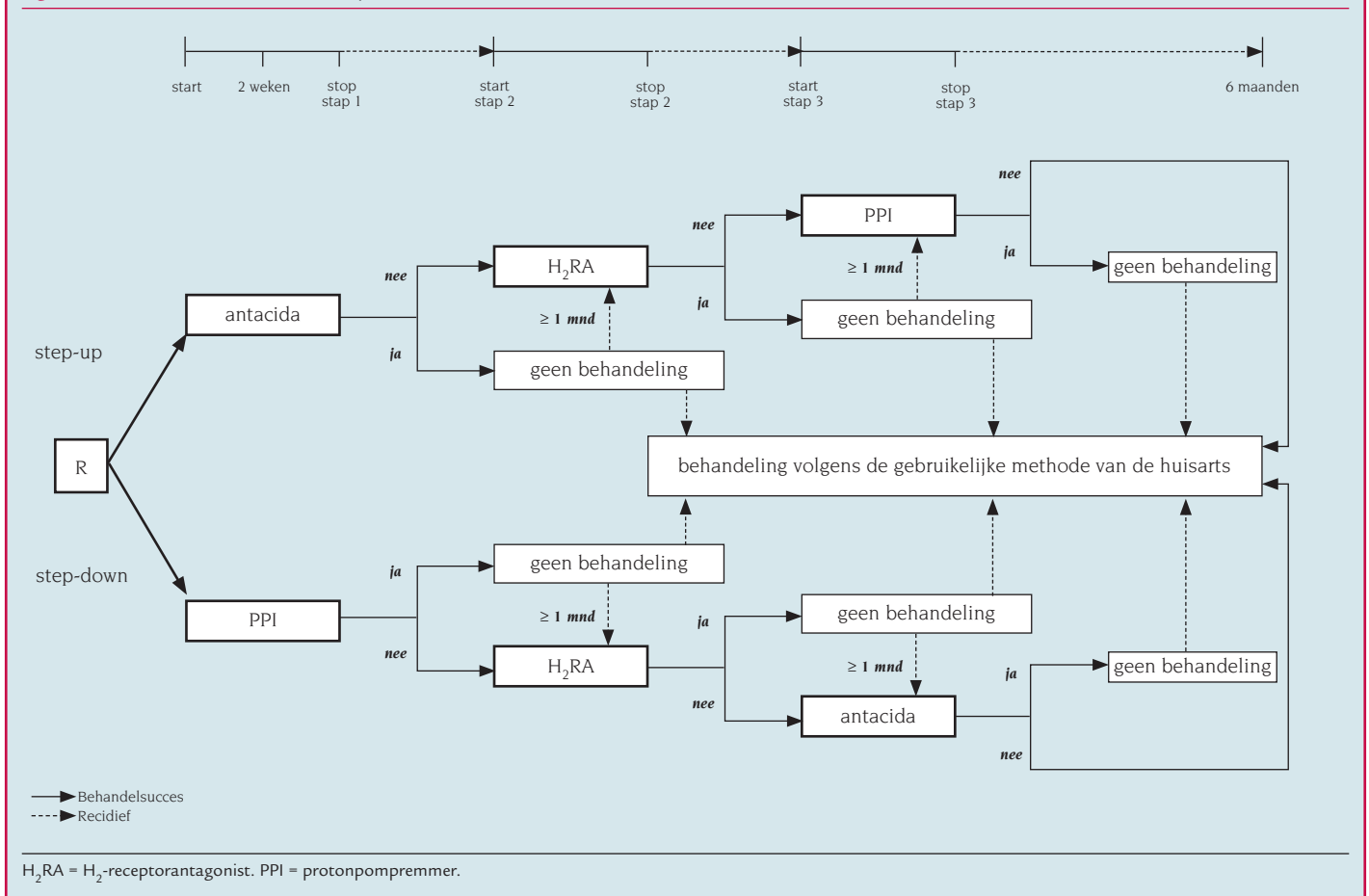
De huisartsen verrichtten de consulten op de gebruikelijke wijze en gaven zo nodig ook leefstijladviezen.¹⁰ Aanvullend kregen de patiënten informatie over het onderzoek. Patiënten die voor deelname in aanmerking kwamen, werden willekeurig toegewezen aan een step-up- of step-downbehandeling (figuur 1) door één van de identiek verpakte medicatiedoosjes te openen. Elk doosje bevatte reeds gerandomiseerde, afzonderlijk verpakte medicatiepakketjes voor elke behandelstap van vier weken. De patiënten, artsen en onderzoekers waren alle geblindeerd voor de toegewezen behandelingsstrategie tot zes maanden na randomisatie. De arts nam tijdens het inclusieconsult tevens bloed af, maakte een controleafspraak voor vier weken nadien en gaf aan de patiënt de medicatie van stap 1 mee plus een vragenlijst over symptomen en een over de kwaliteit van leven.¹⁶⁻¹⁸ Patiënten kregen de instructie deze vragenlijsten in te vullen vóór aanvang van de behandeling en de controleafspraak af te zeggen als ze na vier weken klachtenvrij waren – tenzij een controleafspraak gebruikelijk was bij de betreffende huisarts.

De patiënt ging alleen door naar de volgende behandelstap als de symptomen aanhielden of binnen vier weken na het beëindigen van een behandelstap terugkwamen. Kwamen de symptomen pas na meer dan vier weken terug, dan behandelde de huisarts zelf verder naar eigen inzicht. Patiënten mochten eerder doorgaan naar de volgende stap als hun symptomen verergerden of als er onaangename bijwerkingen optraden. De medicatiepakketjes bevatten, steeds voor een behandelstap van vier weken, een zuurneutraliserend of zuurremmend middel in toenemende (respectievelijk afnemende) potentie.⁵ De step-upgroep kreeg in stap 1 een antacidum viermaal daags (aluminiumoxide 200 mg/magnesiumhydroxide 400 mg), in stap 2 een H₂-receptorantagonist tweemaal daags (ranitidine 150 mg), en in stap 3 een protonpompremmer éénmaal daags (pantoprazol 40 mg). De step-downgroep kreeg dezelfde pakketjes, met de medicatie in omgekeerde volgorde. Om de behandelingsstrategie te blinderen was aan de antacidumbehandeling een placebo protonpompremmer eenmaal daags toegevoegd, en aan de protonpompremmer een placebo antacidum viermaal daags. Ongebruikte medicatie werd geretourneerd.

Gegevensverzameling

Vóór aanvang van de behandeling maten wij met behulp van een valide klachtenvragenlijst¹⁶ de aard en ernst van gastro-intestinale klachten zoals oprispingen, zuurbranden, pijn in de bovenbuik, misselijkheid en opgeblazen gevoel. De kwaliteit van leven maten wij met EQ-5D.^{17,18} Direct na inclusie kregen de deelnemers een

Figuur 1 Overzicht van de onderzoeksopzet



aanvullende vragenlijst toegestuurd met vragen over leeftijd, geslacht, etniciteit, leefstijl, werk en inkomen, medische geschiedenis en medicijngebruik. De follow-up duurde zes maanden. Twee weken na het begin van de behandeling, aan het einde van elke behandelingsstap en aan het eind van de follow-upperiode vroegen wij de deelnemers met behulp van vragenlijsten naar de mate van klachtenvermindering, aard en ernst van de gastro-intestinale klachten,¹⁶ kwaliteit van leven,^{17,18} leefstijl, werkverzuim en medicatiegebruik, en naar eventuele uitgaven aan vervoer en een aangepast dieet (de zogeheten patiëntuitgaven). Huisartsconsulten, bijwerkingen, diagnostiek en verwijzingen werden gerapporteerd op een patiëntgegevensformulier en achteraf gecontroleerd aan de hand van gegevens uit het huisartseninformatiesysteem. Het bloed van de deelnemers werd onderzocht op *Helicobacter pylori*; huisarts en patiënt kregen de uitslag van deze test pas na afloop van de follow-upperiode te horen.

Bij het berekenen van de kosten zijn wij uitgegaan van de Nederlandse richtlijnen voor (farmaco-)economische evaluaties in de gezondheidszorg. Daarbij zijn vanuit een zogeheten maatschappelijke perspectief zowel de direct medische kosten (medicatie, consulten, diagnostische tests en verwijzingen) als de niet-medische kosten (productiviteitsverlies voor betaalde en onbetaalde werkzaamheden, patiëntuitgaven) in aanmerking genomen. De methoden hebben wij elders in meer detail beschreven.¹³

De primaire uitkomstmaten waren de effectiviteit (gemeten als dichotome uitkomst: zijn uw klachten voldoende verminderd sinds de start van het onderzoek?)^{12,13} en de kosteneffectiviteit van de initiële behandeling na zes maanden. Wij namen het subjectieve oordeel van de patiënt over het behandelingsucces als maat omdat dit in de dagelijkse praktijk de basis is voor de keuze om de behandeling te stoppen. Secundaire uitkomstmaten waren veranderingen in ernst van de symptomen (somscore van de ernst van de bovenste gastro-intestinale klachten, variërend van 0 tot 72 zoals gemeten op twaalf subschalen) en kwaliteit van leven (de algemene subjectieve gezondheidstoestand van de patiënt zoals aangegeven op een visuele analoge schaal van 0 (slechtst denkbaar) tot 100 (best denkbaar)) tussen baseline en zes maanden.

Gegevensanalyse

De gegevensanalyse vond plaats op basis van intention to treat. Voor de onderlinge vergelijking van de behandelresultaten gebruikten wij de chikwadraattoets en de kaplan-meieranalyse, voor het vergelijken van de kosten gebruikten wij de mann-whitney-U-test. De kosteneffectiviteit bepaalden we op basis van een incrementele analyse tussen de beide benaderingen, met de step-upbenadering als referentie. Ook hebben we enkelzijdige sensitiviteitsanalyses uitgevoerd om het effect van verschillende kosten op de gemiddelde totale kosten per strategie te evalueren. Alle berekeningen

zijn gedaan met SAS (versie 8.2) en p-waarden van 0,05 of lager (tweezijdig getoetst) zijn aange-merkt als statistisch significant.

Resultaten

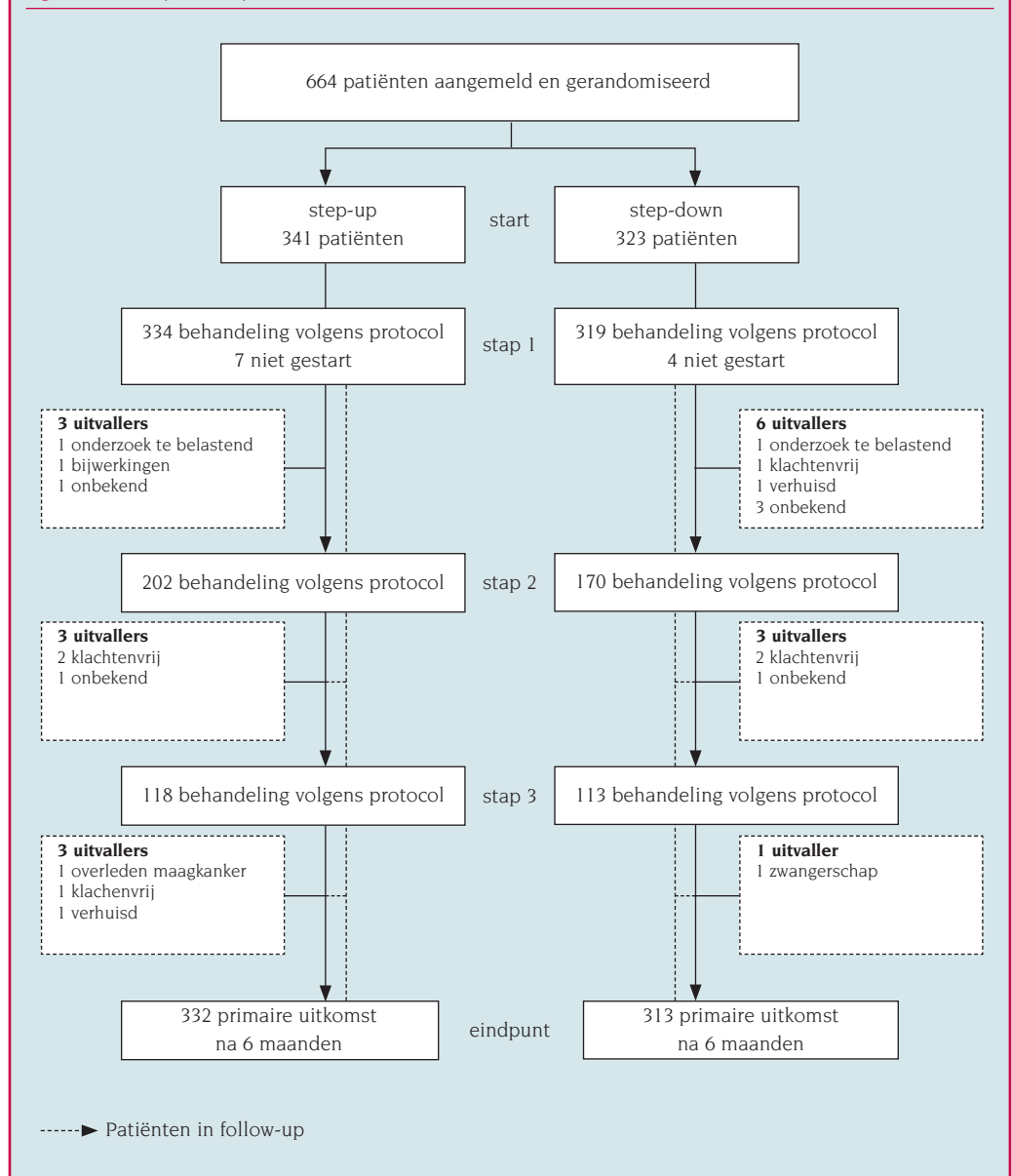
Van de 312 huisartsen die deelnamen, meldden er 150 (48%) in totaal 664 patiënten aan.¹² Het verloop van de patiënten door het onderzoek is weergegeven in *figuur 2*. De step-upgroep telde 341 patiënten, van wie wij er na zes maanden 332 (97%) konden evalueren. De step-downgroep telde 323 patiënten, van wie er uiteindelijk 313 (97%) evalueerbaar waren. In totaal zijn negentien patiënten (negen uit de step-upgroep en tien uit de step-downgroep) voortijdig uitgevalen. De patiëntkenmerken op het moment van inclusie zijn weergegeven in *tabel 1*, de gegevens na zes maanden follow-up in *tabel 2*. In de step-upgroep kregen 139 (41%) patiënten alleen de stap-1-onderzoeksmedicatie. Zeven patiënten in deze groep startten in het geheel niet met de medicatie. Vierentachtig (25%) patiënten kregen zowel stap 1 als stap 2 en 118 (35%) patiënten kregen alle drie de behandelstappen.

In de step-downgroep kregen 153 (47%) patiënten alleen stap 1, van wie er vier nooit gestart zijn.

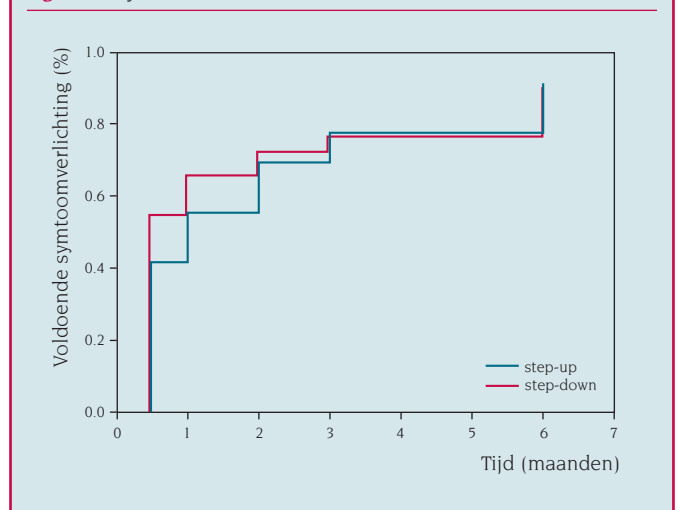
Zevenenvijftig (18%) patiënten kregen stap 1 en stap 2 en 113 (35%) patiënten kregen alle drie de behandelstappen.

In de step-upgroep meldden 94 (28%) patiënten één of meer bijwerkingen (zie *tabel 2*), in de step-downgroep 93 (29%) patiënten. Daarbij ging het om (andere) dyspeptische klachten (step-upgroep 59 patiënten, step-downgroep 66 patiënten), diarree (step-upgroep 24, step-downgroep 15), constipatie (step-upgroep 15, step-downgroep 12), winderigheid (step-upgroep 12, step-downgroep 8), vieze of droge smaak (step-upgroep 4, step-downgroep 20), hoofdpijn (step-upgroep 5, step-downgroep 10), en huiduitslag of jeuk (step-upgroep 6, step-downgroep 7). Bij één deelnemer in de step-upgroep, een 60-jarige vrouw zonder alarmsymptomen, werd na 47 dagen maagkanker gediagnosticeerd en palliatieve behandeling gestart (*figuur 2*). De step-upbehandeling was bij haar na twaalf dagen in stap 1 en zeven dagen in stap 2 zonder resultaat gebleven.

Figuur 2 Verloop van de patiënten door het onderzoek



Figuur 3 Tijd tot behandel succes



Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie

		Step-up		Step-down	
		n	%	n	%
N		341		323	
Geslacht	man	157	46	147	46
	vrouw	184	54	176	54
Leeftijd	< 40 jaar	120	35	108	33
	40-55 jaar	118	35	108	33
	≥ 55 jaar	103	30	107	33
Etniciteit	kaukasisch	317	93	306	95
Werk	betaald werk	196	63	173	59
Roken		96	30	79	26
Aantal rookeenheden per dag	0-9	22	25	20	26
	10- 19	38	43	30	39
	≥ 20	28	32	27	35
Alcoholgebruik		226	70	234	77
Aantal glazen per week	0-7	152	70	153	67
	8-14	43	20	56	24
	≥ 15	22	10	20	9
Hp-status	positief	124	38	107	34
Symptomen [§]	oprispingen	201	66	212	72
	zuurbranden	216	70	207	70
	pijn in de bovenbuik	215	74	204	75
	misselijkheid	118	38	134	46
	opgeblazen gevoel	215	70	208	71
Dominante klacht	dyspepsie	159	51	161	54
	dyspepsie en reflux gelijk	98	32	85	29
	reflux	54	17	51	17
Kwaliteit van leven	EQ-5D-score (SD)	0,76	(0,19)	0,79	(0,17)
	EQ-5D VAS (SD)	54	(25)	54	(25)

§ Ernst van de symptomen ≥ 2 op een schaal van 0 tot 6.

Hp = *Helicobacter pylori*. VAS = Visuele analoge schaal. SD = Standaarddeviatie.

Tabel 2 Resultaten per behandelingsstrategie na zes maanden follow-up

		Step-up		Step-down		p
		n	%	n	%	
N		341		323		
<i>Medische uitkomsten</i>						
Behandelsucces	ja	238	72	219	70	0,63
	nee	94	28	94	30	
naar Hp-status	negatief	142	71	142	70	0,88
	positief	89	73	72	69	0,54
Symptomen*	oprispingen	70	27	77	32	0,30
	zuurbranden	90	36	86	36	0,95
	pijn in de bovenbuik	54	22	60	25	0,38
	misselijkheid	39	15	40	16	0,74
	opgeblazen gevoel	93	36	92	38	0,75
Kwaliteit van leven (EQ-5D VAS) [§]	verslechterd	36	15	41	19	0,53
	onveranderd	44	19	35	16	
	verbeterd	155	66	144	65	
Bijwerkingen	stap 1 (n = 653)	70	21	65	20	0,85
	stap 2 (n = 372)	18	9	30	18	0,01
	stap 3 (n = 231)	21	18	20	18	0,98
<i>Directe medische consumptie</i>						
Voorgeschreven onderzoeksmedicatie	antacidum	341	100	113	35	< 0,0001
	H ₂ RA	202	59	170	53	0,09
	PPI	118	35	323	100	< 0,0001
Additionele behandeling	antacidum	54	16	59	18	0,40
	H ₂ RA	22	6	30	9	0,17
	PPI	98	29	93	29	0,99
	Hp-eradicatie	6	2	6	2	0,92
	prokinetica	10	3	6	2	0,37
	overig gastro-intestinaal	25	7	26	8	0,73

H₂RA = H₂-receptorantagonist, PPI = protonpompremmer, Hp = *Helicobacter pylori*.

* Ernst van de symptomen ≥ 2 op een schaal van 0 tot 6.

§ De EQ-5D VAS was analyseerbaar voor 235 respectievelijk 220 patiënten.

95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 0,7-1,3. Bij 80 (24%) step-uppatiënten en 78 (25%) step-downpatiënten was daarvoor slechts één behandelstap nodig geweest, bij 44 (13%) step-uppatiënten en 26 (8%) step-downpatiënten twee stappen en bij 24 (7%) step-uppatiënten en 20 (6%) step-downpatiënten alle drie de stappen. De overige 90 (27%) step-uppatiënten en 95 (30%) step-downpatiënten bij wie de symptomen na zes maanden voldoende verlicht waren, hadden gedurende de onderzoeksperiode een aanvullende – door de huisarts ingestelde – behandeling gekregen in de vorm van medicijnen, consulten, diagnostische tests of ziekenhuisopnames.¹³ Aan het einde van de onderzoeksperiode gebruikten in totaal 111 (17%) deelnemers nog protonpompremmers (58 in de step-upgroep, 53 in de step-downgroep; $p = 0,84$). Dit waren vaker patiënten bij wie de klachten na zes maanden niet of onvoldoende verminderd waren (51 (27%) van de 188 patiënten, tegenover 60 (13%) van de 457 patiënten met voldoende klachtenvermindering, $p < 0,0001$).

Tijdens de onderzoeksperiode kregen 12 patiënten eradicatortherapie voor *Helicobacter pylori* (tabel 2). Aan het eind van de follow-upperiode maakten wij de uitslag van de test op *H. pylori* bekend aan huisarts en patiënt. Daarop kregen nog eens minimaal 86 patiënten deze eradicatortherapie, waarmee het totaal behandelde patiënten uitkwam op 98, dat is 42% van de 231 patiënten die bij inclusie Hp-positief waren.

De step-downbenadering bracht op korte termijn vaker succes dan de step-upbenadering. Twee weken na inclusie meldden significant meer patiënten uit de step-downgroep (55%; 95%-BI 50-61%) een behandelsucces dan uit de step-upgroep (42%; 95%-BI 36-47%). Na een maand was het percentage succesvolle behandelingen gestegen tot 66% (95%-BI 61-71%) in de step-downgroep en tot 55% (95%-BI 50-61%) in de step-upgroep (zie ook *figuur 3*). Het aantal patiënten met recidiefklachten verschilde niet significant in beide groepen: 104 (34%) in de step-upgroep en 113 (40%) in de step-downgroep ($p = 0,15$). Ook de tijd tot het optreden van een recidief verschilde niet significant ($p = 0,16$).

De aard en de ernst van de symptomen waren bij aanvang van het onderzoek in beide behandelgroepen vergelijkbaar, op basis van 608 ingevulde vragenlijsten met een opgetelde score van gemiddeld 20,8 (SD 9,1) op een maximum van 72. Ruim driekwart (77%) van de deelnemers rap-

Na zes maanden meldden 238 (72%) patiënten in de step-upgroep en 219 (70%) patiënten in de step-downgroep dat de behandeling succesvol verlopen was (zie *tabel 2* en *figuur 3*; oddsratio (OR) 0,92;

delgroepen vergelijkbaar, op basis van 608 ingevulde vragenlijsten met een opgetelde score van gemiddeld 20,8 (SD 9,1) op een maximum van 72. Ruim driekwart (77%) van de deelnemers rap-

porteerde naast maagklachten ook refluxklachten; slechts 1% (8 patiënten) rapporteerde alleen refluxklachten. Gemeten over de gehele onderzoeksduur van zes maanden verbeterden de klachten zowel in de step-upgroep als in de step-downgroep met gemiddeld 10,3 punten (95%-BI 9-11; $p = 0,99$). De score op de honderdpunts VAS-schaal van EQ-5D verbeterde in die periode met respectievelijk 20 punten (95%-BI 16-24) in de step-upgroep en 19 punten (95%-BI 15-23) in de step-downgroep ($p = 0,70$).

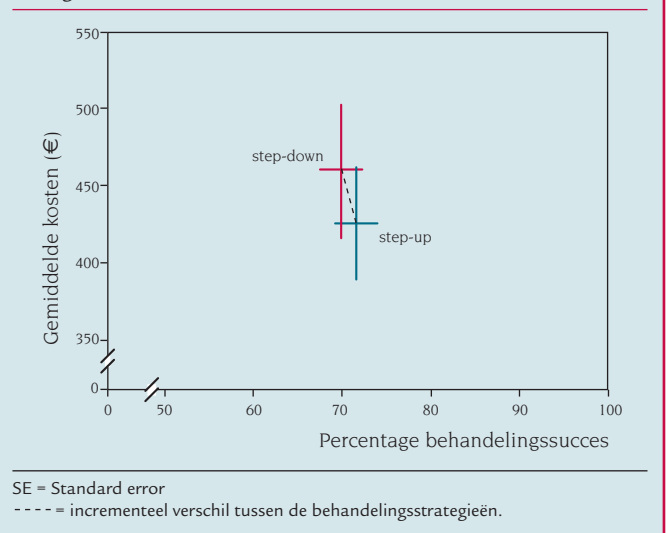
De medische consumptie verschilde tussen de beide benaderingen alleen waar het de zuurremmende medicatie betrof (tabel 2).¹³ Daardoor waren de direct medische kosten in de step-upgroep gemiddeld lager dan in de step-downgroep, zoals tabel 3 laat zien. Uit deze tabel blijkt ook dat de indirecte kosten (productiviteitsverlies en patiëntuitgaven) van dezelfde orde van grootte waren als de medische kosten en in beide benaderingen ongeveer even hoog uitvielen ($p = 0,56$). Al met al hadden patiënten in de step-upgroep significant minder kosten gemaakt dan patiënten in de step-downgroep (€ 426 versus € 460, $p = 0,02$). Doordat de kosten van de step-downbenadering hoger zijn bij een gelijk succespercentage, is de verhouding tussen kosten en effectiviteit gunstiger voor de step-upbenadering (figuur 4). Deze verhouding – de kosteneffectiviteit – is echter afhankelijk van de prijs van medicijnen voor maagklachten. Als wij de kostenberekening maken op basis van generieke preparaten in plaats van specialités, dan blijft het verschil in medicatiekosten weliswaar statistisch significant ($p = 0,003$), maar geldt dat niet voor de totale medische kosten ($p = 0,12$) en de totale kosten ($p = 0,90$).

Beschouwing

Idealiter zou een behandeling voor maagklachten zo snel en doeltreffend moeten zijn dat het middelengebruik tot een minimum kan worden beperkt. Voor de behandeling van nieuw optredende maagklachten in de eerstelijns zorg hebben wij aangetoond dat een step-upstrategie, beginnend met antacida, kosteneffectiever is dan een step-downstrategie die begint met protonpompremmers. Bij gelijke klinische effectiviteit (gemeten als behandelingspercentage na zes maanden, ernst van de symptomen en kwaliteit van leven) resulteert de step-upbenadering in iets lagere medische en totale kosten.

De totale kosten waren in dit onderzoek voornamelijk afhankelijk van de medicijnkosten. Zouden we voor de kostprijzen uitgaan van generieke zuurremmende medicatie en niet van specialités, dan zou het verschil in kosteneffectiviteit tussen beide behandelingsstrategieën nagenoeg verdwijnen (onder aanname dat een generieke protonpompremmer even effectief is als een merkpreparaat en de prijzen van antacida en H_2 -receptorantagonisten ongewijzigd blijven). In dat geval zou de voorkeur kunnen verschuiven naar initiële behandeling met generieke protonpompremmers, doordat met de step-downstrategie soms sneller resultaat wordt geboekt. Stapsgewijze behandelingsstrategieën zijn al eerder vergeleken, maar de resultaten komen niet volledig overeen met die van ons onderzoek.¹⁹⁻²³ In eerdere onderzoeken bleek beginnen met protonpompremmers vaak effectiever te zijn bij maagklach-

Figuur 4 Gemiddelde kosten en effectiviteit (SE) per behandelingsstrategie



ten.^{19-21,23-25} Verschillende onderzoekers menen – in tegenstelling tot wat wij gevonden hebben – dat protonpompremmers bij refluxklachten effectiever zijn dan bij maagklachten.²⁶ Deze tegenstrijdige resultaten zijn waarschijnlijk het gevolg van verschillen in de patiëntenpopulatie. Eerdere onderzoeken zijn meestal gebaseerd op patiënten met dominante refluxklachten, of op patiënten met dyspeptische klachten die voor endoscopie verwezen worden naar de tweede lijn. Dit sluit deelname uit van maagpatiënten die wél reageren op zuurremmende medicatie, en dat verklaart waarschijnlijk de conclusie dat protonpompremmers minder effectief zijn bij niet-refluxpatiënten. Onze onderzoekspopulatie is, door de minimale selectie, een meer realistische weergave van de patiëntenpopulatie met nieuwe maagklachten in de dagelijkse klinische huisartsenpraktijk. Onze bevindingen, bij patiënten die met een nieuwe episode maagklachten op het spreekuur van de huisarts komen, vullen daarom de bestaande literatuur goed aan.

Ons onderzoek laat, net zoals het CADET-HN-onderzoek,²⁷ zien dat zuurbranden een geïntegreerd onderdeel is van het complex van symptomen bij patiënten met niet nader onderzochte maagklachten in de eerste lijn, en dat deze klachten slechts bij een zeer klein deel (17%) van onze populatie overheersen. Daarnaast tonen onze resultaten opnieuw aan dat, zo er al een voor alle patiënten geldende, optimale strategie voor de behandeling van maagklachten mocht bestaan, het vinden van die strategie wordt bemoeilijkt door het ontbreken van een eenduidige definitie, door de heterogeniteit van de symptomen en door het grote aantal onderliggende oorzaken.^{8,28,29}

De sterke punten van ons onderzoek zijn het grote aantal patiënten, de gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeksopzet, de directe vergelijking van de step-up- en de step-downbenadering, en de evaluatie van verschillende uitkomsten, inclusief de kosten. Dit klinische onderzoek heeft echter ook beperkingen. Ondanks alle moeite die we gedaan hebben om het onderzoek zo pragmatisch mogelijk op te zetten, ontstonden er onvermijdelijk verschillen tussen het onderzoeksprotocol en de klinische prak-

Tabel 3 Gemiddelde kosten per behandelingsstrategie, in Euro¹³

		<i>Gronslag</i>	<i>Step-up</i>	<i>Step-down</i>	<i>p</i>
<i>Directe medische kosten</i> (<i>n</i> = 664)	voorgeschreven onderzoeksmedicatie [§]				
	antacidum ³⁰	0,14 per tablet	23,51	8,22	< 0,001
	H ₂ RA ³¹	0,25 per tablet*	13,02	11,57	0,09
	PPi ³¹	1,29 per tablet*	15,68	45,30	< 0,001
	additionele medicatie [§]				
	antacidum ³⁰	0,14 per tablet*	1,74	1,76	0,46
	H ₂ RA ³¹	0,25 per tablet*	1,13	1,88	0,15
	PPi ³¹	1,29 per tablet*	22,05	25,74	0,82
	<i>Hp</i> -eradicatie ³¹	146, ^{13*}	3,59	2,84	0,93
	alle medicatie		80,72	97,31	< 0,001
alle consulten		70,92	71,36	0,95	
alle diagnostische tests		76,14	76,35	0,83	
totaal		227,78	245,02	< 0,001	
<i>Indirecte kosten</i> (<i>n</i> = 606) [§]			215,70	237,29	0,56
<i>Totale kosten</i> (<i>n</i> = 664)			425,76	460,26	0,02

* Receptkosten (€ 6,71) niet inbegrepen in de prijs per tablet.

§ Patiëntuitgaven bestaan uit vervoer en kosten voor aangepast dieet.

H₂RA = H₂-receptorantagonist, PPI = protonpompremmer, *Hp* = *Helicobacter pylori*

tijk.¹² In de praktijk zou een huisarts waarschijnlijk geen step-downbenadering hanteren als de patiënt niet reageert op protonpompremmers, die in het algemeen worden beschouwd als een nuttige strategie om onderliggende reflux te identificeren. Bovendien kunnen wij niet beoordelen of er sprake is geweest van selectiebias, omdat de registratie hiervan te veel tijd zou vergen van de deelnemende huisartsen. Ten slotte blijft het onduidelijk of een periode van zes maanden – wat al langer is dan in de meeste onderzoeken – toereikend is voor een evaluatie van de kosteneffectiviteit bij een chronisch recidiverende aandoening als dyspepsie.

Appendix – Huisartsen die deelnamen aan DIAMOND

Alblasserdam—M.M. de Folter-Maaskant; Almere—O.I.M. Gerats, L. Groeneveld, H.M. Kole, R. Liagre; Amersfoort—J. Mus, I.K.I. Jongh-Kilian, P.H.J. Heuberger, G.A. Essen; Arnhem—T.M.C. Cohen Stuart, C.M.D. de Graaf, A.M.M. Derks; Baarlo—A.L.M. van Heeswijk; Bemmel—A.D. Hiddink; Berg en Dal—C.M.M. Veldhoven; Best—R.G.A.M. Beumer, F.J.H. Venema, R.J. Hendriksen; Beuningen (Gld)—R.M. Meijers-Koopman, G.P.K. Adriaansens; Bladel—G.M. Dijkmans-Dijkman; Blaricum—M.Y.J. van Daelen; Boekel—P.H. Weber; Boxmeer—B.J.N. Wetzels-van Drunen, C.Y. Jongebreur; Boxtel—J.M.P.M. Janssen; Breda—J.P.M. Breemen; Brunssum—A.J. Drost, C.S. Hoogervorst; Bunnik—D.J.H. van Steenis; Cuijk—A. van Riel; Culemborg—M.J.W. Knijnenburg; Diepenveen—A.O. Quartero; Drunen—J.C.C. Engelenburg-van Dorst; Druten—E. Oosterman; Duiven—S.A.J. Sluijmers; Ede (Gld)—C. Lugt, H.F. Engel; Eersel—B.A.M. Mangnus; Eindhoven—R.B.T. Versteegen, S.T.B. van Bentum, N.P. Hoftijzer, C.J. Westphal-Juijn, C.G.J. Dekkers, P.J. Dalinghaus-Nienhuys, A.C. de Steur, M.H.E. Salwegter, H.J.C. Becx; Elst (Gld)—M.C.M. Corsten; Ewijk—C.P. Buiks; Geleen—J.P.H. Dolhain, P.C.J. Hezemans; Gemert—L.M. Bernsen, A.J.M. van de Ven; Gulle—M. van Putten, P.J. Zwietering, J.W.M. Muris; Groesbeek—P. Fussenich, V.M. Lenglet; Haalen—H.P.L. Deckers; Heerlen—P.V.H. Bots, B.T.M. van der Werf; Helmond—W. Heres, B.A.M. Gerritsen, M.M.M. Brueren; Hilvarenbeek—J.M.A.E. Henquet, O.G. Ahlers; Hilversum—A.E.G.M. Walter, E. Doorenspleet, P. Wessels; Hulsberg—J.J.P. Dellevoet, J.G. Nijhof; IJsselstein (Ut)—F.A.W. Hoogstraten, R.H.M. Roelofs; Kerkrade—J.M.S. Soomers-Turlings, F.L.M. Soomers; Lierop—F.J.M. Raaymakers; Maastricht—G.G.M.

Kortom, de step-upbenadering is na zes maanden kosteneffectiever dan een step-downbenadering bij patiënten met een nieuwe episode van maagklachten. Initiële empirische behandeling met een protonpompremmer (step-down) geeft echter vaak eerder behandelings succes, met name in de kleine subgroep met dominante refluxklachten. Bovendien neemt het verschil in kosteneffectiviteit af wanneer men de berekeningen baseert op de prijzen van generieke medicatie. Deze resultaten geven op zichzelf echter geen aanleiding om de Nederlandse richtlijnen van het NHG en het CBO, die gebaseerd zijn op de step-upbenadering, grondig te wijzigen.

Dankwoord

Wij willen de in de appendix genoemde huisartsen bedanken voor hun bijdrage aan de patiëntinclusie en het verzamelen van de medische gegevens. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO zijn wij dankbaar voor hun steun aan het onderzoek, Leo van Rossum voor zijn advies en ondersteuning in datamanagement en Annie van Schaik voor haar werk en ondersteuning in het laboratorium. Tot slot bedanken wij alle patiënten die hebben deelgenomen. Het DIAMOND-onderzoek is gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw; subsidie nummer 945-03-052).

Literatuur

- Anonymous. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.
- Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the

Wolfs; Maurik—E.F.J. Regtien; Meerssen—T.J.J. van Erp; Meijel—L.M. Habets; Montfoort—A. de Vries; Nieuwerkerk a/d IJssel—R.D.W. Duiverman; Nijkerk (Gld)—C.M. de Jonge-Tettero; Nijmegen—P.J.R. Mesker, J.J.L.M. Mesker-Niesten, B.T.I.M. van der Bom, E.J.M. Snoeren, F.M. Dreijerink, A.A.M. van Erp, F.B.J. Peters, L.G.M. Janssen, O. Ouwendijk, M.J.R. Janssen, J.A.M. van Breemen, H. Scholten; Oosterhout (NB)—R.A. Dingjan; Oost-West-Middelbeers—E.J.M. Mutsaerts; Ospel—C.M. Hussaarts; Oss—T.C. Hol, J.C. de Bres-de Langen, G.J. Holten; Renswoude—J.A.M. Dirven; Rheden—F.H. Rutten, N.J. de Wit, B.D. Frijling, M. Bosman; Rijen—P.C.J.A. Goderie; Roermond—A.T.M. de Vries; Schoonhoven—M.A. Bade; Schoonrewoerd—C.F.I. Noppe; 's-Hertogenbosch—G.H.J. van Roekel; Sint Anthonis—P.P.J.M. Bindels; Sint Odiliënberg—M.G. Perquin; Sint Oedenrode—C.B. van Jaarsveld, A.C.M. van Mil, M.A.C.M. van Osch; Sittard—S.O. Hobma; Soerendonk—P.J. Meurs; Soest—E.J. Oudshoorn, M.M. Smits-Schaffels, L.J.M.M. Weusten; Soesterberg—F.P. Prause; Stein—L.O.V. de Wolf; Susteren—J.W.M. Wijnhoven; Swalmen—H.A. Harms; Tegelen—M. Reitsma; Tilburg—D.L.M. Schraven; Utrecht—M.E. Numans, F.A.M. van Balen, L.H.M. Rikken; Valkenswaard—L.J.A.L. Hendrikk; Velddriel—E.J. Heemskerk; Veldhoven—M.J.A. van Dooren; Venlo—C.A.M. van Vugt; Venray—P.P.M. Henkes, J.B.M. Wittgen; Waalre—A.J.M. van de Sande; Waalwijk—J.E.P. Ongering; Weert—G.H.J.M. Smits, W.A.M. Baake; Weesp—H.B. Burggraaff; Wijchen—B.B. van Drenth; Wijlre—S. Koopmans; Winssen—C.J.H. Proper-Willekens; Zwolle—I. Andriessen, A. de Lange, S. Bakker-Muskens, R.M. Oosterhout, M. Schouwink.

- general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:3-8.
- 3 Gezondheidsraad. Maagklachten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000. Publicatie nr 2000/26.
 - 4 Laheij RJ, Severens JL. Cost of endoscopy in economic evaluation. *Gastroenterology* 1997;113:2023-4.
 - 5 Delaney BC, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001961.
 - 6 Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
 - 7 Chey WD, Moayyedi P. Review article: uninvestigated dyspepsia and non-ulcer dyspepsia-the use of endoscopy and the roles of Helicobacter pylori eradication and antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:1-8.
 - 8 Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, editors. Rome II: the functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology, and treatment: a multinational consensus. 2nd ed. McLean (VA): Degnon Associates, 2000.
 - 9 Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19:446-64.
 - 10 Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Hurenkamp GJB, Meijer QCM, Muris JWM, et al. NHG-Standaard Maagklachten (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700.
 - 11 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn maagklachten. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications, 2004.
 - 12 Fransen GA, Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME, et al. Pragmatic trials in primary care: Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:16.
 - 13 Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, De Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptorantagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9659):215-25.
 - 14 Heading RC. Definitions of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;182:1-6.
 - 15 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.
 - 16 Bovenschen HJ, Janssen MJ, Van Oijen MG, Laheij RJ, Van Rossum LG, Jansen JB. Evaluation of a gastrointestinal symptoms questionnaire. *Dig Dis Sci* 2006;51:1509-15.
 - 17 Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53-72.
 - 18 Lamers LM, Stalmeier PF, McDonnell J, Krabbe PF, Van Busschbach JJ. Kwaliteit van leven meten in economische evaluaties: het Nederlands EQ-5D-tarief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1574-8.
 - 19 Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care – the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1189-202.
 - 20 Mason I, Millar LJ, Sheikh RR, Evans WM, Todd PL, Turbitt ML, et al. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy. *Compete Research Group [corrected]. Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:263-71.
 - 21 Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukasik N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1704-10.
 - 22 Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1940-4.
 - 23 Festen HP, Schenk E, Tan G, Snel P, Nelis F. Omeprazole versus high-dose ranitidine in mild gastroesophageal reflux disease: short- and long-term treatment. The Dutch Reflux Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999;94:931-6.
 - 24 Beck IT. In support of 'step-up therapy' for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:503-4.
 - 25 Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease--an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:765-72.
 - 26 Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65.
 - 27 Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88.
 - 28 Grainger SL, Klass HJ, Rake MO, Williams JG. Prevalence of dyspepsia: the epidemiology of overlapping symptoms. *Postgrad Med J* 1994;70:154-61.
 - 29 Westbrook JJ, McIntosh JH, Talley NJ. The impact of dyspepsia definition on prevalence estimates: considerations for future researchers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:227-33.
 - 30 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Medicijnkosten. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2006. Beschikbaar via: <http://www.medicijnkosten.nl>.
 - 31 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen, College voor zorgverzekeringen 2006; Beschikbaar via: <http://www.fk.cvz.nl>.