

Belangrijkste wijzigingen

- Bij een eerste episode wordt geen onderscheid meer gemaakt tussen reflux- en ulcusklachten, omdat het beleid hetzelfde is.
- Een proefbehandeling met een protonpompremmer (PPI) voor het aantonen of uitsluiten van maagklachten wordt niet meer geadviseerd.
- *Helicobacter-pylori*-(*H. pylori*-)diagnostiek is geïndiceerd bij:
 - patiënten uit landen met een hoge *H. pylori*-prevalentie die een eerste episode van maagklachten doormaken vóórdat een PPI voorgeschreven gaat worden;
 - recidiverende of persisterende klachten;
 - chronisch PPI-gebruik bij patiënten zonder klachten;
 - na elke *H. pylori*-eradicatorbehandeling.
- Voor *H. pylori*-diagnostiek zijn monoklonale fecestesten of de C-13-ademtest de beste keuze.
- De *H. pylori*-eradicatorbehandeling is aangepast, mede omdat bismut niet leverbaar is.
- Aan de indicaties voor maagbescherming is het gebruik van een laaggedoseerd acetylsalicylzuurderivaat toegevoegd.
- Bij een indicatie voor maagbescherming heeft omeprazol de voorkeur boven misoprostol of een COX-2-selectief NSAID. Geef bij gebruik van clopidogrel geen omeprazol maar pantoprazol.

Kernboodschappen

- Bij een eerste episode van maagklachten heeft bij de meeste patiënten zuurremmende medicatie de voorkeur boven *H. pylori*-diagnostiek en -behandeling.
- Begin met een antacidum, bij onvoldoende effect gevolgd door een H₂-antagonist en daarna door een PPI. Onnodig chronisch gebruik van een

PPI kan hiermee worden voorkómen.

- Onderscheid bij NSAID-gebruik symptomatische behandeling van maagklachten en preventie van maagcomplicaties (maagbescherming). Maagklachten bij NSAID-gebruik hebben geen voorspellende waarde voor het optreden van maagcomplicaties.
- Behandel maagklachten bij NSAID-gebruik met een PPI (omeprazol); adviseer dit te stoppen als de klachten verdwenen zijn. Continueer omeprazol bij een indicatie voor maagbescherming.
- Stop 2 weken voorafgaand aan *H. pylori*-diagnostiek het gebruik van een PPI.
- Bij een *H. pylori*-negatieve patiënt < 50 jaar met persisterende of recidiverende klachten zonder alarmsymptomen wordt een gastroscopie niet geadviseerd vanwege het geringe risico op een maligniteit.
- Voorkom chronisch gebruik van zuurremmende medicatie zonder goede indicatie vanwege het risico op infecties (respiratoir en gastro-intestinaal) en osteoporose. Bespreek periodiek een afbouwpooging. Houd daarbij rekening met het reboundeffect dat stoppen bemoeilijkt.

INLEIDING

De NHG-Standaard Maagklachten geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van maagklachten bij volwassenen. Daarnaast worden richtlijnen gegeven om onnodig chronisch gebruik van maagzuurremmende medicatie te voorkómen en richtlijnen voor preventie van maagcomplicaties bij NSAID-gebruik. De standaard besteedt geen aandacht aan diagnostiek en beleid bij bovenbuikklachten anders dan veroorzaakt door maag-, slokdarm- of duodenumaandoeningen. Voor maagklachten tijdens de zwangerschap wordt verwezen naar de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode. Onder maagklachten wordt verstaan: niet-acute klachten van pijn boven in de buik en/of zuurbranden en/of regurgitatie, eventueel in combinatie met misselijkheid, braken, een opgeblazen gevoel en snelle verzadiging.¹ De oorsprong van deze klachten wordt verondersteld in de maag, duodenum of de distale slok-

darm. Het strikte onderscheid tussen refluxklachten (zuurbranden en regurgitatie, op grond waarvan refluxziekte als exclusieve diagnose wordt verondersteld) en ulcusklachten (pijn, op grond waarvan een maag- of duodenumulcus als exclusieve diagnose wordt verondersteld) is losgelaten voor het initiële beleid. Het blijkt niet mogelijk om op basis van klachten of patiëntkenmerken de onderliggende oorzaak betrouwbaar te onderscheiden en het effect van verschillende beleidsopties verschilt niet tussen beide soorten klachten.^{2,3}

Bij het merendeel van de patiënten met maagklachten is in eerste instantie een behandeling zonder aanvullende diagnostiek verantwoord. Bij een klein deel van de patiënten met maagklachten is aanvullende diagnostiek (*Helicobacter-pylori*-test of eventueel gastroscopie) geïndiceerd. De bevindingen daarbij bepalen het verdere beleid. Het beleid bij acute klachten die hun oorsprong hebben in slokdarm, maag of duodenum wordt apart beschreven in [kader 1].

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

Persisterende klachten: maagklachten die langer dan twee tot drie maanden duren.

Recidiverende klachten: maagklachten die opnieuw optreden in het eerste jaar na het begin van de eerste episode.

Kader 1 Beleid bij alarmsymptomen

- Verwijs met spoed bij circuloire instabiliteit bij hematemesis of melena of bij aanwijzing voor een geperforeerd ulcus.
- Overleg direct met de specialist en verwijs binnen één tot enkele uren bij:
 - hematemesis of melena zonder circuloire instabiliteit (afhankelijk van het geschatte risico op het ontwikkelen van een circuloire collaps);
 - aanhoudend braken (vermoeden obstructie of risico dehydratie);
 - plots ontstane, ernstige of snel toenemende pijn boven in de buik of braken bij aanwezigheid van een maagbandje.
- Verwijs op korte termijn: bij stoornis van of pijn bij voedselpassage of vermoeden van een maligniteit (ongewild gewichtsverlies of anemie).
- Adviseer de patiënt niet meer te eten indien hij dezelfde dag verwezen wordt.

Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra-Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, Burgers JS, Geijer RMM, De Jongh E. NHG-Standaard Maagklachten (tweede herziening). Huisarts Wet 2013(1);56:26-35.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Hurenkamp GJB, Meijer QCM, Muris JWM, Van der Laan JR, Van Balen JAM. Huisarts Wet 2003;46(12):690-700).

Functionele maagklachten: diagnose na gastroscopie bij een patiënt met maagklachten bij wie geen afwijking bij gastroscopie wordt gevonden en bij wie typische refluxklachten (zuurbranden of regurgitatie) ontbreken.

Gastro-oesofageale refluxziekte: diagnose na gastroscopie bij een patiënt met refluxklachten (zuurbranden of regurgitatie) bij wie geen oesofagitis wordt gevonden.⁴

Refluxoesofagitis: diagnose na gastroscopie bij een patiënt met refluxklachten bij wie oesofagitis (slijmvliesbeschadiging aan de oesofagus door inwerking van maagzuur) wordt gevonden.

NSAID: COX-2-selectief NSAID en niet-COX-2-selectief NSAID;

- COX-2-selectief NSAID (*selectief NSAID*) zoals celecoxib en etoricoxib;
- niet-COX-2-selectief NSAID (*niet-selectief NSAID*) zoals ibuprofen, diclofenac en naproxen inclusief acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium (acetylsalicylzuurderivaten) voorgeschreven als trombocytenaggregatieremmer.

Maagcomplicaties: complicaties in maag of duodenum, zoals ulcus, bloeding, perforatie of stenose.

Maagbescherming: maatregelen om maagcomplicaties door gebruik van een niet-selectief NSAID te voorkomen.

Alarmsymptomen: hematemesis; melena; aanhoudend braken; stoornis in of pijn bij voedselpassage; ongewild gewichtsverlies; anemie; plots ontstane, ernstige of snel toenemende pijn boven in de buik of braken bij aanwezigheid van een maagband; ernstige pijn, koorts en tekenen van peritoneale prikkeling (verdenking perforatie).

Epidemiologie

Maagklachten komen frequent voor in de huisartsenpraktijk. Maagpijn is de diagnose bij 19 per 1000 patiënten per jaar, zuurbranden bij 8 per 1000 patiënten per jaar.⁵

Bij patiënten met maagklachten, die worden verwezen voor gastroscopie worden de volgende diagnoses gesteld:

- 20 tot 25% heeft gastro-oesofageale refluxziekte of oesofagitis;⁶
- 5% heeft een ulcus; de afgelopen 20 jaar is de incidentie van maag- en du-

odenumulcera sterk afgenomen;⁷

- 60 tot 70% heeft functionele maagklachten;

- carcinomen van maag en slokdarm zijn zeldzaam (minder dan 1% van de verwezen patiënten).

Abstract

Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra-Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, Burgers JS, Geijer RMM, De Jongh E. NHG Guideline on Dyspepsia (second revision). *Huisarts Wet* 2013(1);56:26-35.

The Dutch College of General Practitioners (NHG) has revised the 2003 guideline on dyspepsia. The guideline covers the diagnosis and management of adults with dyspepsia in general practice, the prevention of unnecessary proton pump inhibitor (PPI) use, and gastric protection during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The diagnosis and management of dyspepsia associated with pregnancy or with a non-gastrointestinal cause are not covered in the guideline.

Dyspepsia is defined broadly and includes epigastric pain, heartburn, and regurgitation. Symptoms do not reliably predict the underlying pathology, and different therapeutic interventions are similarly effective against different symptoms. Common causes of dyspepsia are functional disease (65%), reflux disease (25%), ulcer (5%), and carcinoma (rare). The management of dyspepsia is guided, in a stepwise fashion, by the presence of alarm symptoms, the use of NSAIDs, and the duration of symptoms (shorter or longer than 2-3 months). The guideline also describes indications for gastroscopy and subsequent management. Alarm symptoms are haematemesis, melaena, persistent vomiting, weight loss, difficult or painful swallowing, iron deficiency anaemia, sudden epigastric symptoms in patients with a gastric band, and signs of a perforated ulcer. Gastroscopy or referral to a specialist is indicated if alarm symptoms are present. As NSAIDs are the most probable cause of dyspepsia in patients using these drugs, it should be checked whether the NSAID can be discontinued, in which case symptoms should be treated for a limited period with a PPI. If NSAIDs cannot be discontinued, then the PPI should be continued if there is an indication for gastric protection.

Patients who do not have alarm symptoms and who are not using NSAIDs should be started on an antacid and, if necessary, progress to a histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) and subsequently a PPI to control symptoms. This approach of going from less potent to more potent acid suppressants can avoid PPI use in two of three patients. Patients should be told to avoid irritant foods and psychosocial aspects should be addressed. While little is known about the effect of non-pharmacological interventions, the general practitioner could discuss the possible benefits of raising the head of the bed, quitting smoking, and losing weight (if appropriate).

If symptoms persist for 2-3 months (or if the patient is asymptomatic on a maintenance dose of a PPI) and if there is no reason to suspect causes outside the upper gastrointestinal tract, testing for *Helicobacter pylori* should be performed (monoclonal faeces tests or ¹³-C breath tests are the preferred tests; the PPI should be stopped 2 weeks before testing). If the patient comes from a country with a high prevalence of *H. pylori*, then testing should be performed before treatment with a PPI is started. If the test is positive, *H. pylori* should be eradicated and the patient re-tested for *H. pylori*. Eradication of *H. pylori* often cures ulcers and sometimes functional dyspepsia.

PPI use should be phased out during the follow-up period. If symptoms persist, gastroscopy can be performed to exclude malignancy, but this is not a cost-effective strategy. Gastroscopy is not advised for patients younger than 50 years, because malignancy is rare in these patients. In patients older than 50 years, the likelihood that gastroscopy detects malignancy is higher in men, in older individuals, and if there are epidemiological risk factors for malignancy.

Chronic PPI use (± 7% of the population) is associated with osteoporotic fractures and respiratory or gastrointestinal tract infections. Annual medication review can prevent unnecessary PPI use. Attempts to phase out PPIs are successful in 30% of patients and a further 40% of patients can reduce PPI use. Rebound symptoms can occur when patients try to stop using PPIs or H₂RAs, in which case antacids can help.

Gastric complications of NSAIDs (including low-dose aspirin) are gastroduodenal ulcers, gastric bleeding, or gastric perforation. If NSAIDs are needed and the patient has a history of gastric or duodenal ulcers, then the patient should be tested for *H. pylori* and treated accordingly. Indications for pharmacological gastric protection depend on the patient's age, ulcer history, comorbidity, and co-medication. Omeprazole is preferred to misoprostol or a cyclo-oxygenase 2 (COX-2)-selective NSAID. If the patient is using clopidogrel, then pantoprazole is the preferred drug.

Alarmsymptomen komen voor bij ongeveer 10% van alle patiënten met maagklachten in de eerste lijn. Van de patiënten met alarmsymptomen heeft 6% een carcinoom.⁸

Etiologie/pathofysiologie

Roken, alcohol, koolzuurhoudende drank en voeding (bijvoorbeeld scherpe kruiden, citrusvruchten, ui, vet voedsel) zijn geassocieerd met maagklachten. Onduidelijk is of eliminatie van deze factoren effect op de klachten heeft.²⁸

Patiënten met maagklachten blijken vaker dan patiënten zonder maagklachten last te hebben van angst, depressiviteit en stress. Hoewel niet is aangetoond dat psychische factoren een directe oorzakelijke factor bij het ontstaan van maagklachten zijn, spelen ze een belangrijke rol bij de beleving van klachten en de presentatie ervan op het spreekuur.⁹

Reflux (terugstroom van maagzuur in de slokdarm) kan leiden tot erosies en zweren in de slokdarm, soms met stricturen, bloedingen of metaplasie (barretoesofagus) tot gevolg. Factoren geassocieerd met reflux zijn: lage oesofagussfincterspanning, veranderde oesofagusperistaltiek, hiatus hernia en vertraagde maagontlediging, te veel eten, abdominale obesitas en roken. Intra-abdominale drukverhoging is ook een mogelijke factor. De relatie tussen reflux en klachten als chronische hoest of heesheid is onduidelijk. Het effect van PPI's op het afnemen van chronische hoest bij refluxziekte is niet aangetoond.¹⁰

Ulcera in maag of duodenum worden meestal veroorzaakt door de aanwezigheid van *H. pylori* (bij een ulcus ventriculi in 70% en bij een ulcus duodeni in 90% van de gevallen) of door medicatie (NSAID). De meest voorkomende complicatie van een ulcus is een bloeding; een perforatie of een strictuur komen minder vaak voor.

Geneesmiddelen kunnen maagklachten, maar ook – soms zonder maagklachten – maagcomplicaties veroorzaken.

Alle NSAID's kunnen door hun werking (remming van de productie van maagslijmvlies beschermende prosta-

glandinen) maagklachten en/of maagcomplicaties veroorzaken. Dit effect is onafhankelijk van de toedieningsvorm. Maagklachten komen zowel bij niet-selectieve NSAID's als bij selectieve NSAID's veel voor. Maagcomplicaties komen relatief minder voor bij de selectieve NSAID's. Het risico op een maagcomplicatie door een NSAID wordt mede bepaald door andere factoren, zoals een hogere leeftijd, een ulcus in de voorgeschiedenis, comorbiditeit of comediatie met een hoger risico op maagcomplicaties [kader 4]. Ook lage doses acetylsalicylzuurderivaten geven een verhoogd risico op maagcomplicaties zoals bloedingen in de tractus digestivus.¹¹

Maagklachten die optreden bij NSAID-gebruik hebben geen voorspellende waarde voor het optreden van maagcomplicaties: patiënten die geen maagklachten hebben en een NSAID gebruiken, kunnen ook maagcomplicaties krijgen.¹²

Een maagcomplicatie kan daarnaast optreden door de werking van bijvoorbeeld een systemisch werkend glucocorticoid zoals predniso(lo)n (dit geldt niet voor de dermaal of per inhalatie toegediende middelen), bisfosfonaat (ook in de oesofagus), kaliumzout, mucolyticum of andere medicatie [kader 4].

Voorbeelden van geneesmiddelen die als bijwerking maagklachten kunnen geven, zijn: antidepressiva, bisfosfonaten, metformine, calciumantagonisten, nitraten, spironolacton en vele antibiotica.

De *H. pylori*-prevalentie in de algemene Nederlandse bevolking wordt geschat op 20% en is dalende. Bij patiënten met maagklachten is de prevalentie naar schatting 30 tot 35%. Bij patiënten met maagklachten uit mediterrane landen, het Midden of Verre Oosten, Afrika, Midden- en Zuid-Amerika kan de prevalentie oplopen tot 75%.¹³

Bij de meerderheid van de *H. pylori*-geïnfecteerden ontbreken klinische verschijnselen. Ongeveer 20% krijgt ooit een ulcus.

De kans op herbesmetting met *H. pylori* is laag en wordt geschat op 1,5% per jaar.¹⁴

Bij 0,1 tot 3% van de *H. pylori*-geïnfecteerden treedt een maagcarcinoom op.

Aangenomen wordt dat *H. pylori*-eradicatie een preventief effect heeft op het ontstaan van maagcarcinoom. Chronisch PPI-gebruik is alleen bij *H. pylori*-positieve patiënten geassocieerd met het ontstaan van atrofie van het maagslijmvlies. Verondersteld wordt dat atrofische gastritis een grotere kans op maagcarcinoom geeft. Het geschatte risico op atrofie is 1% per jaar en kan worden verkleind door *H. pylori*-eradicatie. De faciliterende rol van chronisch gebruik van PPI's bij *H. pylori*-positieve patiënten op het ontstaan van maagcarcinoom is een argument voor *H. pylori*-diagnostiek bij persisterende of recidiverende klachten.¹⁵

In Nederland zijn er in totaal ongeveer 4000 nieuwe carcinomen van maag- of slokdarm per jaar, zodat in de gemiddelde huisartsenpraktijk ongeveer 1 maal per 2 jaar een nieuwe diagnose maag- of slokdarmcarcinoom wordt gesteld. De incidentie stijgt met de leeftijd, vanaf ongeveer 50 jaar.

Bij patiënten jonger dan 50 jaar (zonder alarmsymptomen) komen maag- of slokdarmcarcinomen (nagenoeg) niet voor: van alle patiënten met een nieuwe diagnose maag- en slokdarmcarcinoom is 5,7% jonger dan 50 jaar (224 patiënten). Van de patiënten met een carcinoom heeft ongeveer 75% een alarmsymptoom. Dit betekent dat er per jaar in Nederland ongeveer 56 patiënten onder de 50 jaar een gediagnosticeerd carcinoom hebben zonder alarmsymptoom.¹⁶

De incidentie van maagcarcinoom is bij mannen ongeveer 2 maal zo hoog en bij slokdarmcarcinoom ruim 3 maal zo hoog als bij vrouwen.

Risicofactoren voor het ontstaan van maag- of slokdarmcarcinoom zijn:¹⁷

- voor maag- en slokdarmcarcinoom: roken en alcoholgebruik (allebei 2 tot 8 maal verhoogd risico);
- voor maagcarcinoom: achloorhydrie, *H. pylori*-infectie (allebei 2 tot 4 maal verhoogd risico), voeding (veel vlees), eerdere maagresectie (allebei 1 tot 2 maal verhoogd risico). Ook een erfelijke predispositie kan een risicofactor zijn;
- voor plaveiselcelcarcinoom van de oe-

sofagus: frequente consumptie van extreem hete dranken (< 2 maal verhoogd risico), achalasia, radiotherapie wegens mammacarcinoom (allebei 4 tot 8 maal verhoogd risico), corrosief letsel, plummer-vinsonsyndroom en hoofdhalismaligniteiten (alle 3 > 8 maal verhoogd risico);

- voor adenocarcinoom van de oesofagus: obesitas (2 tot 4 maal verhoogd risico), matige refluxklachten, radiotherapie wegens mammacarcinoom (allebei 4 tot 8 maal verhoogd risico) en barrettoesofagus (> 8 maal verhoogd risico).

In ongeveer 5% van de gevallen komt een maagcarcinoom familiair voor of in het kader van zeer zeldzame syndromen. Familiair maagcarcinoom is gedefinieerd als het voorkomen van maagcarcinoom bij ten minste 2 eerste- of tweedegraads familieleden van wie ten minste 1 persoon jonger dan 50 jaar was ten tijde van de diagnose of als maagcarcinoom voorkomt bij ten minste 3 eerste- of tweedegraads familieleden, onafhankelijk van de leeftijd bij diagnose.¹⁸

Chronisch PPI-gebruik heeft weinig voorspellende waarde voor een maligniteit en speelt dus geen rol bij de overweging wel of geen gastroscopie uit te voeren.¹⁹

Beloop

Het beloop van maagklachten is gunstig; na een jaar heeft ongeveer driekwart van de door de huisarts behandelde patiënten geen of slechts weinig klachten meer.²⁰ Van de patiënten met maagklachten wordt 10 tot 15% tijdens een eerste episode verwezen voor gastroscopie. Bij persisterende of recidiverende klachten, en ook bij patiënten die chronisch zuurremmende medicatie gebruiken, loopt het percentage verwijzingen op tot 25 à 30%.²¹

Van de groep patiënten met persisterende of recidiverende maagklachten heeft het grootste deel functionele klachten, een kleiner deel heeft gastro-oesofageale refluxziekte en een zeer klein deel heeft een door *H. pylori* veroorzaakt ulcus. *H. pylori*-eradicatie geneest door *H. pylori* veroorzaakte ulcera en

voorkomt een recidief ulcus. De genezing van het ulcus (vooral van de maag) duurt vaak langer dan de eradicatiebehandeling. Daarom wordt een PPI aansluitend nog een maand gegeven. Bij een deel van de patiënten met functionele klachten (ongeveer 7%) verdwijnen de klachten door *H. pylori*-eradicatie. Op de klachten van gastro-oesofageale refluxziekte heeft *H. pylori*-eradicatie geen effect.²²

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

Aard van de klachten:

- zuurbranden, regurgitatie en pijn boven in de buik (invloed van voedsel);
- opgeblazen gevoel, snelle verzadiging, misselijkheid, braken.

Ernst, duur en beloop van de klachten:

- incidenteel of continu;
- mate van verstoring van de dagelijkse activiteiten of de nachtrust;
- relatie met arbeidsomstandigheden (intra-abdominale drukverhoging door bijvoorbeeld tillen, persen of bukken).

Defecatiepatroon:

- verandering van consistentie of frequentie;
- vermindering van klachten na defecatie.

Alarmsymptomen:

- hematemesis, melena, aanhoudend braken, stoornis in of pijn bij voedselpassage, ongewild gewichtsverlies of anemie (maagcomplicatie of maligniteit);
- complicaties van een maagband: plots ontstane, ernstige of snel toenemende pijn boven in de buik of braken bij aanwezigheid van een maagband;
- aanwijzing voor geperforeerd ulcus: ernstige pijn, koorts en tekenen van peritoneale prikkeling (zie *lichamelijk onderzoek*).

Risicofactoren maagcomplicaties:

- gebruik van een anticoagulans, tromboliticum, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), NSAID, een systemisch werkend glucocorticoïd (exclusief dermaal of per inhalatie toegediende

middelen), SSRI, venlafaxine, duloxetine, spironolacton, trazodon, kaliumzout, mucolyticum, chloralhydraat;

- comorbiditeit zoals reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes mellitus.

Beïnvloedende factoren:

- overige (zelf)medicatie die maagklachten kunnen geven (vooral NSAID's), zelfmedicatie met zuurremmers;
- psychosociale problematiek en ongerustheid;
- ervaren voedingsintoleranties;
- risicofactoren voor maag- of slokdarmcarcinoom, zoals: roken, alcoholgebruik, obesitas, hoge vleesconsumptie, frequent extreem heet drinken, familiair voorkomen van maagcarcinoom.

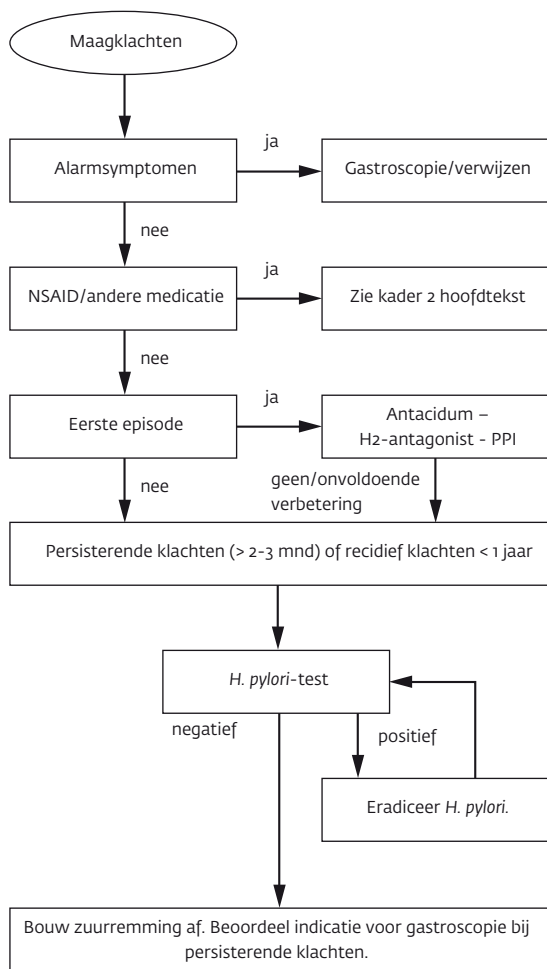
Voorgeschiedenis:

- eerdere klachten, operatie of pathologie van de slokdarm, maag of duodenum, inclusief maagbandje;
- risicofactoren voor maag- of slokdarmcarcinoom: hoofdhalismaligniteit of radiotherapie wegens mammacarcinoom, achloorhydrie, achalasia, barrettoesofagus, corrosief letsel van de slokdarm, plummer-vinsonsyndroom;
- endoscopisch of röntgenonderzoek van de maag;
- eerdere eradicatiebehandeling, eerder gebruik van geneesmiddelen voor maagklachten;
- bij eerder aangetoond ulcus: *H. pylori*-status na eradicatiebehandeling;
- recente ijzergebrecanemie (kan duiden op gastro-intestinaal bloedverlies);
- land van herkomst: mediterrane landen, het Midden of Verre Oosten, Afrika, Midden- en Zuid-Amerika (hogere *H. pylori*-prevalentie).

Lichamelijk onderzoek

- Het lichamelijk onderzoek is er vooral op gericht om andere abdominale pathologie uit te sluiten. Dit onderzoek betreft inspectie, auscultatie, percussie en palpatie van de buik, waarbij vooral wordt gelet op vergroting en verhoogde gevoeligheid van de buikorganen.
- Bij het vermoeden van melena wordt tevens een rectaal toucher uitgevoerd om de melena te objectiveren. Let ver-

Figuur 1 Stroomschema maagklachten



der op aanwijzingen voor anemie.

- Bij een mogelijke bloeding of bij veel braken is het onderzoek naar circulatoire instabiliteit zoals bloeddruk en pols en dehydratie zoals capillary refill aangewezen om de mate van spoed bij verwijzing te bepalen.
- Bij vermoeden van een perforatie van een ulcus is onderzoek naar peritoneale prikkeling aangewezen (loslaatpijn, défense musculaire, koorts).

Aanvullend onderzoek

Diagnostiek naar anemie

- Bepaal het Hb bij vermoeden van anemie na anamnese of lichamelijk onderzoek.

H. pylori-diagnostiek

Indicaties voor *H. pylori*-diagnostiek:

- afkomst uit mediterrane landen, het

Midden of Verre Oosten, Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en een eerste episode van maagklachten (voer dit uit vóór een PPI wordt voorgeschreven);

- persisterende of recidiverende klachten of chronisch PPI-gebruik bij patiënten zonder klachten;
- na elke *H. pylori*-eradicatiebehandeling;
- aangetoond ulcus ventriculi (bij ulcus duodeni wordt uitgegaan van *H. pylori*-besmetting);
- noodzakelijk NSAID-gebruik indien ooit een ulcus is gediagnosticeerd en de *H. pylori*-status onbekend is.²³

Uitvoering *H. pylori*-test:

- vraag een monoklonale fecestest (goedkoper) of een C-13-ademtest (niet algemeen beschikbaar) aan. De C-13-ademtest heeft de voorkeur boven de C-14-ademtest omdat de C-14-test radioactief en duurder is. Overleg desgewenst met uw laboratorium welke *H. pylori*-test beschikbaar is;²⁴
- adviseer voorafgaand aan een feces- of ademtest geen PPI gedurende twee weken en geen antibioticum gedurende vier weken te gebruiken. PPI-gebruik beïnvloedt het resultaat van adem- en fecestesten. Een PPI kan worden vervangen door een H₂-receptorantagonist, die één dag voor de test moet worden gestopt of door een antacidum, dat niet gestopt hoeft te worden. Deze adviezen gelden ook voor de gastroscopische *H. pylori*- (urease-) test;²⁵
- serologisch onderzoek (ELISA) wordt niet geadviseerd, tenzij adem- of fecestesten niet beschikbaar zijn of als een patiënt het PPI-gebruik niet kan stoppen;
- serologische sneltesten (via vingerprik) worden ontraden.

Gastroscopie

- Absolute indicaties zijn:
 - de aanwezigheid van alarmsymptomen (zoals voedselpassageproblemen of een vermoeden van maligniteit [kader 1]);
 - controle na een aangetoond ulcus ventriculi acht weken na de start van succesvolle eradicatiebehandeling ter

uitsluiting van een carcinoom;

- eerstegraadsfamilielid > 40 jaar (of 5 jaar voor de leeftijd waarop bij een eerstegraadsfamilielid jonger dan 40 jaar de diagnose is gesteld) van een patiënt met familiair maagcarcinoom.
- Relatieve indicaties zijn:
 - persisterende of recidiverende maagklachten zonder alarmsymptomen bij een patiënt van 50 jaar en ouder die *H. pylori*-negatief is. Bij het besluit om een gastroscopie aan te vragen kunnen kenmerken meewegen waarbij carcinomen vaker voorkomen: mannelijk geslacht, hogere leeftijd en de in de paragraaf Achtergronden beschreven risicofactoren die geassocieerd zijn met maag- en slokdarmcarcinoom;
 - de wens tot diagnostische zekerheid of geruststelling.
- Adviseer voorafgaand aan gastroscopie geen PPI te gebruiken gedurende twee weken en geen antibioticum gedurende vier weken. Een alternatief voor een PPI is dan een H₂-receptorantagonist, te gebruiken tot één dag voor de scopie of een antacidum.
- Bespreek bij extreme angst voor gastroscopie met de patiënt dat sedatie (midazolam) mogelijk is.
- Bij een gastroscopie in eigen beheer is de huisarts verantwoordelijk voor de voorlichting vóór de aanvraag en voor het vervolgbeleid.
- Bij een *H. pylori*-negatieve patiënt met persisterende of recidiverende maagklachten jonger dan 50 jaar zonder alarmsymptomen wordt een gastroscopie niet geadviseerd.

Evaluatie

Na anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel aanvullende diagnostiek stelt de huisarts één van de volgende diagnoses (zie *Begrippen* in paragraaf Achtergronden):

- alarmsymptomen;
- maagklachten bij NSAID-gebruik of gebruik van andere medicatie;
- een eerste episode van maagklachten;
- persisterende of recidiverende maagklachten;
- diagnose na een gastroscopie;

- aandoening van andere organen dan de distale slokdarm, maag of duodenum.

Aandoeningen van bijvoorbeeld myocard, galblaas of pancreas kunnen ook gepaard gaan met klachten boven in de buik. Recidiverende buikpijn of een ongemakkelijk gevoel in de buik geassocieerd met verandering van het defecatiepatroon kan passen bij het prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Zie de NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom. Vergroting van buikorganen (zoals lever, milt en galblaas) of peritoneale prikkeling (zonder voorafgaande maagklachten) wijst erop dat er vermoedelijk sprake is van een andere ziekte dan een maagaandoening. Het verdere beleid bij aandoeningen die niet de distale slokdarm, maag of duodenum betreffen, valt buiten het bestek van deze standaard.

RICHTLIJNEN BELEID

Het beleid bij een patiënt met maagklachten is schematisch weergegeven in [figuur 1]. Voor nuancering wordt naar de tekst van de standaard verwezen.

Eerste episode van maagklachten (inclusief beleid bij alarmsymptomen en NSAID-gebruik)

Alarmsymptomen kunnen een belangrijke aanwijzing zijn voor een bloeding, perforatie, stenose of carcinoom of kunnen wijzen op een ernstige complicatie van een maagbandje (mogelijke ischemie, necrose of perforatie van de maagwand).²⁶ Alarmsymptomen zijn een indicatie voor gastroscopie of spoedverwijzing [kader 1].

Bij NSAID-gebruik bij maagklachten, is dat gebruik de meest waarschijnlijke oorzaak van de klachten en bepaalt dit in eerste instantie het beleid [kader 2].

Het onderstaande beleid is van toepassing bij afwezigheid van alarmsymptomen en NSAID-gebruik en als de klachten korter dan twee tot drie maanden bestaan en er nog geen gastroscopie plaatsvond.²⁷ Het beleid bij een recidief van maagklachten meer dan een jaar na een vorige episode is gelijk aan het beleid bij een eerste episode.

Voorlichting en niet-medicamenteuze behandeling

- Adviseer de patiënt voedingsmiddelen te mijden waarvan uit eigen ervaring bekend is dat ze klachten kunnen veroorzaken.
- Bespreek aanwezige psychosociale aspecten.
- Overweeg een slaaphouding met hoofdeinde omhoog. Bespreek, indien van toepassing, stoppen met roken en afvallen bij overgewicht.²⁸
- In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over maagklachten op www.thuisarts.nl/maagklachten of de betreffende NHG-Patiëntenbrief meegeven (via het HIS of de NHG-ConsultWijzer). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Medicamenteuze behandeling^{29,30}

Geleidelijk ophogen van de mate van zuurremming totdat voldoende effect is bereikt, heeft de voorkeur. Begin met een antacidum, vervang dit bij onvoldoende effect door een H₂-receptorantagonist en daarna door een PPI. Dit beleid is

Tabel 1 Standaarddosering H₂-receptorantagonist en PPI

H ₂ -receptorantagonist (1 dd: innemen voor het slapen; 2 dd: 's ochtends en voor het slapen)	
ranitidine (1 ^e keus)	1 dd 300 mg of 2 dd 150 mg
famotidine	1 dd 40 mg of 2 dd 20 mg
nizatidine	1 dd 300 mg of 2 dd 150 mg
PPI (innemen 30 minuten voor de maaltijd)	
omeprazol (1 ^e keus)	1 dd 20 mg
pantoprazol	1 dd 40 mg
lansoprazol	1 dd 30 mg

even effectief als wanneer direct gestart wordt met een PPI en vervolgens wordt getracht om deze af te bouwen. Het voordeel van het beleid met verhoging van de mate van maagzuurremming is dat tweederde van de patiënten geen PPI nodig blijkt te hebben. Daardoor worden problemen bij afbouw van het gebruik van PPI's door het reboundeffect voorkomen.³¹ Ook het risico op mogelijke bijwerkingen van chronisch PPI-gebruik (pulmonale en gastro-intestinale infecties en fracturen) vermindert hierdoor [kader 3].

De aanpak is als volgt:

- ga na of de patiënt al eerder (zelfzorg) medicatie (antacidum, een laaggedoseerde H₂-receptorantagonist of PPI)

Kader 2 Symptomatische behandeling van maagklachten bij een NSAID of andere medicatie

NSAID-gebruik en maagklachten

- Bij ontbreken van een juiste indicatie: stop het NSAID of vervang het zo mogelijk, bijvoorbeeld bij de indicatie pijn, door een ander middel zoals voldoende hoog en frequent gedoseerd paracetamol of een ander analgeticum (zie de NHG-FTR Pijnbestrijding).
- Bij een juiste indicatie voor NSAID-gebruik en een in het verleden aangehouden ulcus ventriculi: controleer de *H. pylori*-status. Indien onbekend: verricht *H. pylori*-diagnostiek en eradiceer bij een positieve uitslag.
- Geef bij een juiste indicatie voor NSAID-gebruik twee weken een PPI in standaarddosering.⁴⁸
- Stop misoprostol bij NSAID-gebruik als een PPI wordt gestart.⁴⁹
- Ga na of comedatie (naast een NSAID) gebruikt wordt met maagklachten als bijwerking (zie ook paragraaf *Achtergronden*) of met een hoger risico op maagcomplicaties [kader 4]. Stop deze medicatie zo mogelijk of geef een alternatief.
- Controleer het effect na twee weken en

beoordeel of een indicatie voor maagbescherming aanwezig is [kader 4]:

- bij een juiste indicatie voor een NSAID en afwezigheid van een indicatie voor maagbescherming: probeer het PPI-gebruik af te bouwen bij voldoende effect; bij onvoldoende effect van het PPI: geef tweemaal daags de standaarddosering en probeer na twee weken het PPI af te bouwen;
- bij een juiste indicatie voor een NSAID en aanwezigheid van een indicatie voor maagbescherming [kader 4]: continueer het PPI zolang als het NSAID gebruikt moet worden;
- heroverweeg de diagnose als de klachten niet reageren op een hoge dosis PPI omdat dan het gebruik van een NSAID als oorzaak van de klachten niet erg waarschijnlijk is.

Gebruik van andere medicatie en maagklachten

- Controleer op het gebruik van geneesmiddelen die maagklachten als bijwerking kunnen geven (zie ook de paragraaf *Etiologie*).
- Stop deze medicatie zo mogelijk of geef een alternatief.
- Behandel verder als bij een eerste episode van maagklachten.

Kader 3 Chronisch gebruik zuurremmers**Achtergronden**

In Nederland gebruikt 12% van de bevolking zuurremmers als H₂-receptorantagonisten en (vooral) PPI's.⁵⁰ Bij ongeveer 7% is sprake van chronisch gebruik, dat wil zeggen meer dan 180 dagen de standaarddosering in het voorafgaande jaar. Bij veel patiënten is hiervoor geen goede indicatie.

Chronisch gebruik onttrekt zich vaak aan het zicht van de huisarts en kan worden voorkomen door het opstellen en implementeren van een protocol voor herhalingsreceptuur en door een periodieke beoordeling van de indicatie van chronisch zuurremmergebruik (desgewenst in samenwerking met de apotheker) en het aanbieden van een afbouwstrategie.

Onnodig chronisch gebruik van zuurremmers kan ontstaan doordat de oorspronkelijke aandoening of klacht verdwenen is en nooit een afbouwopgave is ondernomen. Ook het reboundeffect kan een rol spelen bij het in stand houden van chronisch gebruik. Bij het reboundeffect keren de oorspronkelijke klachten, na het stoppen van zuurremmers, terug doordat de maag reactief meer zuur produceert, zodat de patiënt weer zuurremmers gaat gebruiken. Het reboundeffect is tijdelijk en treedt bij ongeveer de helft van de gebruikers van PPI's of H₂-receptorantagonisten op. Het reboundeffect is gemiddeld korter bij een H₂-receptorantagonist dan bij een PPI (tot 10 dagen versus 2 tot 4 weken).⁵¹

Het placebo-effect van medicatie bij maagklachten is ongeveer 40%.⁵²

Afbouwen van chronisch gebruik van zuurremmers blijkt bij ongeveer 70% van de patiënten succesvol, ongeveer 30% stopt en 40% gebruikt minder zuurremmers. Er zijn geen patiëntenkenmerken die voorspellen of een afbouwopgave succesvol is.⁵³

Stoppen van onnodig zuurremmergebruik voorkomt de nadelen daarvan zoals een verhoogd risico op osteoporotische fracturen bij PPI-gebruik.⁵⁴ Bij PPI's én (in mindere mate) H₂-receptorantagonisten is een associatie aangetoond met infecties (respiratoir en gastro-intestinaal). Ook hebben PPI-gebruikers een verhoogd risi-

co op reizigersdiarree door een verminderde maagzuurbarrière. Andere voordelen van het stoppen van gebruik van zuurremmers zijn het voorkomen van interacties (bij co-medicatie), betere therapietrouw bij patiënten met polyfarmacie en kostenreductie. Bij noodzakelijk chronisch gebruik heeft een antacidum of een H₂-receptorantagonist de voorkeur omdat de nadelen daarvan kleiner zijn dan bij een PPI.

Beleid

- Controleer de indicatie; chronisch PPI-gebruik is geïndiceerd bij: maagbescherming [kader 4], het Zollinger-ellisonssyndroom, een barrettoesofagus of een oesofagitis met endoscopisch graad C of D.
- Controleer de H.p.-status. Indien onbekend: verricht H.p.-diagnostiek en eradiceer bij een positieve uitslag. Indien ooit een ulcus duodeni werd aangetoond en nog nooit eradication plaatsvond kan zonder diagnostiek worden geëradiceerd. Controleer na behandeling H.p.-eradication.
- Bespreek met de patiënt:
 - dat de klachten vaak spontaan verdwijnen en maagzuurremmers meestal niet meer nodig zijn;
 - dat bij veel chronisch gebruikers een zelfde klachtreductie mogelijk is met zo nodig gebruik;
 - dat bij zo nodig gebruik van zuurremmende medicatie een antacidum of een H₂-receptorantagonist de voorkeur heeft boven een PPI, vanwege het snellere effect na inname;
 - het reboundeffect;
 - de voordelen van stoppen of minderen van maagzuurremmergebruik.
- Staak het gebruik in drie weken; adviseer eerst de dosis te halveren en daarna gebruik om de dag.
- Adviseer zo nodig een antacidum te gebruiken bij klachten (mogelijk als gevolg van het reboundeffect) en raad aan het gebruik daarvan na drie weken ook te stoppen.
- Adviseer patiënten die niet kunnen stoppen 'zo nodig'-gebruik en probeer uit te komen met het minst sterk zuurremmende medicijn.

gebruikt heeft en wat het effect daarvan was. Houd hiermee rekening bij de keuze van onderstaande middelen;

- adviseer een antacidum of een mucosaprotectivum, bijvoorbeeld algeldraat/magnesium(hydr)oxidesuspensie 4 maal daags 15 ml of 1 tot 2 kauwtabletten, 1 uur na iedere maaltijd en voor de nacht;³²
- vervang het antacidum of het mucosaprotectivum bij onvoldoende effect na 2 tot 4 weken door een H₂-receptoran-

tagonist in standaarddosering [tabel 1];³³

- vervang de H₂-receptorantagonist bij onvoldoende effect na 2 tot 4 weken door een PPI in standaarddosering [tabel 1].³⁴ Neem een PPI een half uur voor de maaltijd in. Verhoog bij onvoldoende effect na 2 tot 4 weken tot 2 maal daags de standaarddosering en eventueel na 2 tot 4 weken tot 2 maal daags een dubbele standaarddosering;³⁵
- verricht *H. pylori*-diagnostiek vóór het

starten van een PPI bij patiënten afkomstig uit mediterrane landen, het Midden of Verre Oosten, Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en eradiceer *H. pylori* indien aanwezig;

- bij controles: evalueer het effect van de medicatie, signaleer eventuele verandering in het klachtenpatroon en heroverweeg zo nodig de diagnose;
- bij voldoende effect: probeer de medicatie geleidelijk geheel af te bouwen [kader 3].

Persisterende of recidiverende maagklachten

Bij persisterende of recidiverende klachten is *H. pylori*-diagnostiek geïndiceerd. Dit geldt ook voor patiënten die chronisch een PPI gebruiken en geen klachten hebben. Het doel van *H. pylori*-eradication is het behandelen van klachten, het voorkomen van maagkanker en het vermijden van onnodige gastroscopieën.

- Ga na of er redenen zijn om de diagnose maagklachten te heroverwegen.
- Controleer opnieuw de aanwezigheid van alarmsymptomen en NSAID-gebruik: zie respectievelijk [kader 1] en [kader 2] voor het beleid.
- Bij handhaving van de diagnose maagklachten en afwezigheid van alarmsymptomen en van NSAID-gebruik: verricht *H. pylori*-diagnostiek (zie paragraaf Aanvullend onderzoek).
- Let op het onderbreken van PPI- (en antibiotica-) gebruik (zie paragraaf Aanvullend onderzoek).

Beleid bij *H. pylori*-positieve uitslag

- Geef een eradicationbehandeling: PPI (2 maal daags standaarddosering [tabel 1]) met amoxicilline (2 maal daags 1000 mg) en claritromycine (2 maal daags 500 mg) gedurende 7 dagen.
- Geef bij een penicillineallergie: PPI (2 maal daags standaarddosering [tabel 1]) met metronidazol (2 maal daags 500 mg) en claritromycine (2 maal daags 500 mg) gedurende 7 dagen.
- Leg uit dat een geslaagde *H. pylori*-eradication de klachten soms niet direct zal doen verbeteren en dat de kans bestaat dat de klachten (tijdelijk) terugkeren na staken van de zuurremmers.²¹

- Controleer na een eradicatorbehandeling altijd op *H. pylori*-eradicatie (hertesten).³⁶
- Hertesten met een feces- of ademtest kan plaatsvinden vier weken na een antibioticumkuur. Omdat behandeling met een PPI vier weken duurt en de PPI minimaal twee weken gestopt dient te worden, is hertesten pas na (minimaal) zes weken mogelijk. Controle door middel van een serologische test heeft niet de voorkeur; dit is pas zinvol na minimaal zes maanden en alleen indien de uitslag vergeleken wordt met een antistoftiter van vóór de eradicatorbehandeling.
- Geef, indien na eradicatorbehandeling *H. pylori* nog aanwezig is, een andere eradicatorbehandeling: PPI (2 dd standaard dosering [tabel 1] met amoxicilline (2 maal daags 1000 mg) en metronidazol (2 maal daags 500 mg) gedurende 7 dagen en controleer op *H. pylori*-eradicatie.^{37,38}
- Overleg met de microbioloog of MDL-arts in geval van een positieve *H. pylori*-hertest na een tweede eradicatorbehandeling en in geval van amoxicilline-allergie bij een positieve *H. pylori*-hertest na een eerste eradicatorbehandeling.³⁹
- Continueer het PPI na elke eradicatorbehandeling gedurende een maand (1 maal daags standaarddosering) en probeer daarna het PPI-gebruik af te bouwen.

Beleid bij *H. pylori*-negatieve uitslag

- Continueer de zuurremmende behandeling en probeer na acht weken de medicatie af te bouwen.

Vervolgbeleid

Bij alle patiënten:

- als de klachten terugkeren na een afbouwopgave en er zijn geen indicaties voor gastroscopie (zie paragraaf *Aanvullend onderzoek*), geef dan weer zuurremmende medicatie (zie eerste episode);
- controleer bij chronisch gebruik van zuurremmers eenmaal per jaar en instrueer de patiënt contact op te nemen bij verandering van klachtenpatroon;
- adviseer bij chronisch PPI-gebruik periodiek een afbouwopgave omdat de

Kader 4 Preventie van maagcomplicaties (maagbescherming)

Maagbescherming bij een peptisch ulcus

Geneesmiddelen met een peptisch ulcus (actief of in de voorgeschiedenis) als contra-indicatie, waarvoor in de medicatiebewakingssystemen een signaal wordt afgegeven, zijn:

- anticoagulantia, trombolitica, P2Y12-remmers zoals clopidogrel, prasugrel, ticagrelor (hoger bloedingsrisico, moeilijker te stoppen bloeding);
- systemisch werkende glucocorticoiden (verergering of vertraagde genezing van ulcus);
- kaliumpotassiumzout, mucolytica en chloralhydraat (aantasten van maagmucosa);
- serotonerge antidepressiva (hoger bloedingsrisico);
- spironolacton (hoger ulcus- en bloedingsrisico);
- NSAID's (hoger ulcus en bloedingsrisico).

Het gegeven advies is afhankelijk van het middel en kan verschillen: kies een alternatief geneesmiddel of alternatieve toedieningsvorm (kaliumpotassiumdrank of chloralhydraat rectaal), weeg het voordeel van effect af tegen het nadeel, instrueer de patiënt of geef maagbescherming.

Maagbescherming bij NSAID-gebruik

Maagbeschermende maatregelen bij gebruik van elk NSAID, anders dan met een PPI, zijn maatregelen zoals:

- controleer of het NSAID kan worden gestopt. Overweeg vervanging van een NSAID, bijvoorbeeld bij de indicatie pijn door paracetamol (of een andere pijnstiller);
- bij een juiste indicatie voor een NSAID bij een peptisch ulcus in het verleden en onbekende H.p.-status: verricht H.p.-diagnostiek en eradiceer bij een positieve uitslag;
- instrueer het NSAID te staken bij maagpijn en direct contact op te nemen bij hematemesis of melena.

Maagbescherming met een PPI bij een niet-selectief NSAID (exclusief een salicylzuurderivaat als trombocytenaggregatiemmer) is geïndiceerd bij:⁵⁵

klachten vaak na verloop van tijd verbeteren.

Patiënten van 50 jaar en ouder:^{16,17}

- overweeg een gastroscopie, ook zonder alarmsymptomen, vanwege de kans op een maligniteit. Kenmerken waarbij carcinomen vaker voorkomen zijn: mannelijk geslacht, hogere leeftijd en de in de paragraaf *Achtergronden* beschreven risicofactoren die geassocieerd zijn met maag- en slokdarmcarcinoom.

- leeftijd van 70 jaar of hoger of;
- een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis ongeacht de leeftijd;
- bij 2 of meer van de volgende factoren (het risico op complicaties stijgt als er meerdere factoren aanwezig zijn):
 - leeftijd tussen 60 en 70 jaar;
 - ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;
 - hoge dosering van een niet-selectief NSAID;
 - gebruik van comedatie met een hoger risico op maagcomplicaties: cumarinderivaat, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor), acetylsalicylzuurderivaat (als trombocytenaggregatiemmer), systemisch werkend glucocorticoid (zie paragraaf *Achtergronden*), SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton.

Maagbescherming met een PPI bij een acetylsalicylzuurderivaat als trombocytenaggregatiemmer en afwezigheid van niet selectief NSAID-gebruik is geïndiceerd bij:⁵⁶

- een leeftijd van 80 jaar of hoger;
- een leeftijd vanaf 70 jaar en co-medicatie met een hoger risico op maagcomplicaties: cumarinderivaat, P2Y12-remmer (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor), systemisch werkend glucocorticoid (zie paragraaf *Achtergronden*), SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon of spironolacton;
- een leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis.

Medicamenteuze maagbescherming:

Als medicamenteuze preventie van maagcomplicaties wordt een PPI geadviseerd.⁵⁷ Misoprostol geeft vaak bijwerkingen en moet meermalen per dag worden ingenomen en selectieve NSAID's hebben uitgebreide cardiovasculaire contra-indicaties en zijn minder goed onderzocht bij deze indicatie. Daarnaast is een PPI goedkoper dan deze beide alternatieven.

- Geef een PPI in standaarddosering, bijvoorbeeld omeprazol, tenzij de patiënt clopidogrel gebruikt. Geef in dat geval geen omeprazol, maar pantoprazol in standaarddosering.⁵⁸

Patiënten jonger dan 50 jaar:¹⁶

- omdat maag- of slokdarmcarcinomen nagenoeg niet voorkomen bij patiënten jonger dan 50 jaar zonder alarmsymptomen, wordt een gastroscopie bij hen niet geadviseerd;
- overweeg, vooral bij patiënten jonger dan 50 jaar, een benadering zoals beschreven in de NHG-Standaard Soma-tisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK).

Beleid na gastroscopie

Geen verklarende bevindingen bij gastroscopie

Bevindingen als een niet-erosieve bulbitis of duodenitis, een niet-erosieve gastritis, een hiatus hernia (hernia diafragmatica), een gastro-oesofageale prolaps of insufficiënte gastro-oesofageale overgang vormen geen verklaring voor de klachten en hebben geen therapeutische consequenties voor het beleid bij maagklachten. Het beleid is hetzelfde als in de situatie dat er bij gastroscopie geen afwijking wordt gevonden en is afhankelijk van de klachten.

Bij afwezigheid van verklarende bevindingen bij gastroscopie wordt onderscheid gemaakt tussen:

- gastro-oesofageale refluxziekte als refluxklachten op de voorgrond staan;⁵
- functionele klachten als overige maagklachten op de voorgrond staan.

Bij gastro-oesofageale refluxziekte en functionele klachten:

- stem voorlichting en advies af op persoonlijke factoren (psychologische factoren, voedsel en leefstijl);
- geef zuurremmende medicatie (zie eerste episode);^{40,41}
- bespreek het nut van periodieke afbouwopgingen bij gebruik van medicatie [kader 3].

Bij functionele klachten:

- informeer de patiënt over het chronisch karakter van functionele maagklachten (50 tot 90% van de patiënten houdt intermitterend of continu klachten) en de beperkte therapeutische opties;
- probeer bij functionele klachten – als een PPI geen effect heeft – domperidon 3 maal daags 10 mg (maximaal 4 maal daags 20 mg);⁴¹
- overweeg bij functionele klachten een benadering zoals beschreven in de NHG-Standaard Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK);
- antidepressiva en psychologische interventies als behandeling van functionele maagklachten worden niet geadviseerd.^{42,43}

Bij gastro-oesofageale klachten:

- overweeg verwijzing naar een MDL-arts als na minimaal 12 weken gebruik

van de dubbele dosis PPI therapieerisistentie bestaat bij refluxklachten om deze diagnose te bevestigen en de mogelijkheid van refluxchirurgie te bespreken.⁴⁴

Oesofagitis

De ernst van de klachten correspondeert niet altijd met de ernst van de oesofagitis.

- Start bij oesofagitis met endoscopisch graad A of B⁴⁵ een PPI in standaarddosering [tabel 1].⁴⁶ Geef bij onvoldoende effect na twee weken tweemaal daags de standaarddosering PPI.

- Behandel gedurende acht weken en probeer daarna het PPI-gebruik te stoppen [kader 3].
- Indien er klachten blijven bestaan: behandel op geleide van de klachten en probeer uit te komen met de minst sterk zuurremmende medicatie.
- Geef bij ernstiger vormen van oesofagitis (endoscopisch graad C of D) levenslang een onderhoudsbehandeling met een PPI in standaarddosering. Overleg met de specialist over de noodzaak van een controle gastroscopie na acht tot twaalf weken en over de verdere controles.

Totstandkoming

In december 2010 startte een werkgroep met de herziening van de NHG-Standaard Maagklachten. De werkgroep bestond uit de volgende leden: J.A.M. Dirven, huisarts te Renswoude; C.G. Heemstra-Borst, huisarts te Veldhoven; dr. G.J.B. Hurenkamp, huisarts te Utrecht; prof.dr. M.E. Numans, huisarts te Utrecht; M.E. Scheele, huisarts te Schiedam; prof.dr. N.J. de Wit, huisarts te Utrecht. Belangenverstrengeling in de periode van 2005 tot 2010 is gemeld door prof. dr. M.E. Numans (Nycomed, 2008: wetenschappelijk onderzoek; Astra-Zeneca, 2007: advies).

E. de Jongh, arts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, begeleidde de werkgroep en voerde de redactie. Dr. R.M.M. Geijer, huisarts, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling. M.M. Verduijn, apotheker, was als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie van dezelfde afdeling betrokken. Dr. J.S. Burgers was als hoofd van deze afdeling betrokken. M.A. Kijser, huisarts, was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie.

Op 15 maart 2012 is de ontwerpstandaard besproken in een focusgroep met tien huisartsen, geleid door dr. S.S.M. Mol.

Namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie is dr. N.L.A. Arents, medisch microbioloog te Veldhoven, betrokken geweest bij het onderdeel H.p.-diagnostiek en behandeling.

Namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen zijn dr. W. de Boer, MDL-arts Ziekenhuis Bernhoven te Oss en dr. M.E. Otten, MDL-arts Meander Medisch Centrum te Amersfoort, als meelezer betrokken geweest vanaf november 2011.

Als referenten bij de standaard traden op: dr. J. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van Huisarts en Wetenschap; K.Y. Tsoi, apotheker en dr. S.D. Borgsteede, apotheker/epidemioloog, beiden namens de afdeling me-

dicatiebewaking van Health Base, Houten; dr. W. de Boer, MDL-arts Ziekenhuis Bernhoven te Oss en dr. M.H. Otten, MDL-arts Meander Medisch Centrum te Amersfoort, beiden namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen; dr. A.W. van der Velden, senior onderzoeker Julius Centrum te Utrecht; S. Jaber, beleidsmedewerker Kwaliteit van de Nederlandse Internisten Vereniging, mede namens de commissie Richtlijnen van de NIV; dr. J.J. Maas, bedrijfsarts, namens de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde; K. de Leest, dr. T. Schalekamp en R.M. Dull, allen apothekers en P.N.J. Langendijk, ziekenhuisapotheker en R. Tahmassian, ziekenhuisapotheker in opleiding, allen namens de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie van de KNMP; prof. dr. H.E. van der Horst, huisarts en hoogleraar huisartsgeneeskunde VUmc; dr. J.F.L. Weel, arts-microbioloog te Leeuwarden; M. Avonts, huisarts, namens de Vlaamse Vereniging van Huisartsen; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en hoogleraar vrouwenstudies geneeskunde UMC St Radboud; dr. M.M. Tabbers, kinderarts MDL, EKZ/AMC; L. van de Aa en A. Tonen, diëtisten beiden namens van de Nederlandse Vereniging van Diëtisten; dr. J. Muris, huisarts, hoofd huisartsopleiding Maastricht. Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft. I. van der Sar en dr. R. Starmans, beiden huisartsen, hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het basisplan. In juli 2012 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De gevolgde zoekstrategie voor de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie www.nhg.org). Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

- Volg bij een barrettoesofagus het advies van de MDL-arts.⁴⁷

Ulcus duodeni

- Geef een *H. pylori*-eradicatiebehandeling zonder *H. pylori*-diagnostiek en behandel daarna vier weken met een PPI in standaarddosering.
- Bouw daarna het PPI-gebruik af (zie afbouwschema).
- Controleer na behandeling op *H. pylori*-eradicatie.

Ulcus ventriculi

- Verricht *H. pylori*-diagnostiek indien nog niet verricht.
- Bij *H. pylori*-negatieve ulcera: behandel gedurende vier weken met een PPI in standaarddosering.
- Bij *H. pylori*-positieve ulcera: geef eradicatiebehandeling en behandel daarna vier weken met een PPI in standaarddosering.

- Bouw daarna het PPI-gebruik af (zie paragraaf *Chronisch gebruik zuurremmers*) en controleer na behandeling altijd *H. pylori*-eradicatie.
- Laat een controle gastroscopie verrichten acht weken na de start van succesvolle eradicatiebehandeling om een carcinoom uit te sluiten.

Erosieve gastritis of een erosieve bulbitis

- Bij een erosieve gastritis of bulbitis: verricht *H. pylori*-diagnostiek (indien nog niet verricht) en eradiceer *H. pylori* zo nodig.
- Controleer na behandeling op *H. pylori*-eradicatie.
- Geef een PPI in standaarddosering gedurende vier weken en bouw daarna het PPI-gebruik af.

VERWIJZING

- Verwijs voor gastroscopie of consultatie bij alarmsymptomen [**kader 1**].

- Overleg met een MDL-arts bij gastroscopische diagnoses als: achalasie, oesofagusvarices, candida-oesofagitis, poliepen, benigne tumoren, divertikels, hypertrofische gastropathie (ziekte van Ménétrier) en een corpus alienum.
- Verwijs naar een MDL-arts:
 - bij verdenking op therapieresistentie bij refluxklachten;
 - bij een gastroscopisch aangetroffen carcinoom of een barrettoesofagus.
- Verwijs naar een bedrijfsarts bij maagklachten gerelateerd aan het beroep.

© 2013 Nederlandse Huisartsen Genootschap

NOTEN EN LITERATUUR

Zie voor de noten en de literatuur www.henw.org, rubriek NHG-Standaarden.

NOTEN

1 Definitie maagklachten en leeftijdsgrens

Het Engelse equivalent van maagklachten is *dyspepsia*. Er bestaat geen algemeen geaccepteerde definitie voor maagklachten. De Working Party classification definieerde in 1988 dyspepsia als elk symptoom dat terug te voeren was op het bovenste deel van de tractus gastro-intestinalis dat minstens vier weken aanwezig was [Anonymous 1988]. De Rome-1-consensus sloot in 1991 patiënten met zuurbranden uit van de definitie en de Rome-3-consensus beschrijft alleen functionele maagklachten [Drossman 2006]. Omdat bij initiële presentatie van maagklachten onduidelijk is wat de oorzaak is (zie noot 2 Verband klinische en endoscopische diagnose) heeft de werkgroep besloten om maagklachten breed te definiëren en aan te sluiten bij de 1988 Working Party classification. Ook de NICE richtlijn Dyspepsia uit 2004 en de Cochrane review Initial management strategies for dyspepsia uit 2009 volgen deze 'brede' definitie. Alhoewel maagklachten zich acuut kunnen presenteren, beschrijft deze standaard vooral het beleid bij patiënten met niet spoedeisende klachten en spreekt over 'niet-acute klachten'. De definitie sluit daarmee aan bij de periode van vier weken uit de definitie van de Working Party classification en de NICE-richtlijn. Het beleid bij acute klachten die hun oorsprong hebben in het bovenste deel van de tractus gastro-intestinalis wordt beschreven in de paragraaf *Alarmsymptomen*.

Voor informatie over gastro-oesofageale reflux bij pasgeborenen wordt verwezen naar de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode. Informatie over kinderen is ook beschikbaar in de NVK-richtlijn Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen van 0 tot 18 jaar en de NVK-richtlijn *H. pylori*-infectie bij kinderen van 0 tot 8 jaar.

2 Verband klinische en endoscopische diagnose

Een meta-analyse (15 onderzoeken, totaal 11.366 patiënten, van wie 42% geïdentificeerd werd als organische dyspepsie) vergeleek prospectief de diagnose van de clinicus, een computermodel en een combinatie van beide met de resultaten van gastroscopie bij volwassenen met klachten van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, die voor endoscopie verwezen werden. Het computermodel en de clinicus presteerden vergelijkbaar en daarom werden de resultaten gecombineerd. De likelihood ratio (LR) van de diagnose 'organische dyspepsie' was 1,6 (95%-BI 1,4 tot 1,8), van een peptisch ulcus 2,2 (95%-BI 1,9 tot 2,6) en van oesofagitis 2,5 (95%-BI 1,9 tot 3,0) [Moayyedi 2006].

Overwegingen: bij een LR van 2 en een pretestwaarschijnlijkheid van respectievelijk 5% (ulcus) en 20% (oesofagitis) stijgt de posttestwaarschijnlijkheid tot respectievelijk ongeveer 10% (ulcus) of tot bijna 40% (oesofagitis). Dergelijke LR's zijn te laag om op basis van de klachten een betrouwbaar onderscheid te maken tussen organische en functionele ziekte.

Conclusie: er is onvoldoende verband tussen de klinische diagnose en de gastroscopiebevinding.

3 Behandelresultaat eerste episode in relatie tot het dominante symptoom

Ten aanzien van het effect van behandeling in relatie tot het dominante symptoom (pijn versus zuurbranden en/of regurgitatie) is weinig goede informatie beschikbaar. In 5 onderzoeken is informatie gevonden, maar het betreft meestal subgroepenanalyses, waardoor de bewijskracht beperkt is.

In een subgroepenanalyse van een meta-analyse van individuele patiëntgegevens ($n = 1924$) naar het effect van directe gastroscopie vergeleken met *H. pylori*-diagnostiek en behandeling bleek geen verschil in effect (aanwezigheid van klachten na 1 jaar) tussen beide strategieën bij de patiënten ($n = 929$) met als dominante klacht epigastrische pijn (RR 0,96; 95%-BI 0,89 tot 1,04) versus zuurbranden

(RR 0,93; 95%-BI 0,93 tot 1,02) [Ford 2005].

In een RCT ($n = 349$) werden eerstelijnspatiënten met maagklachten verdeeld over vier managementstrategieën: empirische behandeling gebaseerd op aanwezige symptomen (a), of empirische behandeling onafhankelijk van de gepresenteerde symptomen met omeprazol (b) of cisapride (c), of directe gastroscopie (d). De patiënten werden retrospectief ingedeeld naar de dominante klacht (reflux- of maag- of niet-specifieke klachten, waarbij de eerste het meest voorkwamen (circa 50%). Na 8 weken en na 1 jaar bestonden er geen significante verschillen tussen beide groepen in het aantal patiënten met therapiefalen (gedefinieerd als > 8 weken zuurremmers nodig, huisartsconsult vanwege persisterende of recidiverende klachten, aanvullend onderzoek nodig of verwijzing naar een specialist) [Lewin van den Broek 2001].

In een RCT ($n = 699$) werden eerstelijnspatiënten met maagklachten gerandomiseerd tussen *H. pylori*-diagnostiek en behandeling of empirisch PPI met als primaire uitkomstmaat de kosten per QALY. In een subgroepenanalyse werd tussen beide strategieën geen verschil in de kwaliteit van leven gevonden bij patiënten met de dominante klacht maagpijn (verschil 0,9; 95%-BI -1,2 tot 2,9) en evenmin bij patiënten met als dominante klacht zuurbranden (verschil 1,0; 95%-BI -1,3 tot 3,2) [Delaney 2008].

In een RCT ($n = 722$) werden eerstelijnspatiënten met maagklachten gerandomiseerd tussen 3 strategieën: 'H. pylori'-diagnostiek en -behandeling', 'PPI', en 'PPI gevolgd door *H. pylori*-diagnostiek en behandeling wanneer symptomen verbeterden' met als primaire uitkomstmaten na 1 jaar symptomen, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en totale kosten. In een subgroepenanalyse werd geen verschil in de primaire uitkomstmaten gevonden tussen patiënten met of zonder refluxsymptomen als dominante klacht [Jarbol 2006].

In een RCT ($n = 664$) werden eerstelijnspatiënten met een eerste episode van maagklachten gerandomiseerd tussen stapsgewijze behandeling met een 4 maal daags aluminiumoxide 200 mg/magnesiumhydroxide 400 mg (antacidum), gevolgd door ranitidine 2 maal daags 150 mg, gevolgd door pantoprazol 1 maal daags 40 mg, waarbij elke stap 4 weken duurde (*step up*) of een stapsgewijze waarin de volgorde van de medicatie was omgekeerd (*step down*). De primaire uitkomstmaat was symptoombestrijding en kosteneffectiviteit na 6 maanden. In een subgroepenanalyse bleek geen verschil in symptoombestrijding in de subgroep met dominant refluxklachten en die met dominant maagklachten (65% versus 73%; $p = 0,28$) [Van Marrewijk 2009].

In een RCT ($n = 294$) werden eerstelijnspatiënten met maagklachten en een positieve *H. pylori*-ademtest gerandomiseerd tussen eradicator (PPI + antibiotica) of placebo (PPI + placebo antibiotica) gedurende 1 week, waarna het beleid werd overgelaten aan de huisarts. Na 1 jaar bleek eradicator effectiever ten opzichte van de primaire uitkomstmaat (geen of weinig symptomen) dan placebobehandeling (50% versus 36%; $p = 0,02$). Het percentage symptoomverbetering bij patiënten met verschillende dominante symptomen was van gelijke grootte in beide groepen (in eradicatorgroep 43% bij refluxklachten en 54% bij de niet-refluxgroep; in de placebogroep 32% bij refluxklachten en 39% bij de niet-refluxgroep) [Chiba 2002].

Conclusie: er is consistent bewijs dat het effect van de verschillende behandelstrategieën niet verschilt bij de twee dominante symptomen (pijn versus zuurbranden en/of regurgitatie).

4 Definitie refluxklachten en gastro-oesofageale refluxziekte

De Engelse term voor gastro-oesofageale refluxziekte is Gastro (O)esophageal Reflux Disease (GORD of GERD). De definitie van gastro-oesofageale refluxziekte, gebaseerd op de Montrealconsensus van 2005, luidt: GORD is a condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The typical reflux syndrome

is defined by the presence of troublesome heartburn and/or regurgitation [Vakil 2006b].

Overwegingen: zuurbranden en regurgitatie worden als typische refluxklachten beschouwd. De hierboven beschreven (consensus) definitie van GORD (refluxziekte) beschrijft enerzijds een pathofysiologisch mechanisme en anderzijds een typisch klachtenpatroon (syndroom). De samenhang tussen beide wordt niet duidelijk (welk onderzoek is nodig om de diagnose te stellen, bestaat er een relatie met de klachtduur).

Reflux (het terugstromen van maagzuur in de slokdarm) geeft niet altijd klachten. Reflux kan worden aangetoond door een combinatie van verschillende onderzoeken zoals gastroscopie, 24-uurs-pH-meting, oesofagusmanometrie en impedantiemeting, waarbij ook andere oorzaken van klachten worden uitgesloten. Als reflux gepaard gaat met endoscopische slokdarmafwijkingen kan in ieder geval worden gesproken van refluxziekte. In de (inter)nationale literatuur is het gebruikelijk om bij een gastroscopie zonder afwijkingen bij typische refluxklachten (ENRD: *endoscopic negative reflux disease*), ook te spreken van refluxziekte.

De werkgroep hanteert de begrippen refluxklachten en refluxziekte als volgt:

- zonder gastroscopie (bij empirische behandeling) wordt gesproken over refluxklachten.
- na gastroscopie, spreekt de werkgroep bij typische refluxklachten over refluxziekte als er geen afwijkingen zijn geconstateerd en sluit zo aan bij de internationale term ENRD. Als er wel afwijkingen worden gevonden wordt gesproken over refluxoesofagitis.

Het lijkt passend om over refluxklachten te spreken bij empirische behandeling omdat er onvoldoende relatie is tussen het soort klachten en de onderliggende aandoening (zie noot 2 Verband klinische en endoscopische diagnose). Daarnaast verschilt het effect van verschillende behandelstrategieën bij empirische behandeling niet tussen de twee dominante symptomen pijn versus typische refluxklachten (zie noot 3 Behandelresultaat eerste episode in relatie tot het dominante symptoom). De follow-up in deze onderzoeken loopt tot 1 jaar.

In de praktijk wordt echter ook wel van refluxziekte gesproken zonder gastroscopie bij typische refluxklachten die langer duren. De veronderstelling daarbij is dat langer bestaande typische refluxklachten duiden op refluxziekte en onderscheiden kunnen worden van een functionele oorzaak. De werkgroep overweegt daarbij dat:

- het onderscheid van de werkgroep tussen refluxklachten en refluxziekte de arts vrijlaat om in de empirische fase te veronderstellen dat reflux(ziekte) de oorzaak van de klachten is;
- de Montreal definitie van GORD niet aanfeest na hoeveel tijd er sprake is van 'klachten die langer duren' en uit de literatuur niet duidelijk is na welke termijn bij empirische behandeling het onderscheid tussen refluxklachten en functionele klachten therapeutische consequenties heeft;
- bij ENRD (dus na gastroscopie: zie noot 4o Effect PPI's of H₂-receptorantagonisten bij refluxklachten zonder endoscopisch afwijkingen) is een PPI het meest effectief. De door de werkgroep gekozen begrippen beperken niet de mogelijkheid een PPI voor te schrijven bij patiënten met refluxklachten, bij wie de diagnose refluxziekte wordt verondersteld.

Gebruik van het woord ziekte is passender pas na het moment van gastroscopie, omdat er dan meer duidelijkheid over mogelijke oorzaken bestaat. Het onderscheid tussen refluxziekte en functionele klachten sluit daarnaast beter aan de opzet van veel onderzoek (patiënt onderging wel of geen gastroscopie). Bij functionele klachten zijn er wel therapeutisch andere overwegingen (domperidon, of een benadering zoals beschreven in de NHG-Standaard Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten).

5 Epidemiologie

Uit een in 1997 uitgevoerd onderzoek naar het voorkomen van maagklachten in de eerste lijn blijkt dat de prevalentie van maagklachten in de eerste lijn 3,4% was [Van Bommel 2001]. Uit het landelijk informatie netwerk huisartsenzorg blijkt de volgende prevalentie (per 1000 patiënten) in de huisartsenpraktijk: maagpijn: 18,7; zuurbranden: 7,6; ziekte van de oesofagus: 9,7; ulcus duodeni: 0,9; ander ulcus pepticum: 0,8; stoornis in de maagfunctie: 8,6 [NIVEL 2010].

6 Incidentie onderliggende aandoening

In een onderzoek (n = 400 eerstelijnspatiënten met maagklachten die endoscopie ondergingen) was de frequentie van gastro-oesofageale refluxziekte 18%, van een ulcus 15%, van galstenen 2%, van carcinoom 2%, van functionele aandoeningen 52%, van lactose intolerantie 9% en van niet gespecificeerde aandoeningen 4% [Heikkinen 2000].

In een Nederlands onderzoek (n = 565; gemiddelde leeftijd 46 jaar) ondergingen patiënten uit de huisartsenpraktijk die minimaal 2 weken maagklachten hadden (zonder alarmsymptomen of maagoperatie in het verleden) een gastroscopie. Van hen had 0,7% een carcinoom, 6,7% een ulcus, 37,9% mucosaschade (oesofagitis, bulbitis of ernstige gastritis) en 0,9% had andere relevante afwijkingen (onder andere oesofagusvarices, achalasia of poliepen). Het merendeel (53,8%) had geen of minimale afwijkingen (hiatus hernia, gastro-oesofageale prolaps of chronische gastritis) [Weijnen 2001].

In een ander onderzoek in Nederland bij eerstelijnspatiënten (n = 1025, gemiddelde leeftijd 51,8 jaren) werden de volgende percentages aandoeningen gevonden (totaal > 100% omdat meerdere diagnoses naast elkaar kunnen voorkomen): 2,3% carcinoom, 16,1% ulcera, 12,2% oesofagitis. Bij meer dan driekwart (81,3%) werd geen of minimale afwijkingen gevonden (14,2% duodenitis/bulbitis, 17,4% gastritis, 16,9% hiatus hernia, 32,8% geen afwijkingen) [Adang 1995].

Overwegingen: de gegevens komen uit onderzoek dat 15 tot 20 jaar oud is. De incidentie van zowel ulcus duodeni als ulcus ventriculi is de laatste jaren gedaald (zie noot 7 Incidentie maagziekten). Ook het meest recente onderzoek van Van Weijnen illustreert dit.

Conclusie: de werkgroep schat dat van verwezen patiënten 20 tot 25% gastro-oesofageale refluxziekte, 5% een ulcus, 60 tot 70% functionele maagklachten en minder dan 1% een carcinoom van maag of oesofagus heeft.

7 Incidentie maagziekten

Het aantal nieuwe gevallen van *ulcus duodeni* daalde eind jaren tachtig voor mannen van 3 tot 4 naar minder dan 1 per 1000 per jaar [tabel 2]. Bij vrouwen daalde de incidentie van 1,5 naar minder dan 0,5 per 1000 per jaar. De leeftijdsklasse waarin de incidentie het hoogst is, is bij mannen verschoven naar een leeftijd > 65 jaar (vroeger hoog vanaf het 25^e jaar). Bij vrouwen is de hoogste incidentie boven de 75 jaar.

De incidentie van *ulcus ventriculi* is in de periode 1985 tot 2006 gedaald van gemiddeld 0,6 naar 0,2 nieuwe gevallen per 1000 patiënten bij mannen en van 0,5 naar 0,3 bij vrouwen [Van de Lisdonk 2008].

8 Alarmsymptomen en leeftijd en geslacht als indicatie voor gastroscopie

De prevalentie van alarmsymptomen is hoog, 10 tot 13% van de eerstelijnspatiënten met maagklachten heeft alarmsymptomen [Saló 2008, Meineche-Schmidt 2002]. In een meta-analyse (9 cohortonderzoeken, n = 16.161, gemiddelde prevalentie van een maag- of oesofagusmaligniteit 2,8%) was de gepoolde sensitiviteit van slikklachten, anemie/bloeding, misselijkheid/braken, gewichtsverlies of elk alarmsymptoom respectievelijk 25%, 17%, 27%, 24% en 75%. Dit laatste cijfer betekent dat 25% van de patiënten met een maagcarcinoom geen alarmsymptoom had. De gepoolde positieve voorspellende waarden (PPV)

voor dezelfde symptomen waren respectievelijk 6,6%, 4,6%, 7,5%, 7,9% en 5,9%. Dit laatste cijfer betekent dat 5,9% (afgerond 6%) van de patiënten met alarmsymptomen een maligniteit heeft. De gepoolde negatieve voorspellende waarden (NPV) waren 98,8%, 97,9%, 97,5%, 94,3 en 99,4%. Dit laatste cijfer betekent dat er een kans is van ongeveer 1:175 om een maligniteit te missen bij een patiënt zonder alarmsymptomen. Omdat de patiënten in de cohortonderzoeken een geselecteerde populatie betrof (met een hoger percentage maligniteiten), zal in de algemene bevolking de sensitiviteit en de PPV van alarmsymptomen slechter zijn, hoewel het NPV hoog blijft [Fransen 2004].

In een andere meta-analyse (15 onderzoeken, n = 57.363, gemiddelde prevalentie van een maag- of oesofagusmaligniteit 0,8%) varieerde de sensitiviteit tussen 0 tot 83%; er bleek significante heterogeniteit tussen de onderzoeken te bestaan. De specificiteit varieerde tussen de 40 tot 98%. Als de onderzoeken met een sensitiviteit van 0% werden uitgesloten, was de gepoolde sensitiviteit 67% (95%-BI 54 tot 83%) en de gepoolde specificiteit 66% (95%-BI 55 tot 79%). De auteurs concluderen dat alarmsymptomen een beperkte waarde hebben bij het diagnosticeren van maag- of oesofaguscarcinoom [Vakil 2006a].

De afwezigheid van alarmsymptomen heeft echter een zeer hoge voorspellende waarde voor het uitsluiten van een maagcarcinoom. Dit laatste wordt echter voor een groot deel verklaard door de relatief lage incidentie van maligniteiten van maag en oesofagus.

In 2 retrospectieve onderzoeken in Engeland bleek dat in de algemene bevolking de prevalentie van patiënten < 55 jaar zonder alarmsymptomen met een maligniteit van maag of oesofagus 1 per miljoen per jaar was. Onderzoek in Canada en de VS toonde soortgelijke getallen [Talley 2004].

De combinatie van hoge prevalentie van alarmsymptomen met lage sensitiviteit en lage positief voorspellende waarde voor het ontdekken van een maligniteit heeft 2 gevolgen indien op basis van alarmsymptomen wordt geselecteerd voor gastroscopie: enerzijds ondergaan veel patiënten een gastroscopie waarbij weinig maligniteiten worden gevonden, anderzijds worden relatief veel (van de heel kleine groep met) maligniteiten zo niet opgespoord (tot 25%) [Fransen 2004].

Vanwege deze beperkingen van alarmsymptomen als diagnostisch hulpmiddel is gezocht naar alternatieve strategieën die huisartsen beter in staat stellen om met gastroscopie maligniteiten op te sporen. Uit de prevalentiecijfers blijkt dat oesofagus- en maagcarcinoom bijna niet voorkomen < 50 jaar. Engelse, Canadese en Amerikaanse richtlijnen houden daarom een leeftijd van 50 of 55 jaar aan als grens waarboven gastroscopie geïndiceerd is. Verder blijkt dat maligniteiten veel vaker voorkomen bij mannen. Daarom lijkt het logisch om leeftijd en geslacht als kenmerken te betrekken bij selectie van patiënten voor gastroscopie. Echter, in computermodellen blijkt de opbrengst van selectie daardoor echter niet veel te verbeteren [Vakil 2006a]. De beperkte waarde van leeftijd als aanvullend criterium blijkt ook uit een groot recent eerstelijns onderzoek waarin alarmsymptomen het risico op maligniteit 5 tot 6 maal deed toenemen, maar een jaar extra leeftijd het risico op maligniteit met slechts een factor 1,07 deed toenemen. Een definitieve leeftijdsgrens kan dan ook niet worden vastgesteld [Saló 2008].

In een Nederlands eerstelijns diagnostisch prevalentieonderzoek (n = 861) bleek dat naast de klassieke alarmsymptomen ook de afwezigheid van nachtelijke pijn (OR 0,3) en zuurbranden overdag (OR 0,2) geassocieerd zijn met het aantreffen van een maligniteit. Echter de meerwaarde van deze factoren als toevoeging aan de klassieke alarmsymptomen in een voorspellend model is tot nu toe niet gereproduceerd [Numans 2001].

Ondanks de mogelijk wat lage gastroscopie-opbrengst zijn alarmsymptomen in Nederland bij huisartsen en MDL-artsen en ook internationaal volledig geaccepteerd als indicatie voor gastroscopie.

Tabel 2 Incidentie van maagziekten (per 1000 patiëntjaren) 1985 tot 2006 in de huisartsenpraktijk

Diagnose	Mannen	Vrouwen
Dyspepsie werkdiagnose, overeenkomend met maagklachten bij 1 ^e episode)	15,1	17,5
Ziekten oesofagus, meest oesofagitis, vastgesteld door typische anamnese of scopie)	1,4	1,4
Ulcus duodeni röntgenologisch of gastroscopisch vastgesteld)	1,2	0,6
Ulcus ventriculi (röntgenologisch of gastroscopisch vastgesteld)	0,4	0,3
Hernia diaphragmatica	0,7	0,5

pie.

De werkgroep kiest ervoor om een gastroscopie niet aan te raden bij een patiënt < 50 jaar die géén alarmsymptomen heeft. Het totale aantal maag- en oesofaguscarcinoom in deze groep is 224 (zie noot 16 Epidemiologische gegevens maag- en oesofaguscarcinoom). Op basis van de aannames dat 25% van de patiënten met maag- of oesofaguscarcinoom geen alarmsymptomen heeft, zullen daarvan 56 per jaar geen alarmsymptomen hebben. Dit aantal is zeer laag in relatie tot het totale aantal patiënten met maagklachten < 50 jaar. Bij een patiënt ≥ 50 jaar die geen alarmsymptomen heeft zijn het aantal jaren dat de patiënt ouder dan 50 jaar is, het mannelijk geslacht en de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren (zie noot 17 Risicofactoren voor maag- en oesofaguscarcinoom) kenmerken die de kans op maag- en oesofaguscarcinoom groter maken.

Conclusie:

1. Alarmsymptomen komen veel voor, maar zijn slechte voorspellers van maligniteiten. Desondanks zijn alarmsymptomen breed geaccepteerd als indicatie voor gastroscopie.
2. Ongeveer 6% van de patiënten met alarmsymptomen heeft een maligniteit.
3. Patiënten < 50 jaar zonder alarmsymptomen: de afwezigheid van alarmsymptomen is, vooral < 50 jaar, een goede voorspeller van de afwezigheid van een maag- of oesofaguscarcinoom. Het absolute aantal patiënten in Nederland < 50 jaar zonder alarmsymptomen met een maag- of oesofaguscarcinoom (geschat n = 56) is erg laag in relatie tot het totale aantal patiënten met maagklachten. De werkgroep raadt een gastroscopie bij patiënten < 50 jaar zonder alarmsymptomen niet aan als standaardbeleid.
4. Patiënten > 50 jaar: de werkgroep besluit om bij een patiënt ≥ 50 jaar met maagklachten maar zonder alarmsymptomen te adviseren om een gastroscopie te overwegen. Helaas is het adviseren van een gastroscopie bij al deze patiënten niet kosteneffectief. Van alle jaarlijkse nieuwe gevallen van maag- en slokdarmcarcinoom is 94% (circa 3775 patiënten) ouder dan 50 jaar. Slechts 25% van hen heeft geen alarmsymptomen en deze groep vormt maar een klein deel van de totale groep patiënten van 50 jaar en ouder met maagklachten. Het onderzoek naar selectie door een systeem waarin een vaste leeftijdsgrens en geslacht als criteria zijn opgenomen laat geen betere opbrengst zien en wordt daarom niet geadviseerd. Wel besluit de werkgroep dat het aantal jaren dat de patiënt ouder dan 50 jaar is, het mannelijk geslacht en de risicofactoren voor maag- en oesofaguscarcinoom (zie noot 17 Risicofactoren voor maag- en oesofaguscarcinoom) kunnen helpen bij het schatten van de kans op een maag- of oesofaguscarcinoom.

9 Psychosociale factoren

Patiënten met functionele dyspepsie (patiënten die langer dan drie maanden maagklachten hebben en bij wie geen gastroscopische afwijkingen

gevonden zijn) ervaren meer stress, zijn vaker angstig en depressief en hebben meer psychopathologie dan patiënten met een endoscopisch bevestigd ulcus duodeni en gezonde personen [Haug 1995, Wilhelmsen 1994, Talley 1986]. De kwaliteit van leven bij patiënten met functionele dyspepsie is minder dan bij patiënten met een ulcus duodeni [Wilhelmsen 1995]. Stress lijkt een centrale rol te spelen in de ervaren gezondheid en in het hulpzoekgedrag van patiënten. Uit een cross-sectioneel onderzoek bij 360 ongeselecteerde patiënten met maagklachten in de huisartsenpraktijk blijkt dat bij patiënten met maagklachten stress een belangrijke determinant is van de ervaren gezondheid [Quartero 1999].

Bij patiënten met een ulcus lijkt stress een cofactor bij het ontstaan van het ulcus te zijn [Levenstein 1998].

10 Refluxziekte en chronische hoest en heesheid

Verondersteld wordt dat heesheid en chronisch hoesten veroorzaakt zouden kunnen worden door reflux van maaginhoud in het laryngofaryngeale gebied. De precieze relatie is echter onbekend. Er is geen gouden standaard die eenduidig het verband legt tussen reflux en de hoestklachten of heesheid. Het verband tussen refluxziekte en hoestklachten is vaak gebaseerd op empirische behandeling met PPI's, waarbij symptomen verdwijnen na 2 tot 8 weken. In een Cochrane review bleek na 2 tot 3 maanden behandeling met PPI's geen significant verschil met placebobehandeling ten aanzien van het verdwijnen van hoestklachten in 4 van de 9 RCT's (n = 191) bij volwassenen (OR 0,46; 95%-BI 0,19-1,15) [Chang 2011]. Het verdwijnen van hoestklachten was de enige effectmaat die basis van intention to treat kon worden gepoold. Ten aanzien van andere effectmaten (gemiddelde hoest of verandering in hoestscores of verandering van heesheid) konden de resultaten niet worden gepoold. Ook bleek er een groot placebo- en tijds effect op het verdwijnen van hoestklachten.

Conclusie: de relatie tussen refluxziekte en heesheid of hoestklachten is onduidelijk en er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van behandeling met PPI op aan refluxziekte gerelateerde hoestklachten.

11 Acetylsalicylzuurderivaten en maagcomplicaties

Inherent aan de werking van acetylsalicylzuur is het risico op maagbeschadiging (bloeding/perforatie).

Gegevens uit onderzoek: een meta-analyse van 24 dubbelblind placebogecontroleerde trials (n = 65.987) naar het optreden van gastro-intestinale bloedingen bij langdurig gebruik (≥ 1 jaar) van acetylsalicylzuur in lage dosering (vanaf 50 mg per dag) laat zien dat bij 2,5% van de patiënten uit de acetylsalicylzuur-groep bloedingen voorkwamen, in vergelijking met 1,4% van de patiënten uit de placebogroep. Bij een lagere dosis werd geen vermindering van het risico gevonden. Ook de toedieningsvorm maakte geen verschil: het risico op bloedingen bij een toedieningsvorm met vertraagde afgifte was 1,8% vergeleken met 0,9% bij patiënten uit de placebogroepen (n = 4285) [Derry 2000]. Ook uit de samengevoegde gegevens van het HARM-onderzoek (prospectieve casuscontrole, n = 714) en het IPCI-onderzoek (retrospectief cohort, n = 2238) blijkt dat trombocyteneagregatieremmers (TAR's) in absolute zin een belangrijke oorzaak waren van potentieel vermijdbare geneesmiddelgerelateerde gastro-intestinale bloedingen. De 64 gevallen van gastro-intestinale bloedingen werden in verband gebracht met verschillende geneesmiddelen(combinaties) in de volgende aantallen: TAR's bij 28, orale anticoagulantia (OAC) bij 11, NSAID's bij 8, TAR + NSAID bij 10, OAC + NSAID bij 4 en OAC + TAR bij 3 [Ministerie van VWS 2009].

Berekend risico: het absolute risico op maagcomplicaties is berekend door uit te gaan van de (gepoelde) relatieve risico's uit verschillende meta-analyses. Het gepoelde relatieve risico voor

acetylsalicylzuur (alle doseringen) was 2,5 (95%-BI 2,4 tot 2,7). Factoren die samenhangen met een verhoogd risico op maagcomplicaties zijn hogere leeftijd (tot ≥ 5 maal verhoogd risico op 85-jarige leeftijd), geslacht (2 maal verhoogd risico voor mannen), maagklachten (2 maal verhoogd risico), ongecompliceerd ulcus (6 maal verhoogd risico), gecompliceerd ulcus (10 maal verhoogd risico) en NSAID gebruik (2 tot 4 maal verhoogd risico).

Door de relatieve risico's te combineren met gegevens over het voorkomen van risicofactoren uit twee eerste lijndatabases (Engeland, n = 16.598 en Spanje, n = 9129) werd het absolute risico op maagcomplicatie in subgroepen berekend. Het absolute risico varieert van 0,4 tot 120 extra hoge gastro-intestinale complicaties per 1000 persoonsjaren, afhankelijk van de aanwezigheid van extra risicofactoren (leeftijd, geslacht, maagklachten, voorgeschiedenis en NSAID-gebruik). De oudste groep (> 80 jaar) heeft het hoogste risico [Hernandez-Diaz 2006].

Conclusie: het risico op maagcomplicaties bij gebruik van acetylsalicylzuurderivaten is verhoogd, ook bij gebruik van lage doseringen of bij een toedieningsvorm met vertraagde afgifte. Risicofactoren voor maagcomplicaties zijn een hogere leeftijd (vooral > 80 jaar), mannelijk geslacht, maagklachten of complicaties in de voorgeschiedenis en NSAID-gebruik.

12 Relatie klachten bij NSAID-gebruik en maagcomplicaties

In de CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade wordt beschreven dat in onderzoeken waarin NSAID's met placebo, paracetamol of met andere NSAID's worden vergeleken in de regel weinig verschillen worden gevonden wat betreft dyspeptische klachten en er ook geen verschil is in uital wgens dergelijke symptomen. Bij selectieve NSAID's is het percentage uitvallers wegens subjectieve bijwerkingen statistisch significant lager dan bij gebruik van niet-selectieve NSAID's, maar de kleine verschillen zijn klinisch niet van groot belang. In oudere studies worden hogere percentages ulcera vastgesteld in groepen zonder klachten dan in groepen met klachten, een effect dat mogelijk wordt versterkt door gebruik van een lage dosis van een H_2 -receptorantagonist. De CBO-richtlijn concludeert dat maagklachten die optreden tijdens het gebruik van NSAID's geen voorspellende waarde hebben voor het optreden van ernstiger maagcomplicaties zoals ulceratie [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. De werkgroep neemt deze conclusie over.

13 H. pylori-prevalentie

Het meeste onderzoek is gedaan bij patiënten met maagklachten, cijfers uit de algemene populatie zijn zeer schaars. Uit 5 Nederlandse onderzoeken rond het jaar 2000 bij mensen met maagklachten blijkt dat H. pylori-prevalentie varieert tussen 32% en 43,7% [Arents 2002, Loffeld 2003b, Lewin van den Broek 2001, Hurenkamp 2001]. In een recenter eerstelijns-onderzoek was de prevalentie lager, namelijk 25,7% [Van der Velden 2008]. Dit suggereert een dalende trend, wat overeenkomt met een mondiaal dalende trend.

De actuele prevalentie in de algemene populatie is onbekend, maar is zeer waarschijnlijk lager dan de hier gepresenteerde prevalentiecijfers bij mensen met maagklachten. De werkgroep schat de prevalentie in de algemene bevolking op grond van deze gegevens op ongeveer 20%.

Bij kinderen in de algemene bevolking blijkt de H. pylori-prevalentie (serologisch onderzoek) 1,2% [Mourad-Baars 2007]. Omdat H. pylori-besmetting vaak plaatsvindt op kinderleeftijd in een omgeving met een hoge infectiedruk, is het waarschijnlijk dat dit lage percentage de daling van H. pylori-prevalentie in de algemene bevolking weerspiegelt. Ook in het onderzoek van Arents blijkt een significante trend tussen een hoger percentage H. pylori-besmette patiënten en een hogere leeftijd, duidend op een dalende H. pylori-prevalentie in de jongere leeftijdsgroepen [Arents 2011].

In eerstelijns-onderzoek onder patiënten met chronische maagklachten in de regio Amsterdam was bij autochtonen de H. pylori-prevalentie 40% en onder allochtonen (geboren in met name Suriname/Antillen, Marokko, Turkije, Azië) 76% (p < 0,05) [Hurenkamp 2001]. Bij patiënten die een gastroscopie ondergingen kwam bij (voornamelijk Turkse) immigranten H. pylori-besmetting veel vaker voor dan bij autochtonen (75% versus 33%, p < 0,0001) [Loffeld 2003b].

Infectie met het subtype H. pylori-cagA-positief, dat in westerse landen geassocieerd is met ulcuslijden, werd relatief vaker gevonden onder allochtonen (89%) dan onder autochtonen (74%) [Hurenkamp 2001]. Deze bevindingen komen overeen met de internationale literatuur [Pounder 1995, Roberts 2000, Pan 1997, Weel 1996]. Vooralsnog is echter onduidelijk wat de klinische betekenis van deze bevindingen is. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de prevalentieverschillen en het vaker voorkomen van infectie met het subtype cagA-positief moeten leiden tot een ander initieel beleid bij maagklachten bij allochtonen.

Conclusie: de H. pylori-prevalentie in de algemene Nederlandse bevolking wordt geschat op 20% en is dalende. De prevalentie van H. pylori-infectie is bij allochtone patiënten met maagklachten hoger dan bij autochtonen. De cagA-subtypering van H. pylori speelt geen rol in het beleid.

14 Herbesmetting door H. pylori

In een meta-analyse was het jaarlijks H. pylori-herbesmettingsrisico in ontwikkelde landen (10 prospectieve patiëntcontroleonderzoeken, n = 3014) 2,7% en in onderontwikkelde landen (7 prospectieve patiëntcontroleonderzoeken, n = 2071) 13,0%. Bij analyse van patiënten met een langere follow-up en een negatieve C-13-ademtest na één jaar na eradicatiebehandeling werd in dit onderzoek een jaarlijks H. pylori-herbesmettingsrisico van respectievelijk 1,5% en 12,0% gevonden. Het verschil wordt verklaard door het feit dat bij relatief veel patiënten in onderontwikkelde landen die na eradicatie oorspronkelijk als H. pylori-negatief waren getest en later H. pylori-positief bleken, er geen sprake is van herbesmetting maar van rekolonisatie met dezelfde bacteriestam [Niv 2008].

Conclusie: het H. pylori-herbesmettingspercentage na eradicatiebehandeling in Nederland is laag, waarschijnlijk 1,5% per jaar.

15 Relatie H. pylori met maagcarcinoom

H. pylori en het ontstaan van maagcarcinoom: H. pylori-infectie is een cofactor bij het ontstaan van ulcus duodeni of ventriculi (afhankelijk van de populatie krijgt 1 tot 10% van de geïnfecteerden een ulcus) en van maagcarcinoom (afhankelijk van de populatie krijgt ongeveer 0,1 tot 3% van de geïnfecteerden een maagcarcinoom). Een zeer zeldzaam gevolg (< 0,01%) van H. pylori-infectie is het ontstaan van mucosa associated lymphoid tissue (MALT-lymfoom) in de maag dat door H. pylori-eradicatie meestal verdwijnt. De meerderheid van H. pylori-geïnfecteerden heeft echter geen klinische verschijnselen. De WHO heeft een H. pylori-infectie omschreven als een klasse-I-carcinogeen [McColl 2010] maar daaraan geen consequenties verbonden ten aanzien van screening.

Effect van H. pylori-eradicatie op de kans op maagcarcinoom: in 2 RCT's (n = 3888) werd geen verschil gevonden tussen eradicatiebehandeling versus placebo in het risico om maagcarcinoom te krijgen na 7 jaar bij mensen met een hoog risico op maagcarcinoom. Wel werd in 1 RCT (n = 852) aangetoond dat eradicatie de regressie van precancereuze afwijkingen bevorderde in vergelijking tot placebo-behandeling [Leontiadis 2009].

Gepoelde analyses van prospectieve sero-epidemiologisch onderzoek hebben aangetoond dat H. pylori-geïnfecteerden een verhoogd risico hebben om maagcarcinoom te ontwikkelen. In klinisch vervolgonderzoek (niet gerandomiseerd) in Japan is aanemelijk gemaakt dat maagcarcinoom vaker voorkomt bij H. pylori-geïnfecteerden die geen eradicatie ondergingen vergeleken met

hen die wel eradicaie ondergingen [Malfertheiner 2007].

Verband maagcarcinoom en chronisch PPI-gebruik: verondersteld wordt dat een door *H. pylori*-geïnduceerde chronische gastritis kan overgaan in een atrofische gastritis die via metaplasie kan overgaan in maagcarcinoom. Chronisch PPI-gebruik is geassocieerd met het ontstaan van atrofische gastritis bij *H. pylori*-positieve patiënten. Het precieze risico daarop is onbekend en laag, maar kan worden verkleind door *H. pylori*-eradicaie. De prevalentie van atrofische gastritis bij *H. pylori*-positieve patiënten wordt geschat op ongeveer 1% per jaar. Bij *H. pylori*-negatieve patiënten bestaat deze associatie niet [Graham 2008].

Conclusie: *H. pylori* is een cofactor bij het ontstaan van maagcarcinoom. Er zijn aanwijzingen dat *H. pylori*-eradicaie een preventief effect heeft op het ontstaan van maagcarcinoom. De faciliterende rol van chronisch gebruik van PPI's bij *H. pylori*-positieve patiënten op het ontstaan van maagcarcinoom is een extra argument om bij chronisch PPI-gebruik op *H. pylori* te testen.

16 Epidemiologische gegevens maag- en oesofaguscarcinoom

De laatste twintig jaar neemt de incidentie van maagcarcinoom af van ruim 2400 tot 1963 (1241 mannen en 722 vrouwen) [figuur 2]. De laatste twintig jaar is de incidentie van oesofaguscarcinoom verdrievoudigd van ruim 600 tot 1966 (1434 mannen en 532 vrouwen). [2009c]

17 Risicofactoren voor maag- en oesofaguscarcinoom

Risicofactoren voor maagcarcinoom zijn alcoholgebruik, achloorhydrie (ontbreken van maagzuur in het maagsap), *H. pylori*-infectie (bij alle 3 een 2 tot 4 maal verhoogd risico), roken, voeding, eerdere maagsectie (bij alle 3 een 1 tot 2 maal verhoogd risico). Maagcarcinoom komt soms geclusterd voor in families, zodat ook erfelijkheid een risicofactor kan zijn. [IKNL 2009a]

Risicofactoren voor plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus zijn frequente consumptie van extreem hete dranken (< 2 maal verhoogd risico), roken, alcoholgebruik, achalasie (afwezigheid van relaxatie van glad spierweefsel van de onderste oesofagusfunctie, resulterend in stenose), radiotherapie wegens mammacarcinoom (alle 3 een 4 tot 8 maal verhoogd risico), corrosief letsel, plummer-vinsonsyndroom (anemie met dysfagie, glossitis, ontbreken van maagsap en atrofie en scheurtjes van mond, tong en oesofagus) en hoofd-halsmaligniteiten (alle 3 een > 8 maal verhoogd risico).

Risicofactoren voor adenocarcinoom van de oesofagus zijn roken, obesitas (allebei 2 tot 4 maal verhoogd risico), matige refluxklachten, radiotherapie wegens mammacarcinoom (allebei 4 tot 8 maal verhoogd risico) en barrettoesofagus (> 8 maal verhoogd risico, zie ook noot 47 over barrettoesofagus) [IKNL 2010b].

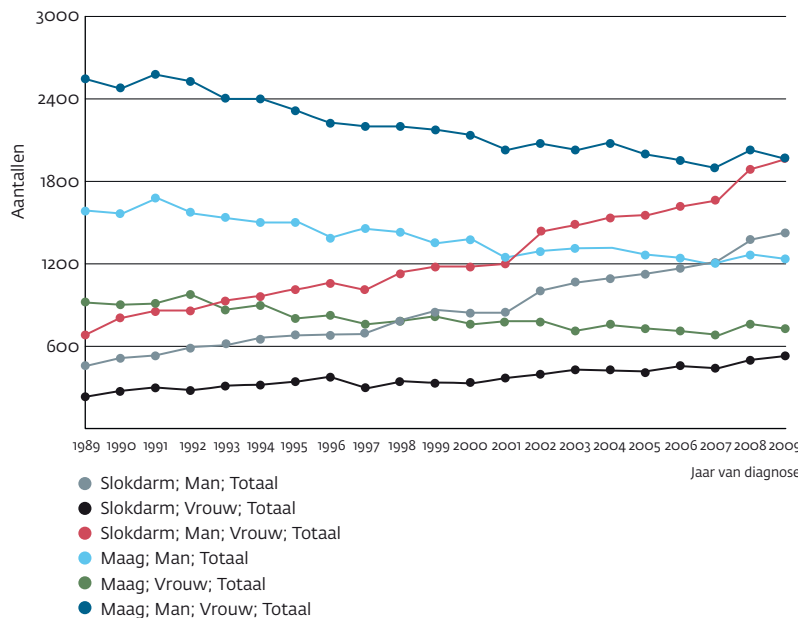
Overwegingen: onbekend is wat de testeigenschappen zijn van deze risicofactoren (alleen of in combinatie of in combinatie met alarmsymptomen) voor het voorspellen van de kans op een maligniteit (bij patiënten zonder alarmsymptomen).

Conclusie: de werkgroep besluit deze risicofactoren desondanks te noemen in de standaard omdat zij bij het besluit tot een gastroscopie bij een patiënt > 50 jaar die geen alarmsymptomen heeft van belang kunnen zijn.

18 Familiair maagcarcinoom

In ongeveer 5% van de gevallen van maagcarcinoom betreft het een familiair voorkomen. Familiair maagcarcinoom is gedefinieerd als het voorkomen van maagcarcinoom bij ten minste 2 eerste- of tweedegraadsfamilieleden waarvan bij ten minste 1 persoon vastgesteld < 50 jaar of als maagcarcinoom voorkomt bij ten minste 3 eerste- of tweedegraadsfamilieleden, onafhankelijk van de leeftijd bij diagnose. De landelijke richtlijn familiair maagcarcinoom beveelt voor de eerste-

Figuur 2 Aantal nieuwe gevallen van maag- en oesofaguscarcinoom in Nederland 1989-2009



graadsverwanten van maagkankerpatiënten als periodieke controle aan: gastroduodenoscopie op circa 40-jarige leeftijd (of 5 jaar vóór jongste diagnose), *H. pylori*-diagnostiek en eradicaie. Periodieke controles worden uitsluitend geadviseerd in studieverband, in centra met expertise op het gebied van hereditair maagcarcinoom.

Ook kan maagcarcinoom voorkomen in het kader van zeldzame tumorsyndromen, zoals bij twee of meer genmutatiedragers in families met het lynchsyndroom, hereditair mamma-/ovariumcarcinoom (BRCA1, BRCA2), familiaire adenomateuze polyposis, MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP), peutz-jegherssyndroom, juveniele polyposis, coudensyndroom, li-fraumenisyndroom. In dat geval is overleg met een klinisch geneticus aangewezen [IKNL 2010a].

19 Nut van gastroscopie bij chronisch gebruik zuurremmers

Bij een *H. pylori*-negatieve patiënt zonder alarmsymptomen die al vele jaren PPI's gebruikt en daarmee geen maagklachten heeft, maar die ondanks afbouwproeven niet zonder zuurremming blijkt te kunnen, zou een reden voor gastroscopie de verdenking op een oesofagitis graad C/D of op een barrettoesofagus of op een maligniteit kunnen zijn. Er zijn geen gegevens bekend of een eenmalige gastroscopie bij deze patiënten zinvol is.

- Oesofagitis graad C/D: een oesofagitis graad C/D wordt eigenlijk alleen gevonden indien geen behandeling met PPI's is gegeven, zodat een gastroscopie bij een patiënt die al PPI's gebruikt om die reden niet zinvol is (deze patiënten krijgen dan al een adequate behandeling).
- Barrettoesofagus: het jaarlijkse risico op oesofaguscarcinoom van barrettpatiënten is veel lager dan altijd werd aangenomen. De effectiviteit van screening van barrettpatiënten wordt daarmee veel lager en is twijfelachtig (zie ook noot 47 Barrettoesofagus). Het nut van screening van alle chronisch zuurremmergebruiker met als doel een barrettoesofagus op te sporen vervalt daarmee. Een vergevorderd concept van de richtlijn Barrettoesofagus van de Orde van Medisch Specialisten vermeldt ten aanzien van het aanvragen van gastroscopie met als doel om de diagnose barrettoesofagus te stellen: er bestaan

geen strikte indicaties voor diagnostiek gericht op het vaststellen van de aanwezigheid van een barrettslokdarm. Op grond van de beschikbare literatuur is gastroscopie met deze indicatie gerechtvaardigd bij blanke mannen ouder dan 50 jaar met langdurige (> 5 jaar) ernstige (dagelijkse) refluxklachten [Siersema 2012].

- Maag- of oesofaguscarcinomen: hiervoor blijven de criteria gelden zoals eerder verwoord (alarmsymptomen, hogere leeftijd, mannelijk geslacht en risicofactoren voor maag- of oesofaguscarcinomen).

Conclusie: de duur van een effectieve PPI-therapie op zichzelf is geen goede indicatie voor een gastroscopie. De belangrijkste reden om een gastroscopie te adviseren is de verdenking op een maligniteit. Zie daarvoor de indicaties bij gastroscopie.

20 Beloop van maagklachten

In een prospectief Nederlands eerstelijns onderzoek (n = 583) waren na 1 jaar beleid bepaald door de huisarts bij 22% van de 518 patiënten die het onderzoek voltooiden, de maagklachten toegenomen. De algemene gezondheid (gemeten met de vijfpunts COOP/Wonca-kaart) was bij 24% onveranderd of licht verslechterd en bij 9% verslechterd. In een multivariate analyse bleek dat maagklachten (> 1 episode per jaar) en een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis vaker geassocieerd waren met een verslechtering van maagklachten. Tevens bleek dat psychologische stress bij het begin van de episode en roken geassocieerd waren met een afname van de klachten.

Conclusie: bij ongeveer driekwart van de patiënten zijn volgens de eigen perceptie de maagklachten na een jaar verbeterd onafhankelijk van de ingestelde behandeling [Quartero 2002].

21 Verwijsjiffers

Uit het Transitieproject blijkt dat van de personen die met maagklachten de huisarts consulteren, per jaar 10 tot 15% wordt verwezen voor aanvullend onderzoek [Okkes 1998]. Dat percentage loopt op bij langer bestaande klachten en bij patiënten die chronisch zuurremmers gebruiken [Van Bommel 2001].

22 Effectiviteit *H. pylori*-eradicaie op klachten bij

Tabel 3 Testeigenschappen *H. pylori*-testen

	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	Positief voorspellende waarde (PVW)	Negatief voorspellende waarde (NVW)
C-13- en C-14-ademtesten				
Gewogen gemiddelde in review (6 RCT's, n = 3643) [Vaira 2001]	94,7	95,7		
In eerstelijnsonderzoek (n = 136, NL) [Weijnen 2001]	92,3	93,4	87,8	95,9
Fecetesten monoklonaal				
Voor eradicatie [Gisbert 2006] (22 RCT's, n = 2499, <i>H. pylori</i> -prevalentie: 62%)	94	97	LR+: 24, LR-: 0,07	
Na eradicatie [Gisbert 2006] (12 RCT's, n = 957, <i>H. pylori</i> -prevalentie 20%)	93	96	LR+: 17, LR-: 0,1	
Serologisch onderzoek (ELISA)				
Meta-analyse [Vaira 2010]	85	79		
In eerstelijnsonderzoek (NL) [Weijnen 2001]	93	90	96	83,3

ulcera, gastro-oesofageale refluxziekte en functionele maagklachten

Ulcera: in een review (57 RCT's) werd het effect van *H. pylori*-eradicatiebehandeling bij ulcus duodeni en ventriculi onderzocht met als uitkomstmaat genezing en het voorkomen van een recidief ulcus [Ford 2011].

Genezing ulcus: eradicatiebehandeling bij ulcus duodeni was effectiever dan zuurremmende therapie (34 RCT's, n = 3910; persisterend ulcus bij 17% in eradicatiegroep versus 19% in de zuurremminggroep; RR 0,66; 95%-BI 0,58 tot 0,76) en effectiever dan geen behandeling (2 RCT's, n = 207; persisterend ulcus bij 24% in de eradicatiegroep versus 58,5% in de groep zonder behandeling; RR 0,37; 95%-BI 0,26 tot 0,53).

Eradicatietherapie bij ulcus ventriculi was even effectief als zuurremmende therapie (15 RCT's, n = 1974; persisterend ulcus bij 18% in de eradicatiegroep versus 13% in de zuurremminggroep; RR 1,23, 95%-BI 0,90 tot 1,68).

Voorkomen van recidief ulcus: eradicatietherapie bij ulcus duodeni was effectiever dan geen therapie (27 RCT's; n = 2509; recidief 12% na eradicatie-therapie versus 80% zonder; RR 0,20; 95%-BI 0,15-0,26). Eradicatietherapie bij ulcus duodeni was even effectief als onderhoudstherapie met zuurremmers (4 RCT's, n = 319; 12% recidiverend ulcus in de eradicatie-therapiegroep versus 16% in de zuurremminggroep; RR 0,73; 95%-BI 0,42 tot 1,25).

Ook bij een *ulcus ventriculi* was eradicatietherapie effectiever dan geen therapie (12 RCT's, n = 1476; 15% van de ulcera recidiveerde in de eradicatiegroep versus 52% in de groep zonder therapie; RR 0,31; 95%-BI 0,22 tot 0,45).

In een review werden 2 RCT's gevonden naar de effectiviteit van *H. pylori* eradicatiebehandeling bij gastro-oesofageale refluxziekte. Er werd geen verschil gevonden tussen eradicatiebehandeling of placebobehandeling van *H. pylori*-positieve patiënten (RCT 1, n = 190, symptoomterugval na 1 jaar; subgroepanalyse RCT 2, n = 1558, refluxklachten na 2 jaar). In de eerste RCT trad in beide groepen in 83% symptoom terugkeer op na een periode van een jaar. In de tweede RCT bleek geen verschil tussen beide groepen wat betreft zuurbranden (OR 0,90; 95%-BI 0,71 tot 1,14) of van regurgitatie (OR 0,89; 95%-BI 0,62 tot 1,29) [Leontiadis 2009].

De effectiviteit van *H. pylori*-eradicatie bij (endoscopisch bevestigde) functionele maagklachten is onderzocht in een Cochrane review (zoekdatum 2006, 17 trials, n = 3566). Eradicatie was na 1 jaar in geringe mate werkzaam dan placebo eradicatiebehandeling (geen of alleen milde symptomen aanwezig, die niet interfereerden met de dagelijkse bezigheden; 36% versus 29%; ARR 7%, NNT 14; 95%-BI 10 tot 25 [Moayyedi 2009b]). Ook in een RCT (n = 404) bij patiënten met functionele dyspepsie (volgens de Rome III criteria) was eradicatiebehandeling in geringe mate werkzaam dan PPI plus placebo (> 50% symptoomverbetering na 12 maanden; 49% versus 36%; p = 0,01; NNT=8) [Mazzoleni 2011].

Conclusie: er is consistent bewijs dat eradicatiebehandeling en zuurremmende therapie een ul-

cus ventriculi effectief genezen. Er is consistent bewijs dat eradicatiebehandeling effectiever is dan zuurremmende therapie bij genezing van een ulcus duodeni, maar het verschil is klein. De genezingspercentages liggen in alle gevallen rond de 80%. Er is sterk bewijs dat eradicatiebehandeling effectiever is bij de preventie van een recidief ulcus (vooral van ulcus duodeni) dan geen behandeling. Bij een ulcus duodeni is eradicatiebehandeling even effectief als onderhoudsbehandeling met zuurremmers. Vanwege de nadelen van chronisch zuurremmergebruik heeft eradicatiebehandeling dan de voorkeur. Het gunstigere effect van eradicatiebehandeling vergeleken met een (onderhouds)behandeling met zuurremmers bij de behandeling van ulcera is vooral gelegen in het effectiever voorkomen van recidieven. Er is consistent bewijs dat *H. pylori*-eradicatie bij functionele maagklachten in beperkte mate effectiever is dan placebo. Er is consistent bewijs dat *H. pylori*-eradicatie bij gastro-oesofageale refluxziekte niet effectiever is dan placebo.

23 Eradicatie *H. pylori* ter preventie van complicaties bij gebruik NSAID's

De CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagklachten stelt dat er onvoldoende argumenten zijn om bij alle patiënten aan wie een NSAID wordt voorgeschreven preventief onderzoek naar een *H. pylori*-infectie te verrichten. Bij patiënten met een doorgemaakt ulcus, bij wie nooit onderzoek naar *H. pylori* is verricht en die geen eradicatiebehandeling ondergingen, is dit wel zinvol omdat eradicatie de kans op een recidief-ulcus verkleint (zie ook noot 22 Effectiviteit *H. pylori*-eradicatie op klachten bij ulcera, gastro-oesofageale refluxziekte en functionele maagklachten). Na *H. pylori*-eradicatie blijft door NSAID-gebruik echter wel een verhoogd risico op een ulcus bestaan.

Voor het beleid bij NSAID-gebruikers met maagklachten geeft de CBO-richtlijn geen advies over *H. pylori*-diagnostiek. Wel wordt geadviseerd bij een aangetoond ulcus te handelen conform het bestaande beleid bij een patiënt met een ulcus en een eventuele *H. pylori*-infectie te behandelen [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003].

Conclusie: bij patiënten die een NSAID moeten gebruiken en die een ulcus in de voorgeschiedenis hebben is *H. pylori*-diagnostiek (en eradicatiebehandeling bij positieve uitslag) zinvol om de ulcus-recidiefkans te verkleinen.

24 *H. pylori*-diagnostiek

Algemeen:

- H. pylori*-diagnostiek kan invasief of niet-invasief plaatsvinden. Met invasief wordt bedoeld door middel van gastroscopie, waarbij maagwandbipten worden genomen. Histologisch of bacteriologisch (kweek) onderzoek van bipten duurt meerdere dagen, een *Rapid Urease Test* (CLO-test) geeft direct uitslag. Niet-invasieve *H. pylori*-diagnostiek kan worden gedaan door antigeenbepaling in feces, de ureumademtest of serologisch onderzoek in bloed. Antigeenbepalingen in urine en speeksel bleken in het verleden onvoldoen-

de betrouwbaar [Kabir 2003]. Voor zover bekend worden zij in Nederland niet gebruikt.

- Bij de adem- en fecetest is de aanwezigheid van *H. pylori* direct bepalend voor de uitslag. Bij feces-testen komt dat door *H. pylori*-antigenen in de ontlasting (die zeer snel verdwijnen als de bacterie is geëradiceerd). Bij de ureumademtest drinkt de patiënt ureum dat gemerkt is met niet-radioactief C-13 of radioactief C-14. *H. pylori* produceert het enzym urease dat het gemerkte ureum splitst in (gemerkt) koolzuurgas en ammoniak. Het gemerkte koolzuurgas kan vervolgens worden gedetecteerd in de uitademingslucht. De bepaling met C-13 heeft de voorkeur boven C-14 aangezien de testeigenschappen vergelijkbaar zijn en C-14 een radioactief isotoop is. Bij de serologische test is de aanwezigheid van *H. pylori* niet bepalend, maar worden in het serum *H. pylori*-antistoffen aangetoond. Deze antistoffen kunnen, nadat de bacterie is verdwenen, nog lang in een hoge titer aanwezig blijven: serologisch onderzoek is als controle op eradicatie daarom pas betrouwbaar zes maanden na eradicatie. Feces- en ademtesten hebben dit nadeel niet en zijn daarom beter bruikbaar bij controle na eradicatie.

Overwegingen: de testeigenschappen uit [tabel 3] zullen (enigszins) kunnen afwijken van die in de praktijk omdat:

1. ze afhankelijk zijn van de voorafkans op *H. pylori*-infectie, dus de *H. pylori*-prevalentie. In een populatie met een lagere *H. pylori*-prevalentie zal de positief voorspellende waarde van dezelfde test dalen (en de negatief voorspellende waarde stijgen). Omdat de gegevens over testeigenschappen uit onderzoek komen waarin de frequentie van *H. pylori* hoger is dan op dit moment in Nederland (zie noot 13 *H. pylori*-prevalentie), betekent dit dat in de praktijk een positieve testuitslag minder betrouwbaar is dan aangegeven in het desbetreffende onderzoek.
2. in de praktijk testen van verschillende fabrikanten worden gebruikt of omdat er verschillen in uitvoeringsprocedures mogelijk zijn.
3. dezelfde test in verschillende populaties verschillende resultaten kan geven onafhankelijk van de *H. pylori*-prevalentie. Slechts een deel van de testen is onderzocht in de Nederlandse eerstelijns populatie en dan nog bij kleine aantallen patiënten. Er zijn geen recente onderzoeken bekend.

Monoklonale versus polyklonale feces-testen: de testeigenschappen van de nieuwere monoklonale testen zijn beter dan van de oudere polyklonale testen uit de vorige standaard; in een meta-analyse bleek de gepoolde sensitiviteit vóór eradicatie respectievelijk 95% versus 83% voor de monoklonale test en de polyklonale test en ná eradicatie respectievelijk 91% versus 76% [Gisbert 2006].

Ademtesten: na 2003 is weinig onderzoek verschenen naar de testeigenschappen van de ureum ademtest, met uitzondering van testen met nieuwe ontwikkelingen, zoals testen waarin geen

proefmaaltijd, maar capsules met ureum worden gebruikt en een sneltest. Beide testen lijken uitstekende testeigenschappen te hebben. Een sneltest zou in de huisartsenpraktijk gebruikt kunnen worden en de resultaten lijken veelbelovend, maar er is meer onderzoek nodig alvorens deze te kunnen adviseren.

Serologische testen: serologisch onderzoek is mogelijk door een vingerprikmethode ('sneltest'); uit te voeren in de huisartsenpraktijk of door een ELISA (uit te voeren in het laboratorium). De resultaten van deze sneltest zijn slechter dan de ELISA [Weijnen 2001]. Nieuwe technieken, zoals immunoblottechnieken met Current Infection Marker (CIM) lijken veelbelovend. Echter het betreft een arbeidsintensieve, kostbare techniek, die niet universeel beschikbaar is op dit moment. Daarnaast is nog meer onderzoek nodig.

Vergelijkende monoklonale feces-, adem- en serologische testen (ELISA): de testeigenschappen van de monoklonale fecestest en de ademtest zijn vergelijkbaar en beiden zijn veel beter dan de testeigenschappen van serologisch onderzoek (ELISA). Slechtere testeigenschappen en een dalende *H. pylori*-prevalentie in Nederland zijn de belangrijkste redenen om de serologische test niet meer te adviseren.

De beschikbaarheid van ademtesten kan regionaal variëren. Eerstelijnslaboratoria die een ademtest aanbieden, gebruiken meestal de radioactieve C-14-test. De monoklonale fecestest is potentieel in elk laboratorium beschikbaar, maar de werkgroep heeft geen overzicht of sommige laboratoria nog de oudere (slechtere) polyklonale fecestesten gebruiken. Anno 2012 zijn de kosten van respectievelijk de fecestest, de C-13- en C-14-ademtest: 21, 41 en 67 euro.

Conclusie: er is voldoende bewijskracht voor de betrouwbaarheid van de monoklonale feces- en ademtesten. De C-13-ademtest heeft de voorkeur boven de C-14-ademtest, omdat de C-14-test radioactief is en de C-13-test goedkoper is. Fecestesten zijn goedkoper dan ademtesten. Serologisch onderzoek (ELISA) is minder betrouwbaar en wordt niet geadviseerd als eerste keus. Serologische sneltesten (vingerprik) zijn minder betrouwbaar dan de ELISA.

25 Invloed antibiotica, bismut, PPI en H₂-receptorantagonist op H. pylori-testen

Uit een overzichtartikel blijkt dat antibiotica, bismut en PPI's de bacteriële dichtheid verlagen in de maag en daarom de testresultaten van directe H. pylori-testen kunnen beïnvloeden (ureumademtest en fecestesten). Als termijn die nodig is om de invloed van deze middelen op de test te doen verdwijnen, wordt over het algemeen voor antibiotica en bismut vier weken, voor PPI's twee weken en voor H₂-receptorantagonisten één dag geadviseerd. Om dezelfde reden wordt een termijn van vier weken geadviseerd voor testen op controle na eradicationbehandeling. Ook voor de ureasetest die bij gastroscopie wordt gebruikt om H. pylori aan te tonen gelden de hier genoemde termijnen voor antibiotica, bismut, PPI's en H₂-receptorantagonisten [McCull 2010].

26 Maagband

Bij een maagband wordt er laparoscopisch net onder de gastro-oesofageale overgang een siliconen band geplaatst waarin een ballon zit. Opblazen daarvan via een subcutaan geplaatst poortstelsel, verkleint de passagemogelijkheid. Het maagdeel proximaal van de band wordt *pouch* genoemd. Complicaties kunnen ontstaan als de pouch dilateert doordat de doorgang te nauw is gemaakt. Ook kan de fundus herniëren door de maagband. Bij een langzaam ontstane herniëatie ontstaan klachten van zuurbranden (vooral bij liggen) en nachtelijk hoesten. Soms herstellen deze klachten zich na leeglaten van de ballon. In een retrospectief onderzoek (n = 411, follow-up bij 267 patiënten, mediane duur 39 maanden) van patiënten (uit 1 Nederlands centrum) met een laparoscopisch geplaatst maagbandje wegens morbide obesitas was bij 22% een heroperatie nodig wegens

ernstige late complicaties, zoals fundus herniëatie of problemen met het opblaassysteem (lekkage, infectie en liggingsafwijkingen) en maagbanderosie [Te Riele 2007].

In een evaluatie uit 2009 van patiënten uit 1 Belgisch centrum (n = 151) was bij 59% van de respondenten (n = 82) een complicatie opgetreden. Bij 39% betrof dat een ernstige complicatie (zoals pouchdilatatie en maagwandering) die leidde tot heroperatie [Himpens 2011].

Overwegingen: onderzoek naar lange termijn bijwerkingen bij patiënten met een maagbandje tonen ernstige complicaties in een hoog percentage.

Conclusie: bij maagklachten bij een patiënt met een maagbandje moet men bedacht zijn op complicaties daarvan. Overleg met de specialist is dan gewenst. Overweeg een spoedverwijzing bij in korte tijd optreden van braken en pijn in epigastrio of links boven in de buik vanwege mogelijke ischémie en eventuele necrose en perforatie van de pouch. Het beleid bij een eerste episode van maagklachten bij patiënten met een maagband is anders dan bij diegene zonder een maagbandje.

27 Termijn eerste episode

In veel gevallen zullen maagklachten binnen acht tot twaalf weken verdwenen zijn. Zo niet, dan is er aanleiding voor een evaluatie. De termijn van acht tot twaalf weken is gekozen op basis van consensus binnen de werkgroep. Hiermee wordt aangesloten bij de adviezen van de Gezondheidsraad [Gezondheidsraad 2000].

28 Niet-medicamenteuze adviezen bij maagklachten

Een literatuuronderzoek leverde onderzoek op bij patiënten met functionele klachten en patiënten met refluxklachten. Er werd voornamelijk observationeel onderzoek gevonden en weinig goed uitgevoerde interventieonderzoek.

Over functionele maagklachten werd 1 systematisch overzicht gevonden, waarbij uit het weinige beschikbare observationele onderzoek een mogelijke rol van het vetgehalte van voedsel op klachten werd gevonden [Feinle-Bisset 2006]. Een epidemiologisch onderzoek (n = 813) toonde een associatie tussen roken en het ontstaan van functionele maagklachten. Deze relatie bestond niet voor alcoholgebruik of een verhoogde BMI [Olafsdottir 2010].

Over refluxklachten werd een systematische review (zoekdatum 1975 tot 2004) gevonden met een overzicht van het beschikbare observationele en interventie onderzoek [Kaltenbach 2006].

Observationeel onderzoek: er werd een associatie gebonden tussen gebruik van tabak, alcohol (28 onderzoeken) of koolzuurhoudende drank (2 onderzoeken) en klachten enerzijds en een lagere oesofagusfincterdruk (niet voor alcohol) en een lagere pH anderzijds. Ook werd een associatie gevonden tussen gebruik van kruiden of citrusvruchten (5 onderzoeken) en klachten. Tevens werd een verband gevonden tussen chocolade of vet voedsel (11 onderzoeken) enerzijds en fysiologische uitkomstmaten anderzijds (lagere oesofagusfincterdruk en lagere pH).

Er werd geen associatie gevonden tussen gebruik van koffie of overgewicht (38 onderzoeken van lage kwaliteit) en klachten enerzijds of fysiologisch uitkomstmaten (oesofagusfincterdruk en pH) anderzijds.

Interventieonderzoek: het stoppen van alcoholgebruik (1 onderzoek) heeft na 6 maanden geen effect op de klachten en op de oesofagusfincterdruk en de pH. Drie interventieonderzoeken naar stoppen van roken maten slechts het effect van maximaal 48 uur stoppen en lieten geen effect op de klachten zien. Het effect op de fysiologische uitkomsten (sfincterspansing, pH) was inconsistent. Interventieonderzoeken naar het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen werden niet gevonden.

Een gewichtsvermindering van 10% blijkt (5 interventieonderzoeken) een verbetering van de oesofageale pH te geven, maar de effecten op de klach-

ten zijn niet eensluidend.

Zowel het verhogen van het hoofdeinde (in 2 van de 3 onderzoeken) als de linkerzijligging (in 3 onderzoeken) gaf minder pH-dalingen in de oesofagus maar verbetering van de klachten is alleen bijverhoging van het hoofdeinde gevonden (in 1 onderzoek) [Stanciu 1977]. Het effect van het tijdstip van een maaltijd (2 interventieonderzoeken) laat geen effect op de klachten zien. Het effect op pH is inconsistent.

Een review uit 2010 bevestigt de hierboven beschreven bevindingen [Vemulapalli 2008]. Daarnaast bleek dat vezelrijk voedsel (2 observationele onderzoeken) refluxklachten vermindert.

In een observationeel onderzoek (316 cases, 115 controlepatiënten) was de prevalentie van refluxklachten bij personen met beroepen met verhoogde abdominale druk (operazangers, professionele spelers van blaasinstrumenten, glasblazers) hoger dan in de controlegroep (medisch studenten, leraren, advocaten en technici) ($\pm 50\%$ versus $\pm 35\%$) [Pre-gun 2009].

Overwegingen: het observationeel onderzoek is wisselend van kwaliteit en de gevonden associaties met klachten en de fysiologische uitkomstmaten zijn vaak inconsistent. Alleen voor alcohol, tabak en koolzuurhoudende drank zijn de associaties consistent. De bewijskracht van observationeel onderzoek is te laag voor een bindend advies. In interventieonderzoek bleek stoppen met alcohol en het tijdstip van het avondmaal geen effect te hebben. Afvallen en verhoging van het hoofdeinde is wel effectief voor de klachten, terwijl een links-laterale slaappositie geen effect had. Het effect van verhoging van het hoofdeinde en afvallen op de pH is ook aangetoond in interventieonderzoek. Het effect van stoppen met roken op de klachten op de korte termijn is onduidelijk en op langere termijn is het effect niet onderzocht. Omdat uit het observationeel onderzoek bij refluxklachten en bij functionele maagklachten voor roken een associatie bleek met de klachten en fysiologische uitkomstmaten, is een rookstopadvies te overwegen.

Conclusie: er is weinig bekend over de effectiviteit van niet-medicamenteuze adviezen bij refluxklachten en functionele klachten. Van veel voedingsmiddelen kan invloed op de klachten bestaan, zodat wordt geadviseerd aan te sluiten bij de persoonlijke voedingsintoleranties en leefstijlfactoren van de individuele patiënt. Afvallen en een verhoging van het hoofdeinde wordt geadviseerd. Stoppen van roken is mogelijk zinvol.

29 Behandelopties bij nieuwe episode van maagklachten

Bij een eerste episode van maagklachten zijn er, als alarmsymptomen en NSAID-gebruik zijn uitgesloten, drie beleidsopties: zuurremmende medicatie, gastroscopie en H. pylori-diagnostiek en -behandeling.

Direct gastroscopie vergeleken met 'H. pylori test and treat': in een meta-analyse van individuele patiëntgegevens (5 RCT's, n = 1924) bleek het gemiddelde verschil in symptoomscore na 1 jaar voor de scopiegroep niet significant te verschillen van de H. pylori-test-and-treat-groep ($-0,11$; 95%-BI $-0,28$ tot $0,07$). Echter het relatieve risico om na 1 jaar symptomatisch te blijven bleek voor de scopiegroep iets hoger (RR 0,95; 95%-BI 0,92 tot 0,99). De onderzoekers stellen dat er geen duidelijke verklaring voor dit verschil is en dat het verschil weinig klinische relevantie heeft. Scopie bleek in elk geval niet kosteneffectief. Opvallend is dat van de 5 RCT's het beste resultaat ten gunste van scopie behaald werd in een niet gepubliceerd vroegtijdig gestaakt onderzoek waarin het percentage H. pylori-positieve deelnemers (100%) fors afwijkend was van de overige 4 RCT's [Ford 2005].

Empirisch geven van PPI's of 'H. pylori test and treat': in een meta-analyse (3 RCT's, n = 1547) bleek geen verschil in afwezigheid van klachten na één jaar tussen beide strategieën (RR 0,99; 95%-BI 0,95 tot 1,03). Ook was er geen verschil in kosten [Ford 2008].

Empirisch geven van PPI's vergeleken met direct gas-

troscopie: in 4 RCT's bleek geen verschil in effectiviteit (verschillende effectmaten, zoals symptomen, patiënttevredenheid, aanwezigheid van organische ziekte of falen van het beleid) tussen beide strategieën. In 3 van deze onderzoeken bleken de kosten van scopie hoger. Een vijfde RCT suggereerde dat direct scopie effectiever (klachtvermindering) was dan empirisch zuurremmen, maar het betrof alleen patiënten ouder dan 50 jaar [Ford 2008].

Conclusie: er is consistent bewijs uit vergelijkend onderzoek van de drie behandelopties waaruit blijkt dat de drie opties even effectief zijn met uitzondering van een klinisch weinig relevant verschil ten gunste van direct scopie vergeleken met 'H. pylori test and treat'.

Overwegingen: hoewel deze opties even effectief zijn, heeft zuurremmende medicatie (symptoomverlichting) de voorkeur. Een korte periode van zuurremmende medicatie laat bij patiënten in de eerste lijn de klachten vaak verdwijnen (zie noot 20 Beloop van maagklachten). Direct gastroscopie is niet kosteneffectief in de besproken onderzoeken. Onduidelijk is hoe de kosten van de onderzoeken verschillen van de huidige Nederlandse situatie. Omdat de kosten van PPI's sterk zijn gedaald, is het aannemelijk dat het empirisch geven van PPI's als behandelstrategie kosteneffectiever is geworden. Gastroscopie is daarnaast belastend voor de patiënt en er zijn capaciteitsproblemen. H. pylori diagnostiek en behandeling is bewerklijker en waarschijnlijk minder kosteneffectief (zie noot 30 Relatie prevalentie H. pylori met effectiviteit H. pylori-test and treat'-strategie).

30 Relatie prevalentie H. pylori met effectiviteit H. pylori-test and treat'-strategie

De resultaten van de H. pylori-test and treat'-strategie zijn afhankelijk van onder meer de test eigenschappen van de gebruikte H. pylori-test en van de prevalentie van H. pylori in de algemene bevolking. Bij een lage H. pylori-prevalentie is zelfs bij goede testen de kans op fout negatieve uitslagen hoog. Als de H. pylori prevalentie daalt beneden 10 tot 20% heeft daarom empirisch zuurremmen de voorkeur [Ladabaum 2002, Moayyedi 1999, Spiegel 2002]. Een uitspraak over de kosteneffectiviteit van H. pylori-diagnostiek en behandeling versus zuurremmende therapie op basis van de beschikbare literatuur is lastig omdat de kosten van de verschillende strategieën verschillen per land en veranderen in de tijd. De zeer sterke prijsdaling van PPI's (na het moment dat de hier aangehaalde onderzoeken zijn gedaan) heeft tot gevolg dat empirisch zuurremmen kosteneffectiever wordt. Bij patiënten uit gebieden met een hoge H. pylori-prevalentie is H. pylori-diagnostiek en behandeling wel effectief.

31 Medicatie bij eerste episode

Uit onderzoek naar het effect van verschillende geneesmiddelen (PPI's, H₂-receptorantagonisten, antacida) bij empirische behandeling van maag- of refluxklachten is bekend dat al deze middelen effectief kunnen zijn. Over de vraag of step-upbeleid (begin met antacida en geef bij onvoldoende effect H₂-receptorantagonist en bij onvoldoende effect daarvan een PPI) of step-downbeleid (de omgekeerde volgorde van het step up beleid) effectiever is, werden 5 onderzoeken gevonden. Slechts 1 RCT geeft een direct antwoord, terwijl 4 anderen de effectiviteit in een andere setting vergelijken.

Een niet gesponsorde RCT (n = 664) naar het effect van step-up (stap 1: 4 maal daags antacida, gevolgd door stap 2: 2 maal daags 150 mg ranitidine, gevolgd door stap 3: 1 maal daags 40 mg pantoprazol) of step-down (stap 1: 1 maal daags 40 mg pantoprazol, gevolgd door stap 2: 2 maal daags 150 mg ranitidine, gevolgd door stap 3: 4 maal daags antacida) beleid in een Nederlandse eerstelijns populatie heeft aangetoond dat een step-upbeleid even effectief is als een step-downbeleid bij behandeling van maagklachten na 6 maanden (behandelingsucces respectievelijk 72% en 70%, OR 0,92; 95%-BI: 0,7 tot 1,3). Tijdens de onderzoeksperiode

ontvingen 41%, 25% en 35% in de step-upgroep en 47%, 18% en 35% in de step-downgroep respectievelijk stap 1, 2 of 3 [Van Marrewijk 2009]. In de step-upgroep blijkt dus dat 65% van de patiënten niet aan een PPI toekomt.

Een door de fabrikant van omeprazol gesponsorde RCT (n = 390) naar het effect van start met omeprazol 1 maal daags 20 mg (eventueel ophogen naar 1 maal daags 40 mg) of start met ranitidine 2 maal daags 150 mg (eventueel vervangen door omeprazol 1 maal daags 20 mg of 40 mg) bij Canadese eerstelijnspatiënten met als dominante klacht zuurbranden heeft aangetoond dat in de PPI-groep een hoger percentage vermindering van de klacht optrad (55,1% versus 27,3%, p < 0,001) na 4 weken, maar niet na 16 weken (88,3% versus 87,1%). Na 16 weken verschilde ook het aantal klachtvrije patiënten niet significant (159 versus 149) en evenmin het percentage patiënten met terugval (79,6% versus 75,8%) [Armstrong 2005].

Een andere door de fabrikant van omeprazol gesponsorde RCT (n = 725) naar het effect van start met omeprazol 1 maal daags 10 mg (eventueel ophogen naar 1 maal daags 20 mg en vervolgens naar 1 maal daags 40 mg, met een antacidum als 'rescue-medicatie') of start met antacidum (eventueel vervangen door 2 maal daags 150 mg ranitidine en vervolgens door 4 maal daags 150 mg ranitidine, met een antacidum als 'rescue-medicatie') bij Engelse en Ierse eerstelijnspatiënten met maagklachten heeft aangetoond dat na 16 weken de symptomen volledig verdwenen bij 61% van de omeprazolgroep en bij 40% in de antacidum/ranitidine groep (p < 0,0001) [Mason 1998].

Een door de fabrikant van lansoprazol gesponsorde RCT (n = 593) naar het effect van 4 verschillende medicamenteuze behandelstrategieën: ranitidine 2 maal daags 150 mg, 20 weken, of lansoprazol 1 maal daags 30 mg, 20 weken, of ranitidine 2 maal daags 250 mg, 8 weken gevolgd door lansoprazol 1 maal daags 30 mg (= step-up), 12 weken, of lansoprazol 1 maal daags 30 mg, 8 weken gevolgd door ranitidine 2 maal daags 150 mg, 12 weken (= step-down) bij Amerikaanse eerstelijnspatiënten met zuurbranden heeft aangetoond dat de mediane ernst van het zuurbranden na 20 weken significant lager (p < 0,05) was in de lansoprazolgroep (0,25) (ranitidinegroep: 0,46; step-up: 0,44; step-down: 0,35). Het verschil tussen step-up en step-down was niet significant.

Het percentage klachtvrije dagen was significant hoger (p < 0,01) in de lansoprazolgroep (respectievelijk mediaan 81,4%) dan in de andere groepen (respectievelijk 66,6%, 66,9% en 73,6%). In zowel de step-up- als ook in de step-downgroep bleek een significant hoger percentage klachtvrije dagen in de fase dat lansoprazol werd gebruikt (p < 0,001) [Howden 2001].

Het vijfde onderzoek wordt niet besproken omdat alleen step-downstrategieën vergeleken worden bij een klein aantal patiënten (n = 43) met refluxoesofagitis. [Mine 2005].

Overwegingen: voor een antwoord op de vraag naar de effectiviteit van step-up of step-downbeleid in de Nederlandse eerstelijns populatie met maagklachten is vooral het (niet-gesponsorde) onderzoek van Van Marrewijk geschikt. De andere drie onderzoeken hebben kenmerken, waardoor de generaliseerbaarheid van de conclusie naar de Nederlandse eerstelijns populatie beperkt wordt. Zo betreft het onderzoek van Armstrong en Mason een vergelijking van twee soorten step-upbeleid en bevatten beide onderzoeken geen step-downvariant. Het onderzoek van Howden betreft een niet-volledige vorm van step-down beleid. Alle drie de onderzoeken duren relatief kort en zijn gesponsord door de fabrikant van het PPI. De onderzoeken van Armstrong en Howden betreffen selectieve populaties waarin niet het hele spectrum van maagklachten wordt onderzocht, maar alleen patiënten met zuurbranden.

Uit het onderzoek van Van Marrewijk blijkt dat step-up en step-down gelijkwaardig zijn bij empirische behandeling van maagklachten. Opvallend is dat 66% van de patiënten uit de step-upgroep

gedurende het onderzoek géén PPI nodig hadden. Step-upbeleid heeft daarnaast nog andere voordelen boven step-downbeleid. Het sluit beter aan bij het principe om te starten met het eenvoudigste middel met de minste interacties c.q. bijwerkingen. Van sterke zuurproductieremmende middelen (PPI's) zijn nadelen bekend, die van minder sterk zuurproductieremmende middelen niet of in mindere mate bekend zijn. Het betreft onder andere reboundklachten (waardoor het medicijn weer wordt gestart en onnodig chronisch gebruik kan ontstaan), verhoogde kans op osteoporotische fracturen en op infecties (respiratoir en gastro-intestinaal).

Het grote aantal chronisch PPI-gebruikers anno 2012 is mede ontstaan door te vaak starten met een PPI in plaats van een H₂-receptorantagonisten door het niet ondernemen van een afbouw-poging of mislukken van afbouw-pogingen door het reboundeffect. Step-upbeleid beperkt het aantal PPI-starters en is daarmee een bijdrage aan het voorkomen van onnodig chronisch gebruik. Daarnaast is als zelfzorg step-upbeleid goedkoper dan step-downbeleid (vanaf 1 januari 2012 wordt zuurremmende medicatie niet meer vergoed, tenzij het gebruik > 6 maanden betreft).

Conclusie: gezien de vergelijkbare effectiviteit van step-up- en step-downbeleid in de Nederlandse setting heeft step-upbeleid de voorkeur.

32 Keuze antacida

Antacida werken door neutralisatie van maagzuur en hebben als voordeel dat zij zeer snel werken. De neutraliserende werking van een antacidum hangt onder andere af van de fysisch-chemische toestand van de stof (deeltjesgrootte). Een poeder of suspensie heeft vanwege de snellere vermenig-vouding met de maaginhoud en zuurbinding dan een (kauw)tablett theoretisch de voorkeur. Sommige patiënten echter prefereren de (kauw)tablettvorm wegens het gebruiksgemak. Uit neutralisatiecurven is gebleken, dat de combinatie magnesium-(hydr)oxide en algeldraat voordelen heeft boven de componenten afzonderlijk. Als toedieningsvorm is de suspensie het meest effectief. De bijwerkingen van natriumwaterstofcarbonaat maken het als antacidum ongeschikt. Toediening van grote doses natrium kan bezwaarlijk zijn bij cardiovasculaire aandoeningen. Bij chronisch gebruik kunnen - door alkaliserende van de urine - nierstenen worden gevormd. De sterke koolzuurgasontwikkeling in de maag bij gebruik van grote hoeveelheden van deze stof is soms hinderlijk [Commissie Farmaceutische Hulp 2011].

Als mucosaprotectivum is sucralfaat beschikbaar (4 maal daags 1 g granulaat of tablet). In maag en darm vormt het met eiwitten een complex aan het ulcusoppervlak; hierdoor wordt het ulcus beschermd tegen de inwerking van pepsine, maagzuur en gal. Het is geregistreerd voor ulcus duodeni en ventriculi, refluxoesophagitis en ter preventie van recidiverende ulcera. De suspensie (6 maal daags 1 g) is tevens geïndiceerd ter preventie van stressbloedingen in het proximale deel van de tractus digestivus. De werkgroep acht een mucosaprotectivum een alternatief voor een antacidum.

Conclusie: alle soorten antacida (behalve natriumwaterstofcarbonaat) kunnen worden geadviseerd. Algeldraat/magnesium(hydr)oxide-suspensie werkt sneller, maar kauwtabletten zijn gebruiksvriendelijker. Sucralfaat is een alternatief.

33 Keuze H₂-receptorantagonisten

Tussen de verschillende H₂-receptorantagonisten (cimetidine, famotidine, nizatidine en ranitidine) bestaan nauwelijks of geen relevante verschillen in effectiviteit [Commissie Farmaceutische Hulp 2011]. H₂-receptorantagonisten binden zich reversibel aan het cytochroom-P450-leverenzymstelsel, waardoor de afbraak van sommige geneesmiddelen zoals anticoagulantia, de meeste lipofiele bètablokkers, chloordiazepoxide, diazepam, fenytoïne, en nitrazepam langzamer ver-

loopt en er meer kans is op een toegenomen effect. Cimetidine bindt zich sterker aan het CYP450 dan andere H₂-receptorantagonisten. Vooral bij hogere doseringen en/of bij ouderen heeft cimetidine meer risico kans op interacties [Commissie Farmaceutische Hulp 2011].

Conclusie: ranitidine is verreweg het goedkoopst (prijsspeil december 2011) zodat dit binnen de eerstekeusmiddelen de voorkeur heeft [CVZ 2011]. Vanwege de besproken nadelen is cimetidine een tweedekeusmiddel.

34 Keuze PPI

Tussen de verschillende PPI's bestaan nauwelijks of geen relevante verschillen in effectiviteit [Commissie Farmaceutische Hulp 2011]. De *Defined Daily Doses* (DDD) van de PPI's zijn: esomeprazol 30 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg en rabeprazol 20 mg [Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie].

In een meta-analyse bleek de effectiviteit van pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg en rabeprazol 20 mg na 4 weken behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte gelijk aan die van omeprazol 20 mg (20 RCT's). Esomeprazol 40 mg bleek effectiever dan omeprazol 20 mg. Dit wordt verklaard uit het feit dat esomeprazol de actieve isomeer van omeprazol is en 40 mg esomeprazol ongeveer een dubbele dosis omeprazol betreft. De effectiviteit bij *H. pylori*-eradicatie van 2 soorten antibiotica plus pantoprazol 80 mg, lansoprazol 60 mg, rabeprazol 40 mg bleek gelijk aan die van omeprazol 40 mg (19 RCT's). De effectiviteit van lansoprazol 30 mg en rabeprazol 20 mg na 4 weken behandeling van een ulcus bleek gelijk aan die van omeprazol 20 mg terwijl pantoprazol 40 mg iets effectiever bleek dan omeprazol 20 mg (9 RCT's, RR 1,07; 95%-BI 1,14 tot 1,23) [Klok 2003].

Overwegingen: het kleine verschil in het voordeel van pantoprazol 40 mg ten opzichte van omeprazol 20 mg dat alleen bij ulcusgenezing werd gevonden in de meta-analyse van Klok, is bij empirische behandeling nauwelijks klinisch relevant omdat een ulcus slechts ongeveer in 5% van de gevallen de onderliggende aandoening zal zijn. De werkgroep besluit dat de DDD's van de 5 PPI's dosisequivalent zijn ten aanzien van effectiviteit.

Bij selectie naar 3 gelijkwaardige middelen vallen esomeprazol en rabeprazol af, omdat zij duurder zijn de 3 geselecteerde middelen, van de overgebleven 3 gelijkwaardige middelen is omeprazol de goedkoopste [CVZ 2011].

Conclusie: er is voldoende bewijs dat de volgende doseringen van eerstekeus PPI's dosisequivalent ten aanzien van effectiviteit zijn: lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg en pantoprazol 40 mg. Omeprazol heeft dan de voorkeur, vanwege de laagste kosten.

35 Innametijsdip en dubbele dosering PPI

In meerdere onderzoeken wordt beschreven dat bij een aanzienlijk deel van de patiënten met onvoldoende symptoomcontrole op dagelijks PPI het moment van innamen suboptimaal is [Bate 1993, Gunaratnam 2006, Hattlebakk 2000, Kuo 1996, Meinecke-Schmidt 2004]. Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert innamen van een PPI een half uur voor de maaltijd [Commissie Farmaceutische Hulp, Farmacotherapeutisch Kompas].

Bij het geven van de dubbele dosis PPI is tweemaal daags doseren effectiever [Loffeld 2008].

Conclusie: gebruik een PPI een half uur voor de maaltijd. Indien een dubbele dosering PPI nodig is gaat de voorkeur uit naar tweemaal daags doseren.

36 Hertesten op *H. pylori* na eradicatiebehandeling

Beleid bij persistenten van klachten na eradicatiebehandeling: een eerste eradicatiebehandeling eradiceert *H. pylori* bij ongeveer 80% van de patiënten (zie noot 37 effectiviteit *H. pylori*-eradicatiebehandeling op *H. pylori*-eradicatie). De klachten verdwijnen echter meestal niet door *H. pylori*-eradicatie (zie noot 22

effectiviteit *H. pylori*-eradicatie op klachten bij ulcera, gastro-oesofageale refluxziekte en functionele maagklachten). De reden van hertesten bij het persistenten van klachten is dat na een eradicatiebehandeling in de praktijk de vraag bestaat of *H. pylori* effectief is behandeld. Een andere reden is dat de carcinogene rol van *H. pylori* mogelijk wordt beperkt (zie noot 15 relatie *H. pylori* met maagcarcinoom).

Beleid bij verdwijnen van klachten na eradicatiebehandeling: bij een deel van de patiënten zonder klachten na eradicatie blijft *H. pylori* aanwezig. Hertesten op *H. pylori* is dan vooral van belang bij die patiënten waarbij persistenten van *H. pylori*-infectie een grotere kans op nadelige consequenties heeft. Dat is het geval bij patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis of een gecompliceerd beloop van een ulcus duodeni (beide vanwege een hoger risico op een recidief) en patiënten die een verhoogd risico op maagcarcinoom hebben (dat risico wordt door aanwezigheid van *H. pylori* nog meer verhoogd). Bij de overige patiënten zonder klachten is een reden voor hertesten het mogelijk beperken van de carcinogene rol van *H. pylori*.

Soort test bij hertesten: door de langzame *H. pylori*-antistof titerdaling na een geslaagde eradicatie is serologisch onderzoek als controle op eradicatie pas zinvol na lange tijd na een eradicatie (in praktijk wordt wel zes maanden geadviseerd). Er zijn echter geen gevalideerde afknapwaarden bekend over de mate van *H. pylori*-antistof titerdaling die betrouwbaar aangeeft of *H. pylori* geëradiceerd is. Dit probleem bij de interpretatie van een serologie-uitslag bestaat niet bij feces- en ademtesten. Feces- en ademtesten kunnen bovendien veel sneller na *H. pylori*-eradicatie gebruikt worden en zijn daarom beter bruikbaar bij controle na eradicatie.

Conclusie: op basis van consensus is redelijkerwijs een *H. pylori*-hertest (en zo nodig een andere eradicatiebehandeling) wenselijk na een eradicatiebehandeling, zowel wanneer de klachten persistenten als wanneer de klachten verdwijnen. Als hertest worden feces- en ademtesten geadviseerd.

37 Effectiviteit *H. pylori*-eradicatiebehandeling op *H. pylori*-eradicatie

De effectiviteit van de onderstaande onderzoeken is de mate waarin *H. pylori* verdwijnt, niet de mate waarin klachten verdwijnen.

Eerstekeus *H. pylori*-eradicatiebehandeling: uit een systematische review (5 RCT's, n = 1128) blijkt dat quadruplettherapie als eerste eradicatiebehandeling niet effectiever is dan tripletherapie (PPI + claritromycine of amoxicilline + een nitroimidazol (metronidazol of tinidazol): de eradicatiepercentage bedragen respectievelijk 79% en 80% (OR 1,00; 95%-BI 0,64 tot 1,57) [Leontiadis 2009]. Triplekuren met metronidazol en claritromycine zijn even effectief als kuren met amoxicilline en claritromycine: de eradicatiepercentages bedragen in beide gevallen 81% (OR 1,00; 95%-BI 0,83 tot 1,22) [Leontiadis 2009].

Uit een meta-analyse (n = 2427) blijkt dat sequentiële therapie (5 dagen 2 maal daags PPI + 2 maal daags 1 gram amoxicilline, gevolgd door 5 dagen 2 maal daags PPI + 2 maal daags claritromycine 500 mg + 2 maal daags tinidazol of 2 maal daags metronidazol) effectiever is dan tripletherapie (minimaal 7 dagen 2 maal daags PPI + 2 maal daags claritromycine of metronidazol of tinidazol + 2 maal daags amoxicilline) (OR 2,99; 95%-BI 2,47 tot 3,62) [Gatta 2009]. Het betreft echter voornamelijk onderzoek in 1 populatie (Italië), zodat de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse situatie ter discussie staat. Een andere RCT (n = 1463, Zuid-Amerika) toonde de volgende eradicatiepercentages bij respectievelijk tripletherapie (14 dagen) quadruplettherapie (5 dagen) en sequentiële therapie (10 dagen): 82,2%, 73,6% 76,5%. Tripletherapie was effectiever dan beide andere therapieën (verschil met quadruplettherapie: 8,6%; 95%-BI 2,6 tot 14,5. Verschil met sequentiële therapie: 5,6%; 95%-BI 0,4 tot 11,6) [Greenberg 2011].

Eradicatiebehandeling indien de eerste eradicatiebe-

handeling niet aanslaat: uit een review (3 RCT's, n = 192) blijkt dat er een aanwijzing is dat een quadruplettherapie effectiever is dan een tripletherapie als tweede eradicatietherapie. In deze vergelijking zijn echter geen onderzoeken gevonden met tripletherapiebehandelingen waarin metronidazol is opgenomen, zodat het bewijs beperkt is [Leontiadis 2009].

Eerstekeus eradicatiebehandeling bij amoxicilline- allergie: op praktische gronden wordt als eradicatietherapie bij allergie voor amoxicilline geadviseerd om amoxicilline te vervangen door 2 maal daags 500 mg metronidazol [Malfertheimer 2007].

Resistentie *H. pylori* tegen claritromycine en metronidazol: als wordt uitgegaan van een wenselijk eradicatiepercentage van minimaal 80% blijkt dat bij een resistentiepercentage tegen claritromycine van minimaal 15% à 20% een triplekuren met claritromycine niet meer gebruikt moet worden [Malfertheimer 2007, Fuccio 2008]. In 5 Nederlandse onderzoeken varieerde de resistentie van *H. pylori* voor claritromycine tussen de 3% en 4,8% en de resistentie voor metronidazol tussen de 14% en 25,8% [Arents 2001, Janssen 2005, Debets-Ossenkopp 1999, Loffeld 2003a, Hurenkamp 2001]. Resistentie voor amoxicilline of tetracycline kwam niet voor [Debets-Ossenkopp 1999]. Het blijkt dat de in-vitro-resistentie van *H. pylori* voor metronidazol niet goed correleert met de in-vivoresultaten, zodat vooral de resistentie van *H. pylori* voor claritromycine van invloed is op het eradicatiebeleid [Malfertheimer 2007]. Resistentie voor respectievelijk claritromycine en metronidazol bij patiënten van Turkse afkomst (n = 269) of afkomstig uit Afrika of het Midden-Oosten (n = 52) was significant hoger dan bij mensen van Nederlandse afkomst (9,1% en 35% versus 2,9% en 21%, respectievelijk p = 0,002 en p = 0,003) [Loffeld 2003a].

Zelfs het hoogst in Nederland gemeten resistentiepercentage voor claritromycine (9,1% bij mensen van Turkse afkomst) vormt geen aanleiding om de eerstekeus eradicatiebehandeling te veranderen.

Overwegingen: er is een aanwijzing dat een triplekuren die 14 in plaats van 7 dagen duurt iets vaker *H. pylori* eradiceert, maar de bewijskracht is niet groot en het effect is klinisch nauwelijks relevant [Leontiadis 2009, Fuccio 2007]. De werkgroep besluit daarom een 7-daagse kuur te adviseren. In Nederland is bismut alleen verkrijgbaar als grondstof, zodat de werkgroep, ook op praktische grond, besluit om een tripletherapie met metronidazol te adviseren als tweede eradicatietherapie.

Conclusie: er is consistent bewijs dat tripletherapie even werkzaam is als quadruplettherapie. Het eradicatiepercentage van *H. pylori* bedraagt ongeveer 80%. Er is beperkt bewijs voor een tweedekeus eradicatietherapie is waarin amoxicilline vervangen is door metronidazol. Op basis van consensus wordt bij penicillineallergie amoxicilline vervangen door metronidazol.

38 Plaats levofloxacin bij *H. pylori*-eradicatiebehandeling

Als alternatieve tripletherapie is ook een combinatie van een PPI met levofloxacin in combinatie met amoxicilline of claritromycine mogelijk. Uit 2 meta-analyses uit 2006 blijkt dat de resultaten vergelijkbaar zijn met quadruplettherapie [Fuccio 2008]. Onderzoek naar het effect van levofloxacin in Nederland betreft geen vergelijkend onderzoek. Een bekende ernstige bijwerking van levofloxacin is een achillespeesruptuur, die optrad bij 1 van de 123 patiënten [Schrauw 2009].

Overweging: de effectiviteit van de 'klassieke' tripletherapie (amoxicilline en claritromycine of amoxicilline en metronidazol) is goed. Tripletherapie met levofloxacin lijkt effectief, ook in Nederland en wordt in de tweede lijn wel gebruikt. Er is echter geen gerandomiseerd onderzoek in Nederland in de eerste lijn, waarin een betere effectiviteit dan de 'klassieke' tripletherapieën wordt aangetoond. Als bijwerking van levofloxacin kan een achillespeesruptuur voorkomen.

Het is bekend dat de effectiviteit van een regi-

me met levofloxacin aanzienlijk daalt, wanneer *H. pylori* daartegen resistent wordt. Het beleid van het NHG is terughoudend ten opzichte van het gebruik van chinolonen om resistentieontwikkeling zoveel mogelijk te voorkomen zodat chinolonen als 'rescuemiddelen' effectief blijven.

Conclusie: om resistentieontwikkeling te voorkomen heeft tripletherapie met chinolonen geen plaats in de eerste lijn.

39 Plaats van het op *H. pylori* kweken van een gastroscopisch biopt

Als een tweede eradicaatieuur niet leidt tot *H. pylori*-eradicatie werd in de vorige standaard geadviseerd om de patiënt te verwijzen voor gastroscopie met kweken van maagbiopten met resistentie bepaling. Dit beleid is verlaten in de tweede lijn. Er zijn praktische bezwaren: kweken van maagbiopten is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk en in praktijk mislukt de kweek vaak doordat de tijd tussen nemen van het biopt en op kweek zetten kort moet zijn. Ook zijn er voldoende alternatieve eradicaatetherapieën. In de eerste lijn is de verwachting dat er bezwaren bestaan bij patiënten tegen het 'blind' geven van een derde eradicaatieuur. De werkgroep stelt voor in dat geval te overleggen met een microbioloog of een MDL-arts.

40 Effect PPI's of H₂-receptorantagonisten bij refluxklachten zonder endoscopisch afwijkingen (ENRD)

In een meta-analyse (32 RCT's, n = 9738) naar het effect op korte termijn (maximaal 12 weken) van PPI's, H₂-receptorantagonisten en prokinetica bij patiënten met ENRD bleek het relatieve risico op remissie van zuurbranden voor PPI versus placebo 0,73 (8 RCT's; 95%-BI 0,67 tot 0,78; NNT = 4) en voor H₂-receptorantagonisten versus placebo 0,84 (2 RCT's; 95%-BI 0,74 tot 0,95). Het relatieve risico voor PPI versus H₂-receptorantagonisten was 0,78 (3 RCT's; 95%-BI 0,62 tot 0,97) en voor PPI versus prokinetica 0,72 (1 RCT; 95%-BI 0,56 tot 0,92) [Van Pinxteren 2010].

In een andere meta-analyse naar het effect van onderhoudsbehandeling van zuurremmers gedurende langere termijn (12 tot 52 weken) bij ENRD werd slechts 1 RCT (n = 495) gevonden. Daarin bleek het relatieve risico op terugval uit een remissie van zuurbranden van omeprazol 10 mg versus placebo 0,4 (95%-BI 0,29 tot 0,53; NNT=3,5) [Donellan 2009].

Overwegingen: alhoewel PPI's effectiever zijn dan H₂-receptorantagonisten bij ENRD, is het advies het beleid bij een eerste episode van maagklachten te volgen (antacidum - H₂-receptorantagonist - PPI), omdat minder sterke zuurremming vaak ook effectief is en de potentiële lange termijn bijwerkingen van PPI's worden voorkomen.

Conclusie: er is consistent bewijs dat bij patiënten met ENRD PPI's en H₂-receptorantagonisten effectiever zijn dan placebo en dat PPI's effectiever zijn dan H₂-receptorantagonisten voor kortetermijnbehandeling. Op lange termijn is slechts 1 RCT beschikbaar, waaruit blijkt dat omeprazol effectiever is dan een placebo. Op grond van andere overwegingen wordt geadviseerd ook bij refluxklachten het medicamenteus beleid bij een eerste episode te volgen (antacidum - H₂-receptorantagonist - PPI).

41 Effect medicatie bij functionele maagklachten

In een meta-analyse (73 RCT's) bleken prokinetica (19 RCT's; RRR 33%; 95%-BI 18 tot 45%; NNT = 6), H₂-receptorantagonisten (12 RCT's; RRR 23%; 95%-BI 8 tot 35%; NNT = 7) en PPI's (10 RCT's; RRR 13%; 95%-BI 4 tot 20%; NNT = 10) significant effectiever dan placebo bij patiënten met endoscopisch aangetoonde non-ulcerdyspepsie. Bismutzouten (6 RCT's) zijn marginaal werkzaam dan placebo. Onderzoek naar het effect van antacida is nauwelijks beschikbaar. Een funnelplotanalyse gaf aanwijzingen dat de resultaten van prokinetica mogelijk verklaard worden door publicatiebias of kleine studie-effecten [Moayyedi 2009a].

Overwegingen: de onderzochte patiënten hebben maagklachten zonder gastroscopische afwijkingen; dit komt overeen met de diagnose functionele maagklachten. Al het onderzoek is placebogecontroleerd, zodat geen uitspraak mogelijk is over de verschillen tussen de onderzochte geneesmiddelgroepen in effectiviteit. Het risico op bias is voor alle middelen aanwezig, zodat de generaliseerbaarheid van de conclusie klein is. Van de onderzoeken naar prokinetica betreft slechts één onderzoek het middel domperidon. Vanwege het risico op bias en het beperkte bewijs besluit de werkgroep domperidon niet te adviseren als eerste keus behandeling ondanks het lagere NNT. Er is te weinig onderzoek naar het effect van antacida beschikbaar voor een zinnvolle conclusie.

Conclusie: er is consistente bewijs dat H₂-receptorantagonisten en PPI's effectiever zijn dan placebo bij functionele maagklachten. Voor de werkzaamheid van domperidon is slecht beperkt bewijs beschikbaar. Het effect van antacida is nauwelijks onderzocht. De werkgroep adviseert op grond van uniformiteit en vanwege het gebrek aan bewijskracht voor een duidelijke voorkeur voor een bepaalde groep zuurremmende geneesmiddelen ook bij functionele maagklachten het medicamenteus beleid te volgen bij een eerste episode van maagklachten (antacidum - H₂-receptorantagonist - PPI). Het draagt bij aan het voorkomen van lange termijn bijwerkingen van PPI's. Als tweedekeusmogelijkheid kan domperidon worden geprobeerd.

42 Antidepressiva bij functionele maagklachten

In een systematische review (13 onderzoeken; n = 1717) naar het effect van anxiolytica of antidepressiva op functionele maagklachten werd bij 11 van de 13 onderzoeken een gunstig resultaat op maagklachten gezien en in 2 onderzoeken niet. Negentien van de 13 onderzoeken werden uitgesloten, vanwege te lage methodologisch kwaliteit. Van de 4 ingesloten onderzoeken werden in 3 daarvan middelen onderzocht die in Nederland niet verkrijgbaar zijn. De vierde RCT onderzocht mianserine en sloot zowel patiënten met functionele dyspepsie als prikkelbare darm syndroom in. Het gepoolde relatieve risico op maagklachten van deze 4 RCT's was 0,55 (95%-BI 0,36 tot 0,85), maar in de 4 RCT's bleek heterogeniteit en in een funnelplotanalyse werden aanwijzingen gevonden voor bias. Bovendien bleken diagnostische criteria onderling te verschillen [Hojo 2005].

Een systematische review uit 2008 vond nog 1 nieuwe RCT, die een niet in Nederland beschikbaar middel onderzocht dat geen significant effect bleek te hebben [Passos 2008].

Een RCT (160) vergeleek 8 weken venlafaxine of placebo. Na 8 weken was de proportie symptomvrije patiënten in beide groepen respectievelijk 37% en 39% en na 20 weken: 42% en 41%. De auteur concludeert dat er geen verschil in effect is tussen venlafaxine en placebo [Van Kerkhoven 2008].

Conclusie: de kwaliteit van het onderzoek naar het effect van antidepressiva bij functionele maagklachten is zo matig dat het onvoldoende onderbouwen is voor een evidence based advies. Eén RCT van goede kwaliteit toont aan dat venlafaxine niet effectief is. Daarom adviseert de werkgroep geen antidepressiva bij functionele maagklachten.

43 Psychologische interventie bij functionele maagklachten

In een Cochrane-review werden 4 RCT's (n = 402) gevonden waarin het effect van respectievelijk psychotherapie, cognitieve gedragstherapie, relaxatietherapie en hypnose op maagklachten bij patiënten zonder gastroscopische afwijkingen (non-ulcerdyspepsie) is onderzocht. De gepresenteerde resultaten lieten geen meta-analyse toe. Alle afzonderlijke RCT's suggereerden een gunstig effect na een follow-up van 1 jaar. In alle RCT's werden statistische methoden gebruikt om baselineverschillen te corrigeren. Het effect op basis van ongecorrigeerde gegevens bleek niet signifi-

cant. Er was een moeilijke werving van deelnemers en een hoge uitval. De auteurs concluderen dat er onvoldoende bewijs is dat psychologische interventies effectief zijn [Soo 2005].

Na deze Cochrane-review verschenen nog 3 RCT's. In de eerste RCT (n = 75) werden 2 vormen van psychotherapie vergeleken bij Chinese patiënten met maagklachten. Bij beide vormen van psychotherapie verbeterde de klachtenscore na 1 jaar follow-up; een controlegroep ontbrak [Cheng 2007].

In een tweede RCT (n = 40) bij patiënten met functionele maagklachten die waren verwezen naar de tweede lijn, bleek dat biofeedback na 4 weken een verbetering gaf van de maximale drankinnamecapaciteit en van de kwaliteit van leven, gemeten met de Short Form Nepean Dyspepsia Index (SF-NDI). De afname van de SF-NPI-score in de biofeedbackgroep was gemiddeld 3,5 punten vanaf de uitgangswaarde 24,7 (p = 0,01); in de controlegroep was er een toename van de SF-NPI van gemiddeld 0,8 punt vanaf de uitgangswaarde van 22,9 (p = 0,4; niet significant) [Hjelland 2007].

In een derde RCT (n = 100) werden intensieve medische behandeling (IMT) gedurende 4 maanden, IMT plus spierrelaxatie en IMT plus cognitieve behandeling vergeleken met standaard medische behandeling (SMT) bij patiënten met functionele maagklachten die naar de derdelijn waren verwezen en niet reageerden op conventionele interventies. De effectmaat was de intensiteit van maagklachten. De uitval in de SMT-groep was hoog (79%) [Haag 2007].

Overwegingen: in de eerste RCT bestond geen controlegroep zodat er geen uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit van deze therapie ten opzichte van gebruikelijke zorg. De tweede en derde RCT betreffen geen eerstelijns populaties en in beide RCT's worden de verandering binnen een groep in de tijd vergeleken en niet de veranderingen tussen de groepen onderling. Hierdoor wordt voor baseline verschillen gecorrigeerd, wat de bewijskracht van de conclusie verlaagt. Dit probleem bestond ook in de Cochrane review. In de tweede RCT is de follow-up erg kort. De verandering in SF-NPI is klein. De klinische betekenis daarvan en van de effectmaat 'drank-innamecapaciteit' is onduidelijk. In de derde RCT is de uitval zodanig dat het onderzoek niet gereferereerd wordt.

Conclusie: er is onvoldoende bewijs van goede kwaliteit om bij geselecteerde groepen patiënten met functionele maagklachten psychologische interventies aan te bevelen.

44 Refluxchirurgie

Een Cochrane review uit 2010 identificeert 4 RCT's (n = 1232) waarin laparoscopische funduplicatie werd vergeleken met het geven van PPI's bij patiënten met (subjectief of objectief gediagnosticeerd) refluxziekte. De patiënten konden met zuurremmers behandeld worden en waren dus niet 'therapieresistent'. Voor de meeste effectmaten was poolen van gegevens niet mogelijk. In 2 RCT's werd een gunstig effect op kwaliteit van leven gevonden met de SF36-schaal na 3 maanden en na 1 jaar (gemiddeld verschil in SF36-score: -5,23; 95%-BI -6,83 tot -3,62) in het voordeel van chirurgie. In deze 2 RCT's bleek echter geen verbetering op de kwaliteit van leven met de EQ-5D-schaal. In de derde RCT werd een verbeterde kwaliteit van leven in de geopereerde groep gevonden na 1 en na 3 jaar (QOL-RAD; p < 0,001) en in de vierde RCT een hogere kwaliteit van leven na 3 maanden en na 1 jaar in de geopereerde groep (Psychological General Well-Being Index score; p < 0,001).

Ten aanzien van refluxsymptomen (zuurbranden en regurgitatie) werden in alle onderzoeken aanwijzingen gevonden voor een beter resultaat van operatie (de resultaten konden echter niet worden gepooled).

In 2 onderzoeken bleek postoperatief dysfagie op te treden (bij maximaal 4,6%).

Het percentage patiënten bij wie de laparoscopische benadering niet lukte en werd overgegaan op open buik chirurgie was 1,7%. In de 4 RCT's vari-

eerde het percentage grotere complicaties tijdens operatie (zoals lever- of pleurabeschadiging) tussen 0 en 3,9% en postoperatieve complicaties tussen 1% en 14%. De enige RCT die rapporteerde over intensive care opname rapporteerde een percentage van 0,9%. Het heroperatiepercentage varieerde tussen 0% en 3,7%.

Het gebruik van PPI's na de operatie was in 3 RCT's na 1 jaar 0%, 36,4%, 13,9% en in de vierde RCT na 3 jaar 23% [Wileman 2010].

Uit langetermijnresultaten na 5 jaren van de grootste RCT (gepubliceerd na de Cochrane review) blijkt dat het remissiepercentages voor behandeling met PPI beter is dan voor chirurgie: respectievelijk 92% (95%-BI 89% tot 96%) en 85% (95%-BI 81% tot 90%). Indien gecorrigeerd werd voor de uitvallers in beide groepen was het verschil echter niet meer statistisch significant. In de PPI-groep en de chirurgiegroep was de prevalentie van zuurbranden 16% en 8% (verschil niet significant), voor regurgitatie 13% en 2% ($p < 0,001$; voordeel voor chirurgie), voor retrosternale pijn bij eten of passageklachten 5% en 11% ($p < 0,001$; voordeel voor PPI), voor boeren 28% en 40% ($p < 0,001$; voordeel PPI) en voor windrigheid 40% en 57% ($p < 0,001$; voordeel PPI) [Galmiche 2011].

Een nieuwe ontwikkeling is de endoluminale behandeling van refluxziekte. Dat is een endoscopisch uitgevoerde antirefluxprocedure, waarbij getracht wordt om de onderste oesofagusfunicter te verstevigen door middel van toepassen van ofwel radiofrequente energie, of door implanteren van volumineus materiaal of door hechttechnieken. Er zijn nog geen langetermijnresultaten bekend [Draaisma 2008].

De termijn van minimaal 12 weken maximaal PPI-gebruik die wordt geadviseerd voordat wordt overwogen om de patiënt te verwijzen, is zinvol omdat het remissiepercentage tot die tijd stijgt [Bredenoord 2007].

Overwegingen: het beschikbare onderzoek betreft geen patiënten met therapieresistente vorm van refluxziekte, maar patiënten met refluxziekte die ook met PPI's behandeld kunnen worden. Bij hen is een verbetering van klachten door laparoscopische funduplicatie mogelijk, maar gemiddeld niet groot. Ook na laparoscopische funduplicatie blijft een groep last houden van klachten (ook blijvend uit persisterend PPI gebruik). De follow-up is kort (meestal tot één jaar), zodat uitspraken over langere termijn niet mogelijk zijn. Aan de ingreep zijn wel nadelen verbonden: behalve complicaties direct verbonden aan de chirurgische ingreep blijkt een klein percentage patiënten na operatie nieuwe klachten te kunnen ontwikkelen (dysfagie, boeren en winderigheid).

Om de diagnose therapieresistente refluxklachten te bevestigen, is verwijzing naar een MDL-arts nodig. De MDL-arts stelt de diagnose en sluit onder andere functionele klachten en aerofagie uit door (naast gastroscopie) een 24-uurs-pH-meting, oesofagusmanometrie en impedantiemeting. De MDL-arts verwijst eventueel naar een chirurg.

Conclusie: verwijs bij verdenking op therapieresistente refluxziekte en de vraag of operatie zinvol is, naar de MDL-arts.

45 Ernst van de oesofagitis

De ernst van de oesofagitis volgens de Los Angeles Classification is als volgt:

- Graad A: een of meer korte laesies < 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van de mucosale (slijmvlies)plooien.
- Graad B: een of meer benigne laesies > 5 mm, gecentreerd op de plooien, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van de mucosale plooien.
- Graad C: een of meer laesies met uitbreiding van de erosies tussen de toppen van 2 of meer mucosale plooien, maar waarbij minder dan 75% van de omtrek is betrokken.
- Graad D: een of meer mucosale laesies met bijna circumferente uitbreiding (> 75% van de omtrek) of uitbreiding van een zogenaamde barrettoesofagus.

46 Effect PPI's of H₂-receptorantagonisten bij refluxklachten met gastroscopisch aangetoonde oesofagitis

In een systematische Cochrane-review (zoekdatum juli 2007 en bij gebrek aan nieuwe literatuur teruggetrokken in 2011) volgens de GRADE-systeematiek bleek dat PPI's effectiever zijn dan H₂-receptorantagonisten zowel bij de initiële behandeling als ook bij de onderhoudsbehandeling van oesofagitis. Zowel H₂-receptorantagonisten als PPI zijn effectiever dan placebo.

Initiële behandeling: de review vond 1 meta-analyse (zoekdatum 2004, 34 RCT's, $n = 5887$) naar de behandeling van patiënten met een oesofagitis waarin PPI's worden vergeleken met H₂-receptorantagonisten of H₂-receptorantagonisten plus prokinetica (de H₂RA-groep) (7 RCT's). In de PPI-groep daalde het aantal patiënten met gastroscopische vastgestelde oesofagitis na 4 weken tot 32% versus 62% in de H₂RA-groep (26 RCT's; $n = 4032$; RR 0,50; 95%-BI 0,45 tot 0,56) en na 12 weken tot respectievelijk 23% versus 54% (3 RCT's; $n = 393$; RR 0,44; 95%-BI 0,26 tot 0,63). Ook het aantal patiënten met persisterende refluxklachten was significant lager in de PPI-groep vergeleken met de H₂RA-groep; na 4 weken 35% versus 58% (15 RCT's; $n = 2941$; RR 0,57; 95%-BI 0,48 tot 0,68) en na 8 weken 32% versus 55% (3 RCT's; $n = 898$; RR 0,56; 95%-BI 0,40 tot 0,77). Er bestond statistisch significante heterogeniteit tussen de onderzoeksresultaten.

Onderhoudsbehandeling: de review vond 1 systematische review en 1 daarna gepubliceerde RCT naar patiënten met een geheelde oesofagitis, waarin PPI's werden vergeleken met H₂-receptorantagonisten. In de review werd een standaarddosering van PPI's (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg en pantoprazol 40 mg, allen 1 maal daags) of een lage dosis van deze 4 PPI's (bij allen 1 maal daags de helft van de standaarddosering) vergeleken met H₂-receptorantagonisten. Na 6 tot 12 maanden was bij een standaard dosering PPI vergeleken met H₂-receptorantagonisten een grotere afname van het aantal oesofagitis recidieven (10 RCT's; $n = 1583$; 22% versus 58%; RR 0,36; 95%-BI 0,28 tot 0,46) en van het aantal reflux-klachtrecidieven (5 RCT's; $n = 797$; 22% versus 44%; RR 0,48; 95%-BI 0,39 tot 0,60). Ook bij een lage dosis PPI's was er vergeleken met H₂-receptorantagonisten na 6 tot 12 maanden een grotere afname van het aantal recidieven (6 RCT's; $n = 1156$; 39% versus 66%; RR 0,57; 95%-BI 0,47 tot 0,69) en het aantal refluxklachtrecidieven (4 RCT's; $n = 831$; 31% versus 57%; RR 0,55; 95%-BI 0,47 tot 0,65).

In de RCT ($n = 350$) bleek pantoprazol bij patiënten met een geheelde oesofagitis effectiever dan ranitidine (2 maal daags 150 mg) in dosis van 1 maal daags 40 mg ($p < 0,001$) en 1 maal daags 20 mg ($p < 0,001$), maar niet in dosis van 1 maal daags 10 mg. Het percentage patiënten zonder recidief na 12 maanden was respectievelijk 78%, 55%, 46% en 21% (ranitidine) [Moayyedi 2008].

Conclusie: er is consistent bewijs dat PPI's in een standaarddosering en in een lage dosis effectiever zijn dan H₂-receptorantagonisten bij een endoscopisch aangetoonde oesofagitis [Moayyedi 2008].

47 Barrettoesofagus

De barrettoesofagus is een aandoening van de distale oesofagus, waarbij strictuurvorming kan optreden en waarbij het normale plaveuselepitheel deels vervangen is door cilinderepitheel met soms intestinale metaplasie, wat alleen in biopsien te herkennen is. De barrettoesofagus is geassocieerd met gastro-oesofageale reflux en de ontwikkeling van adenocarcinoom.

Het nut van regelmatige gastroscopische controle van een patiënt met een aangetoonde barrett-oesofagus (*barrett-surveillance*) in de tweede lijn staat echter ter discussie omdat er geen overtuigend wetenschappelijk bewijs is dat controle de overleving van deze patiënten verlengt; het nemen van de juiste biopsien en het betrouwbaar beoordelen daarvan is lastig. Bovendien is de geschatte incidentie van hooggradige dysplasie en vroegcarcinomen in de barrettoesofagus laag. Deze werd in

2007 geschat op respectievelijk 0,9 en 0,5% per jaar [Curvers 2007]. In een recent observationeel onderzoek gedurende gemiddeld 5,2 jaar follow-up werden 197 carcinomen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) gevonden bij 11028 barrettpatiënten, tegenover in dezelfde periode 2602 oesofaguscarcinomen in de algemene bevolking (5,4 miljoen Denen). De uit barrettoesofagus voortgekomen maligniteiten vormen daarmee 7,6% van alle nieuw ontstane oesofaguscarcinomen. Het risico op oesofaguscarcinoom van barrettpatiënten is 0,12% per jaar (95%-BI 0,09 tot 0,15), hetgeen veel lager is dan in 2007 geschat. De incidentie van adenocarcinoom bij patiënten met bij aanvang laaggradige dysplasie was 5,1 per 1000 persoonsjaren (95%-BI 3,0 tot 8,6) vergeleken met 1,0 (95%-BI 0,7 tot 1,3) bij patiënten zonder dysplasie [Hvid-Jensen 2011].

De concept-richtlijn Barrettoesofagus van de Orde van Medisch Specialisten vermeldt ten aanzien van de afspraken voor surveillance met de tweede lijn dat de lengte van het aangetroffen segment barrett-epitheel in de slokdarm een onafhankelijke voorspeller is voor progressie naar hooggradige dysplasie en adenocarcinoom. De werkgroep van de Orde adviseert surveillance conform het volgende schema:

Endoscopisch follow-up interval in afwezigheid van dysplasie in Barrett-slokdarm;

1. barrettsegmentlengte < 1 cm: follow-up optioneel na 10 jaar (geslacht, leeftijd, familie anamnese);
2. barrettsegmentlengte 1 tot 3 cm: follow-up na 5 jaar;
3. barrettsegmentlengte 3 tot 10 cm: follow-up na 3 jaar;
4. barrettsegmentlengte > 10 cm: verwijzing naar barrettexpertisecentrum.

De surveillance en behandeling van barrettpatiënten met een barrettsegmentlengte >10 cm en van patiënten met dysplasie dient idealiter te geschieden in een centrum met specifieke barrettexpertise. De criteria waaraan een dergelijk centrum dient te voldoen en een overzicht welke centra in Nederland dit predicaat momenteel hebben, zijn in een separate aanbeveling geformuleerd [Siersema 2012].

Conclusie: het percentage maligniteiten bij barrettoesofagus is veel lager dan vroeger gedacht, waardoor twijfel is gerezen over het nut van barrett-surveillance. Bij bepaalde hoogrisico barrettpatiënten is surveillance mogelijk wel zinvol. Het beleid en de controles bij patiënten met een barrettoesofagus worden bepaald door de MDL-arts in de tweede lijn.

48 Keuze zuurremmende medicatie bij maagklachten bij NSAID-gebruik

Als tijdens NSAID-gebruik maagklachten optreden en het NSAID niet kan worden gestaakt, bevelen de CBO-standaard NSAID-gebruik en preventie van maagschade aan om een PPI in standaarddosering of een H₂-receptorantagonist in dubbele standaarddosering voor te schrijven [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. Voor een H₂-receptorantagonist betekent dit dat de patiënt tweemaal daags een tablet moet gebruiken. Vanwege de gebruiksvriendelijkheid adviseert de werkgroep daarom een PPI.

49 Misoprostol bij maagklachten in aanwezigheid van NSAID-gebruik

Van belang is onderscheid te maken tussen *preventie van maagcomplicaties* door het gebruik van NSAID's en *behandeling van maagklachten*. Misoprostol is alleen geregistreerd voor de preventie van maagcomplicaties en is niet geïndiceerd bij maagklachten bij NSAID-gebruik [Commissie Farmaceutische Hulp 2011].

De CBO-richtlijn NSAID gebruik en preventie van maagschade acht toevoegen van misoprostol bij aanwezigheid van maagklachten niet zinvol, omdat het frequenter bijwerkingen veroorzaakt dan alleen een NSAID [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003].

Conclusie: behandeling van maagklachten is geen geregistreerde indicatie van misoprostol en misoprostol geeft vaak bijwerkingen. PPI's zijn echter werkzaam bij behandeling van maagklachten en bij de preventie van maagcomplicaties.

50 Voorschrijfgegevens

Het aantal gebruikers in Nederland dat gedurende een kalenderjaar minstens 1 PPI-voorschrift heeft ontvangen, stijgt elk jaar en was in 2006 en 2010 respectievelijk 1.590.000 en 2.449.000. Voor H_2 -receptorantagonisten gebruikers zijn deze aantallen respectievelijk 257.000 en 174.770. In 2010 ontving 15,5% van de totale bevolking (16,65 miljoen inwoners) een voorschrift voor een zuurremmer [CVZ 2012]. Het aantal chronische gebruikers (gedefinieerd als: 3 of meer prescripties per jaar en/of meer dan 180 DDD per jaar) is bijna de helft daarvan [Van der Velden 2012]. Over gebruik van antacida zijn geen betrouwbare gegevens bekend omdat dit zelfzorgmedicatie betreft.

51 Reboundeffect

Een mogelijke verklaring voor het reboundeffect en voor het verschil in ernst en duur daarvan tussen H_2 -receptorantagonisten en PPI's, kan worden gevonden in hun verschillend werkingsmechanismen op de normale fysiologie.

Voedsel stimuleert de G-cel (antrum) tot productie van gastrine, dat vervolgens de enterochromaffine-like-cel (ECL-cel) stimuleert tot productie van histamine. Histamine bindt aan H_2 -receptor van pariëtale cellen, die daardoor zuur gaan produceren zodat de pH daalt. Een lage pH geeft negatieve feedback aan de G-cel, zodat stimulering van de ECL cel stopt en uiteindelijk de zuurproductie vermindert. Een hoge pH stimuleert de G-cel en als door gebruik van zuurremmers steeds een hoge pH bestaat, kan dat leiden tot hyperplasie van ECL-cellen en daarmee tot hogere histamineproductiecapaciteit.

H_2 -receptorantagonisten binden aan de H_2 -receptor op de pariëtale cel, met als gevolg een snelle stijging van pH. Door de competitieve aard van dit proces bestaat een minder complete zuurblokkade en minder ECL-cel hyperplasie dan bij een PPI en herstelt de normale fysiologie zich snel na het stoppen van H_2 -receptorantagonisten.

PPI's remmen de protonpomp die de laatste stap in de zuurproductie is en geven zo een meer complete zuurblokkade. De PPI-binding aan de protonpomp is sterk zodat na het stoppen van PPI-gebruik de blokkade van zuurproductie langzamer verdwijnt dan bij H_2 -receptorantagonisten. Omdat PPI's alleen actief werkende protonpompblokkers, treedt zuurremming wel later op dan bij H_2 -receptorantagonisten, maar door een meer complete zuurblokkade kan er meer ECL-celhyperplasie optreden, waardoor reboundklachten langer kunnen duren [Qvigstad 2004].

Na het stoppen van H_2 -receptorantagonisten is een verhoogde zuurproductie aangetoond tot na 64 uur [Qvigstad 2004]. In een kleine RCT ($n = 35$) kregen symptoomloze *H. pylori*-positieve patiënten 2 maanden ranitidine 300 mg/dag of placebo. Gedurende 10 dagen na stoppen was de gemiddelde dyspepsia score in de ranitidinegroep 1,4 (0 tot 30) versus 0 (0 tot 6,3) in de placebogroep ($p < 0,01$). In de ranitidinegroep had 59% dyspeptische klachten na behandeling, versus 14% in de placebogroep. De gemiddelde duur van symptomen was 2 dagen [Smith 1999].

In een RCT ($n = 120$) kregen jonge gezonde vrijwilligers gedurende 12 weken placebo of 8 weken esomeprazol 40 mg/dag, gevolgd door 4 weken placebo. De Gastrointestinal Symptom Rating Scale was in de PPI-groep statistisch significant hoger dan in de placebogroep in week 10 tot 12. Het verschil in zuurgerelateerde klachten was in week 10 tot 12 statistisch significant. [Reimer 2009]. Het verschil in ernst van de symptomen is erg klein in deze RCT.

In een andere RCT kregen *H. pylori*-negatieve gezonde personen ($n = 48$) 4 weken pantoprazol 40 mg/dag of placebo, waarna medicatie werd ge-

stopt. Eén en 2 weken na het stoppen was de gemiddelde Glasgow Dyspepsia Scale score statistisch significant hoger in de PPI-groep dan in de placebogroep. Na meer dan 2 weken stoppen bestond er geen verschil tussen beide groepen [Niklasson 2010]. De reboundklachten in deze RCT zijn wat ernstiger, maar korter dan in de eerste RCT.

Overwegingen: het reboundeffect bij een PPI of een H_2 -receptorantagonist treedt bij ongeveer de helft van de gezonde proefpersonen op. Bij H_2 -receptorantagonisten treedt het reboundeffect waarschijnlijk sneller op en duurt korter. Uit beide RCT's naar het effect van PPI blijkt een klinisch relevant effect vooral in de eerste week na stoppen van het PPI. Beide onderzoeken betreffen gezonde personen die relatief kort PPI's gebruikten. Reboundklachten bij chronisch gebruikers die stoppen zouden daarom ernstiger kunnen zijn.

Conclusie: er is beperkt consistent bewijs voor het reboundeffect na het stoppen van PPI's en H_2 -receptorantagonisten bij gezonde personen. Bij H_2 -receptorantagonist duurt het gemiddeld korter en kan het een rol spelen in de eerste 10 dagen na stoppen. Bij PPI's kan het een rol spelen in de eerste 2 tot 4 weken na stoppen.

52 Placebo-effect

Algemeen wordt aangenomen dat het placebo-effect bij maagklachten groot is [Talley 1991]. De auteurs van een systematische review over de effecten van medicamenteuze behandeling bij functionele maagklachten bevestigden dit: zij registreerden een placeborespons van 47% bij prokineta (19 onderzoeken, $n = 3178$), van 40% bij H_2 -receptorantagonisten (12 onderzoeken, $n = 2183$) en van 25% bij PPI's (10 onderzoeken, $n = 3347$). Het lagere percentage bij de PPI's wordt mogelijk verklaard doordat de effectmaat genezing van maagklachten was (en niet verbetering) [Moayyedi 2009a]. In een RCT bij eerstelijnspatiënten met een eerste episode van maagklachten ($n = 484$) werd gerandomiseerd naar 1 maal daags esomeprazol 40 mg of placebo. De respons in de placebogroep was 44% (versus 68% in de PPI-groep) [Meineche-Schmidt 2002].

Conclusie: er is consistent bewijs voor een aanzienlijk placebo-effect bij de behandeling van maagklachten. Dit wordt geschat op een kwart bij PPI's tot bijna 50% bij een prokineticum.

53 Afbouw maagzuurremmers bij chronisch gebruik

In een RCT werden 288 eerstelijnspatiënten die minimaal 180 DDD/jaar PPI's of H_2 -receptorantagonisten gebruikten en bekend waren met refluxklachten of refluxziekte gedurende 4 weken overgezet op 1 maal daags 20 mg pantoprazol (85 uitvallers) en daarna verdeeld in een groep met dagelijks een placebo met als rescuemedicatie pantoprazol 20 mg ($n = 141$) of dagelijks pantoprazol 20 mg met als rescuemedicatie een placebo ($n = 62$). Beide groepen werden geïnstrueerd om 1 tablet per dag te gebruiken en bij inadequate symptoomcontrole de rescuemedicatie te gebruiken. De primaire uitkomstmaat was het aantal rescuetabletten per week. Secundaire uitkomstmaten waren de uiteindelijke weekdosis pantoprazol, symptoomcontrole en kwaliteit van leven. Gemeten (*intention to treat*) via de placebogroep stopte (0 \leq 2 tb) 19,2% van de patiënten en ging 32,6% zo nodig gebruiken ($2 \leq 6$ tb). Er werd alleen gemeten in de placebogroep omdat deze patiënten werkelijk hun behoefte aan PPI's titreerden; de dagelijkse pantoprazolgroep werd alleen gebruikt als controle en om het onderzoek te blinderen. De symptoomcontrole en de kwaliteit van leven gerelateerd aan de gebruikte einddosis verschilden niet significant tussen beide groepen [Van der Velden 2010].

In dezelfde RCT bleken patiënten die hun gebruik konden verminderen niet te verschillen van patiënten die dat niet konden ten aanzien van een breed scala van patiëntkenmerken [Van der Velden 2008].

In een RCT werden 174 *H. pylori*-negatieve,

chronische zuurremmergebruikers uit de eerste lijn (geen gastroscopische afwijkingen of met milde GORD-klachten) verdeeld in 2 groepen waarin het chronisch gebruik werd verminderd in de ene groep met steun van de huisarts (GP+), in de andere groep zonder steun van de huisarts (GP-). De gemiddelde dagelijkse dosis zuurremmers verminderde 71% van 2,24 tot 0,64 units/dag ($p < 0,05$; een unit zuurremmers = 10 mg omeprazol of equivalent) gedurende follow-up, terwijl geen of weinig antacida werden gebruikt. Afbouw leidde tot stoppen bij 44% in GP+-groep en 35% in de GP--groep (verschil niet significant). Nog eens 36% gebruikte < 1 unit/dag zuurremmers en 18% gebruikte 1 tot 2 units/dag zuurremmers, slechts 6% verminderde het gebruik niet. Patiënten in de GP+-groep gebruikten significant minder zuurremmers dan in de GP--groep ($p < 0,05$). Van de H_2 -receptorantagonistgebruikers stopten 57% en van de PPI-gebruikers 25% (verschil $p < 0,05$) [Hurenkamp 2001].

Conclusie: er is consistent bewijs dat globaal 30% van de chronisch gebruikers van zuurremmers kan stoppen en 40% kan minderen met het gebruik.

54 Bijwerkingen van PPI's en H_2 -receptorantagonisten

Onderscheid wordt gemaakt tussen bijwerkingen die direct op kunnen treden en bijwerkingen, die pas na langere tijd op gaan treden. Bijwerkingen op korte termijn lijken niet in ernst te verschillen tussen PPI's en H_2 -receptorantagonisten, maar wel in frequentie van voorkomen. Bij alle PPI's komen de meestvoorkomende bijwerkingen voor in een frequentie van 1 tot 10%, terwijl bij alle eerste keus H_2 -receptorantagonisten de meest voorkomende bijwerkingen voorkomen in een frequentie van 0,1 tot 1% of 0,01 tot 0,1% [Commissie Farmaceutische Hulp 2011]. Als bijwerkingen op lange termijn worden besproken: fractuurrisico, vitamine-B₁₂- en ijzerdeficiëntie en een grotere kans op infecties.

Fractuurrisico: in een meta-analyse (6 cohortonderzoeken, 4 patiëntcontroleonderzoeken, $n = 223.210$ fracturen) was het risico op heupfracturen (9 onderzoeken) bij PPI-gebruikers vergeleken met niet/vroegere PPI-gebruikers verhoogd (OR 1,25; 95%-BI 1,14 tot 1,37). Dit gold ook voor het risico op wervelfracturen (4 onderzoeken; OR 1,50; 95%-BI 1,32 tot 1,72) maar niet voor onderarmfracturen (3 onderzoeken; OR 1,09; 95%-BI 0,95 tot 1,24). In een subgroepanalyse van heupfracturen bleek het verband met PPI-gebruik aanwezig bij gebruik van een hoge en een lage dosis PPI. Gestratificeerd naar gebruiksduur bleek kortdurend PPI-gebruik geassocieerd met een verhoogd risico op heupfracturen (OR 1,24; 95%-BI 1,19 tot 1,28), terwijl er geen statistisch significant verhoogd risico op heupfracturen bij langetermijn-PPI-gebruikers bestond (OR 1,30; 95%-BI 0,98 tot 1,70). Tussen de onderzoeken voor de hoofdanalyse en de meeste van de subgroepanalyses bestaat een statistisch significante en klinische heterogeniteit [Ngamruengphong 2011].

In een andere meta-analyse (11 observationele onderzoeken, $n = 1.084.560$; 62.210 PPI-gebruikers; 71.339 heupfracturen) blijkt een licht verhoogd risico op heupfracturen voor PPI-gebruikers (RR 1,30; 95%-BI 1,19 tot 1,43), op wervelfracturen (RR 1,56; 95%-BI 1,31 tot 1,85) en op alle fracturen (RR 1,16; 95%-BI 1,04 tot 1,30). Ook in de tweede meta-analyse bleek geen tijdsrelatie tussen het optreden van fracturen en PPI-gebruik korter of langer dan 1 jaar (RR < 1 jaar: 1,39; 95%-BI 1,10 tot 1,74; RR > 1 jaar: 1,24; 95%-BI 1,19 tot 1,29). Statistische heterogeniteit is aanwezig bij de onderzoeken naar heupfracturen en naar alle fracturen. Voor H_2 -receptorantagonisten bleek geen associatie met een verhoogd risico op heupfracturen (RR 1,12; 95%-BI 0,97 tot 1,30) [Yu 2011].

Overwegingen: een mogelijke verklaring van een verhoogd fractuurrisico is een slechtere opname van calcium bij een hoge pH of beïnvloeding van de osteoclastfunctie [Ali 2009]. De gevonden associatie in beide meta-analyses is zwak. Het ontbreken

van zowel een dosis als ook een tijdsrelatie tussen PPI-gebruik en het optreden van fracturen, pleit tegen een oorzakelijk verband. De auteurs van beide meta-analyses geven aan dat confounding niet kan worden uitgesloten, zodat prospectieve onderzoeken nodig zijn om een mogelijke relatie tussen PPI-gebruik en fracturen te bevestigen of te ontkennen. Op basis van dit type onderzoek is geen uitspraak mogelijk over het absolute risico (verschil) op fracturen door (verschillende) zuurremmers.

Conclusie: er is zwak bewijs voor een verband tussen PPI's (niet voor H₂-receptorantagonisten) en een verhoogd fractuurrisico.

Vitamine-B₁₂-deficiëntie: bij 34 patiënten met maagklachten die 6 tot 48 maanden omeprazol gebruikten werd in alle 75 serummonsters normale vitamine-B₁₂-spiegels gevonden [Koop 1992]. In een prospectief cohortonderzoek (n = 25) bij patiënten met GORD die gemiddeld 56 (spreiding 36 tot 81) maanden omeprazol kregen bleek de gemiddelde vitamine-B₁₂-spiegel (normaalwaarde 18 tot 900) vóór therapie en gedurende therapie respectievelijk 298 (± 27) en 261 (± 16) (p = niet significant) [Schenk 1999]. In een onderzoek (n = 12) in de eerste lijn bij patiënten ouder dan 65 jaar, werd geen verschil gevonden tussen de vitamine-B₁₂-spiegel van chronisch PPI-gebruikers (> 3 jaar) en dat van hun partners (respectievelijk 345 versus 339, p = 0,73) [Den Elzen 2008]. In een prospectief cohortonderzoek (n = 49) in de tweede lijn kregen H. pylori-positieve GORD-patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar) omeprazol. Na gemiddeld 62 maanden (± 25) ontwikkelde 33% een atrofische gastritis. Alleen in deze groep werd een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel gezien (daling van 340 naar 285, p < 0,01). De spiegel bleef echter boven de ondergrens van de normaalwaarde [Schenk 1999].

In een prospectief vergelijkend onderzoek bij patiënten met het syndroom van Zollinger-ellison werd na minimaal 6 maanden omeprazol (n = 111) of een H₂-receptorantagonist (n = 20) de vitamine-B₁₂-spiegel bepaald en jaarlijks herhaald, de gemiddelde behandelduur met omeprazol was 4,5 jaar, met H₂-receptorantagonisten 10 jaar. In de omeprazolgroep waren de spiegels lager (p = 0,03), vooral bij patiënten met omeprazol geïnduceerde hyposecretie (p = 0,0014) of bij complete achloorhydrie (p < 0,0001). Bij de patiënten met minimaal 2 metingen met een tussentijd van 5 jaar (n = 68) bleek de vitamine-B₁₂-spiegel alleen significant gedaald (30%, p = 0,001) in de subgroep met achloorhydrie. [Termani 1998]. Dit laatste werd ook gevonden bij patiënten met het syndroom van Zollinger-Ellison (n = 40) die omeprazol kregen gedurende mediaan 29 maanden (spreiding 6 tot 51) [Maton 1989].

Overwegingen: vitamine B₁₂ heeft maagzuur nodig om ontkoppeld te worden van voedingseiwitte, wat een mogelijke verklaring is voor een slechtere vitamine-B₁₂-absorptie bij een hoge pH [Ali 2009].

Hoewel een associatie tussen vitamine-B₁₂-deficiëntie en PPI-gebruik bij subgroepen wordt beschreven, is in geen enkel onderzoek een klinisch relevant gevolg van de vitamine-B₁₂-deficiëntie beschreven [Ali 2009, Cote 2008].

Conclusie: onder chronisch PPI-gebruikers (gemiddeld 2,5 tot 5 jaar) wordt geen lagere vitamine-B₁₂-spiegel gevonden, behalve in bepaalde subgroepen met atrofische gastritis, achloorhydrie of het Zollinger-ellisonssyndroom. Dit leidt overigens niet tot klinisch relevante verschijnselen. Aangezien het lichaam gemiddeld voor ongeveer 4 jaar vitamine B₁₂ in voorraad heeft, is enige reserve op zijn plaats; de mogelijkheid bestaat dat de klinische verschijnselen in het onderzoek niet ontdekt zijn, omdat de follow-up korter was dan 4 jaar.

Ijzerdeficiëntie: uit 3 overzichtartikelen blijkt dat in 2 onderzoeken (patiëntcontrole- en cohortonderzoek) geen verband is aangetoond tussen chronisch PPI-gebruik en ijzerdeficiëntie [Ali 2009, Cote 2008, Thomson 2010].

Een mogelijke verklaring voor een grotere kans op infecties door sterke zuurremming is dat

het niet specifieke lichaamsafweermecanisme van een lage pH in de maag minder effectief is. Daarnaast kunnen PPI's de functie van leukocyten beïnvloeden [Ali 2009].

Darminfecties. In een systematische review (12 observationele onderzoeken, n = 2948 patiënten met *Clostridium difficile*) blijkt dat er een statistisch significante associatie bestond tussen gebruik van zuurremmers (PPI's en H₂-receptorantagonisten) en *C. difficile*-infectie (gepoolde OR 1,94; 95%-BI 1,37 tot 2,75). De associatie was groter voor PPI-gebruik (OR 1,96; 95%-BI 1,28 tot 3,00) dan voor H₂-receptorantagonist gebruik (OR 1,40; 95%-BI 0,85 tot 2,29). In dezelfde review (6 observationele onderzoeken, n = 11.280) bleek bij patiënten met Salmonella, Campylobacter en andere darminfecties een verhoogd voorkomen van het gebruik van zuurremmers bij degenen met darminfecties (OR 2,55; 95%-BI 1,53 tot 4,26). De associatie was groter voor PPI-gebruik (OR 3,33; 95%-BI 1,84 tot 6,02) dan voor H₂-receptorantagonist gebruik (OR 2,03; 95%-BI 1,05 tot 3,92) [Leonard 2007]. In de review bestond bij beide onderwerpen significante heterogeniteit tussen de onderzoeken die niet verklaard werd door geplande subgroepenanalyses.

Conclusie: er is een consistent bewijs voor een zwakke associatie gevonden tussen zuurremmers en darminfecties; het verband is groter bij PPI's dan bij H₂-receptorantagonisten. Een causaal verband is in observationeel onderzoek niet aantoonbaar.

Pneumonie: in een meta-analyse (8 observationele onderzoeken) bleek een associatie tussen pneumonie en PPI-gebruik (OR 1,27; 95%-BI 1,11 tot 1,46), en bij H₂-receptorantagonist gebruik (OR 1,22; 95%-BI 1,09 tot 1,36). In een meta-analyse van 23 RCT's (alleen onderzoek met H₂-receptorantagonisten naar een verband met een in het ziekenhuis opgelopen pneumonie) bleek het gebruik van H₂-receptorantagonisten geassocieerd met een verhoogd risico op pneumonie (relatieve risico 1,22; 95%-BI 1,01 tot 1,48). In subgroepenanalyses van de eerste meta-analyse naar type pneumonie bleek dat PPI-gebruik geassocieerd was met een thuisopgelopen pneumonie (OR 1,34; 95%-BI 1,14 tot 1,57), maar H₂-receptorantagonistgebruik niet (OR 1,19; 95%-BI 0,99 tot 1,42). In de subgroep analyse naar dosis bleek een dosisresponsrelatie, waarbij een hogere dosis PPI sterker geassocieerd was met een pneumonie (OR 1,52; 95%-BI 1,31 tot 1,76) dan de gebruikelijke dosis (OR 1,37; 95%-BI 1,08 tot 1,74). In de subgroep analyse naar duur van PPI-gebruik bleek dat de sterkte van de associatie tussen PPI-gebruik en het risico op pneumonie hoger was naarmate de duur van PPI-gebruik voorafgaand aan de diagnosedatum korter was. Bij PPI-gebruik binnen 7 dagen voor het begin van de pneumonie was de OR op pneumonie 3,95 (95%-BI 2,86 tot 5,45), binnen 30 dagen 1,61 (95%-BI 1,46 tot 1,78) en tussen 30 en 180 dagen 1,36 (95%-BI 1,05 tot 1,78). Bij H₂-receptorantagonisten respectievelijk 5,21 (95%-BI 4,00 tot 6,80), 1,49 (95%-BI 0,82 tot 2,72) en 1,21 (95%-BI 0,94 tot 1,56). Eén van de beperkingen van deze meta-analyse is dat de aanwezigheid van GORD een confounder kan zijn [Eom 2011].

Overwegingen: een oorzakelijk verband is in observationeel onderzoek niet aantoonbaar, maar de dosisrespons relatie ondersteunt een mogelijk causaal verband. De relatie tussen zuurremmergebruik en een thuisopgelopen pneumonie is sterker voor PPI's.

Conclusie: er is consistent bewijs voor een zwakke associatie tussen pneumonie en gebruik van PPI-gebruik en (in mindere mate) van H₂-receptorantagonist, vooral tijdens het begin van gebruik.

Samenvattende conclusie over bijwerkingen van PPI's en H₂-receptorantagonisten: niet ernstige bijwerkingen op korte termijn lijken meer voor te komen bij PPI's dan bij H₂-receptorantagonisten. Van de bijwerkingen op lange termijn zijn zwakke associaties aangetoond tussen PPI's en een verhoogd fractuurrisico en een verhoogde kans op darm- en longinfecties. Het verband met darm- en longinfecties is ook gevonden bij H₂-receptorantagonisten, maar lijkt zwakker dan bij PPI's. Een verband

met fracturen is bij H₂-receptorantagonisten niet aangetoond.

55 Preventie maagcomplicaties bij niet-selectief NSAID-gebruik (exclusief acetylsalicylzuurderivaten gebruikt als trombocytenaggregatieremmer)

De categorieën patiënten waarbij maagbescherming wordt geadviseerd zijn gebaseerd op de CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. De werkgroep heeft vijf wijzigingen op de CBO-richtlijn gepleegd.

1. Daar waar in de CBO-richtlijn wordt gesproken over het 'overwegen van maagbescherming als één of meer risicofactoren aanwezig zijn' heeft de werkgroep dit veranderd in het 'adviseren van maagbescherming als twee of meer risicofactoren aanwezig zijn'. De reden hiervan is dat deze tekst duidelijker is wanneer in praktijk besloten moet worden of een patiënt wel dan niet maagprotectie krijgt.

2. De combinatie van clopidogrel met een NSAID verhoogt het risico op een maagbloeding ten opzichte van gebruik van een NSAID of clopidogrel afzonderlijk [Delaney 2007, Van Hecken 1998]. Clopidogrel, prasugrel en ticagrelor werken via hetzelfde mechanisme (blokkade van P2Y₁₂-receptor). De NHG-Standaard Acute coronair syndroom beschrijft dat prasugrel en ticagrelor meer kans op bloedingen geven dan clopidogrel vooral bij risicogroepen. Op basis van analogie besluit de werkgroep om alle drie de middelen te noemen.

3. Naast de SSRI's wordt ook venlafaxine (in hoge dosering een SRI), duloxetine en trazodon genoemd als medicijnen die het risico op maagbloedingen verhogen. In klinische studies is van venlafaxine aangetoond dat dit tot een verhoogd risico op maagbloedingen leidt, voor de twee andere SRI's (duloxetine en trazodon) is dit effect niet aangetoond. In navolging van de Werkgroep Farmacie en Geneesmiddelinformatie van de KNMP wordt op basis van analogie aangenomen dat duloxetine en trazodon een zelfde interactie geven als venlafaxine [de Abajo 2008, Opatrný 2008, Vidal 2008].

4. Spironolacton: de werkgroep Contra-Indicaties van de KNMP geeft aan dat de aanwezigheid van een ulcus (of in de voorgeschiedenis) een contra-indicatie is voor het gebruik van spironolacton. In het HARM-Wrestling rapport wordt onderbouwd dat gebruikers van spironolacton een verhoogd risico lopen op gastro-intestinale bloedingen; 3 patiëntcontroleonderzoeken laten een hogere incidentie zien van hoge gastro-intestinale bloedingen bij gebruik van spironolacton: de odds ratio's lagen tussen de 1,9 en 2,7. [Verhamme 2006, Russo 2008, Gulmez 2008]. In geen van deze 3 onderzoeken werd aangetoond dat het risico op maagbloedingen bij de combinatie van spironolacton met een NSAID groter was dan de som van het individuele risico van beide middelen. Daarom is door de Werkgroep Farmacie en Geneesmiddelinformatie van de KNMP besloten dat er geen bewijs is voor een interactie tussen spironolacton en een NSAID of acetylsalicylzuurderivaten. In het onderzoek van Verhamme is aangetoond dat bij gelijktijdig gebruik van spironolacton en een ulcerogeen middel (NSAID, trombocytenaggregatieremmer, anticoagulans of corticosteroid) de OR adj. hoger (7,3; 95%-BI 2,9 tot 18,7) is dan bij alleen spironolacton (OR adj. 3,7; 95%-BI 1,1 tot 3,1) of alleen een ulcerogeen middel (OR adj. 2,5; 95%-BI 1,9 tot 3,20). In subgroepenanalyses van de onderzoeken van Russo en Gulmez werd bij gelijktijdig gebruik van spironolacton en een NSAID geen verhoging van het risico gevonden. Een farmacologisch mechanisme voor het ontstaan van gastro-intestinale bloedingen door spironolacton is wel gesuggereerd, maar niet bewezen [Verhamme 2006]. **Overweging spironolacton:** de resultaten van de onderzoeken van Russo en Gulmez zijn in tegenpraak met de resultaten van het onderzoek van

Verhamme ten aanzien van de combinatie van spironolacton en een NSAID. De vraag of spironolacton gebruik in combinatie met een niet selectief NSAID of acetylsalicylzuurderivaten een verhoogd risico op een gastro-intestinale bloeding geeft, kan daarom niet met zekerheid worden beantwoord. Omdat uit alle drie de onderzoeken blijkt dat het risico op een gastro-intestinale bloeding door spironolacton alleen verhoogd is en uit het onderzoek van Verhamme daarnaast blijkt dat bij de combinatie van spironolacton met een 'ulcerogeen middel' een hoger risico bestaat dan van één van beide middelen apart, besluit de werkgroep spironolacton voorlopig wel te benoemen als extra risicofactor.

5. Corticosteroiden: de CBO-richtlijn noemt corticosteroiden als factor die de kans op gastro-intestinale complicaties bij NSAID-gebruik enigszins verhogt. Van het lokaal in de darm werkende budesonide (zowel de orale als de rectale toedieningsvorm) is de biologische beschikbaarheid 10 tot 15%, maar bij patiënten met de ziekte van Crohn kan deze verhoogd zijn tot 20%. Hoewel de opname van budesonide laag is en in onderzoeken minder corticosteroid-gerelateerde bijwerkingen waargenomen zijn met budesonide dan met systemisch werkende corticosteroiden, zijn systemische bijwerkingen mogelijk. [Papi 2000]. Intra-artculaire toedieningsvormen zijn niet in grote onderzoeken meegenomen. Omdat deze middelen systemisch worden opgenomen en voor minimaal een week tot verhoogde bloedspiegels leiden, kan ook deze toedieningsvorm een risicofactor zijn [Derendorf 1986, Weitoft 2006, Habib 2009]. Van dermatologisch toegepaste corticosteroiden en van inhalatiecorticoiden is het risico relatief laag. [Piper 1991]

Conclusie corticosteroiden: normaal gesproken is de beschikbaarheid van de intra-artculaire en de rectale toedieningsvormen laag, maar systemische bijwerkingen zijn mogelijk. Van dermale of per inhalatie toegediende middelen is geen verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties te verwachten.

56 Preventie maagcomplicaties bij acetylsalicylzuurderivaten (als trombocytenuitstroomremmer)

Het Harm-Wrestlingrapport heeft een praktisch advies geformuleerd voor groepen acetylsalicylzuurgebruikers analoog aan de CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. In het HARM-Wrestlingrapport is dezelfde mate van verhoging van het risico op maagschade door NSAID-gebruik gehanteerd als grens voor een maagprotectie advies bij de verschillende groepen acetylsalicylzuurgebruikers (met een risico zoals berekend door Hernandez-Diaz; zie noot 11 Acetylsalicylzuur en maagcomplicaties) [Ministerie van VWS 2009]. De volgende groepen komen dan in aanmerking voor preventie van maagcomplicaties:

- ≥ 60 jaar met een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis;
- ≥ 70 jaar en gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel dat het risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (oraal anticoagulans (cumarinderivaat), NSAID, oraal corticosteroid, SSRI);
- ≥ 80 jaar.

Maagprotectie bij acetylsalicylzuurderivaten: in een dubbelblinde RCT kregen patiënten van 60 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd: 69,5 \pm 6,6 jaar) zonder ulcus of tekenen van oesofagitis (vastgesteld door gastroscopie) en zonder *H. pylori*-infectie acetylsalicylzuur 75 tot 325 mg en 20 mg esomeprazol per dag ($n = 493$) of placebo ($n = 498$). Na 26 weken had 1,6% van de patiënten in de esomeprazolgroep en 5,4% van de patiënten in de placebogroep een gastroscopisch vastgesteld ulcus (geschatte incidentie na 6 maanden 1,8% versus 6,2%; $p = 0,0007$; ARR 4,4%; NNT = 22,7). Ook de cumulatieve incidentie van een gastroscopisch vastgestelde erosieve oeso-

fagitis was voor de esomeprazolgroep lager dan in de placebogroep (4,4% versus 18,3%; $p < 0,0001$). Daarnaast hadden patiënten behandeld met esomeprazol minder last van zuurbranden en maagpijn ($p < 0,05$). Het onderzoek werd gesponsord door de fabrikant van esomeprazol [Yeomans 2008].

In een tweede RCT ($n = 123$) kregen patiënten (gemiddelde leeftijd 71,5 \pm 8 jaar, 48% > 65 jaar) met een geheele ulcuscomplicatie na voorafgaand gebruik van laag gedoseerd acetylsalicylzuur bij wie eerst *H. pylori* was geëradiceerd, 100 mg acetylsalicylzuur met lansoprazol 30 mg of placebo gedurende 12 maanden. Ulcuscomplicaties recidiveerden in de placebogroep in 14,8% en in de PPI-groep in 1,6% ($p = 0,008$). De absolute risicoreductie is 13,2% (NNT = 7,6) [Lai 2002].

Het eerste onderzoek betrof overwegend laag risicopatiënten, terwijl het tweede onderzoek hoogrisicopatiënten betrof met een gemiddelde hogere leeftijd; de mate van risicoreductie lijkt hoger naarmate het risico op maagschade groter is.

Nadelen PPI-gebruik. In een Deens cohortonderzoek bleek een associatie tussen het gebruik van PPI's (dat vanwege preventie van maagcomplicaties werd gestart wegens het gebruik van acetylsalicylzuur na een myocardinfarct) en het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen. Bij 16,9% van de in totaal 19.925 met acetylsalicylzuur behandelde patiënten trad een recidief myocardinfarct, CVA of cardiovasculair overlijden op: 15,2% bij de 15.619 patiënten die géén PPI kregen en 22,9% bij de 4306 patiënten die wel een PPI kregen. De hazard ratio (HR) (uit een tijdsafhankelijke Cox proportional hazard model) voor het gecombineerde eindpunt was 1,46 (95%-BI 1,33 tot 1,61) [Charlot 2010].

Overwegingen: het is onwaarschijnlijk dat in de toekomst nog prospectief onderzoek zal verschijnen, waarin het beschermend effect van PPI's bij gebruik van acetylsalicylzuur wordt onderzocht. Er is voldoende bewijs voor maagschade van laag gedoseerd acetylsalicylzuur en voor de effectiviteit van PPI's bij de preventie van deze maagschade. Er is voldoende bewijs voor de veiligheid van PPI gebruik. Op lange termijn zijn mogelijke bijwerkingen beschreven (zie noot 54 Bijwerkingen van PPI's en H_2 -receptorantagonisten), maar de risico's daarvan wegen niet op tegen het maagbeschermende effect. De associatie tussen cardiovasculaire gebeurtenissen en PPI ter preventie van maagschade bij acetylsalicylzuurgebruikers is alleen in het Deense onderzoek gevonden en niet sterk. In eerder onderzoek waarin de effectiviteit van maagprotectie door PPI's werd aangetoond werden geen cardiovasculaire bijwerkingen gemeld. Het Deense onderzoek is een cohortonderzoek. In cohortonderzoek kan selectiebias optreden: vanwege het voorschrijven van PPI's aan patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen krijgen 'ziekere' patiënten vaker een PPI. De risicofactoren voor gastro-intestinale bijwerkingen komen vaak overeen met cardiovasculaire risicofactoren, bijvoorbeeld hoge leeftijd en comorbiditeit als diabetes mellitus type 2. Hoewel in het Deense onderzoek uit een propensity score gematcht model een HR van 1,61 (1,45 tot 1,79) de Cox HR lijkt te bevestigen, kunnen de onderzoekers de mogelijkheid van overige bronnen van confounding niet uitsluiten.

Ook internationale richtlijnen, zoals de Amerikaanse richtlijnen van cardiologen en gastroenterologen bevelen gastroprotectie bij acetylsalicylzuurgebruikers aan. [Abrahams 2010]

Op basis van de argumentatie bij het gebruik van een NSAID (zie noot 55 Preventie maagcomplicaties bij niet selectief NSAID-gebruik) besluit de werkgroep spironolacton, venlafaxine, duloxetine en trazodon toe te voegen als extra risicofactor.

Er is niet duidelijk aangetoond dat het risico op maagbloedingen bij de combinatie van P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) met acetylsalicylzuur (als trombocytenuitstroomremmer) groter is dan de som van het individuele risico van beide middelen. Er is echter wel bekend dat het gebruik van P2Y12-remmers het risico op

maagbloedingen verhoogt. Het beschermend effect van een PPI op maagbloedingen bij clopidogrelgebruikers is aanzienlijk gemaakt in observationeel onderzoek: PPI's gaven 50% reductie van het risico op gastrointestinale bloedingen bij clopidogrelgebruikers; bij patiënten met ≥ 3 risicofactoren voor gastrointestinale bloeding was de absolute risicoreductie 2,8% per jaar. [Abrahams 2010]

In een ander observationeel onderzoek bleek bij gebruikers van clopidogrel plus een PPI (een 2C19-remmer) een verhoogd risico op het gecombineerde eindpunt (myocardinfarct en totale sterfte) (HR 1,37; 95%-BI 1,27 tot 1,48). Eenzelfde verhoogd risico bleek ook bij niet vasculaire sterfte en bij gebruik van andere krachtige 2C19-remmers (zonder dat een PPI werd gebruikt). Echter van deze proefpersonen werd het aantal myocardinfarcten vergeleken die optraden in de tijd dat wel en geen PPI werd gebruikt; er bleek geen associatie tussen PPI en myocardinfarct (incidentie ratio 0,75; 95%-BI 0,55 tot 1,01). De auteurs concluderen dat de gevonden associatie tussen clopidogrel en een PPI waarschijnlijk niet causaal is. [Douglas 2012]

De werkgroep besluit daarom om ook de P2Y12-remmers als extra risicofactor toe te voegen bij gebruikers van acetylsalicylzuur (als trombocytenuitstroomremmer). Alhoewel de inhoudelijke redenering bij acetylsalicylzuur gebruikers enigszins verschilt van die bij NSAID-gebruikers is het resultaat dat het lijstje met medicatie met een hoger risico op maagcomplicaties bij beide middelen hetzelfde is. Dit is in praktijk ook veel werkbaarder.

Conclusie: de werkgroep adviseert maagbescherming bij de volgende gebruikers van acetylsalicylzuurderivaten:

- ≥ 60 jaar en een peptisch ulcus of ulcuscomplicatie in de voorgeschiedenis hebben;
- ≥ 70 jaar en gelijktijdig een ander geneesmiddel gebruiken dat het risico op gastro-intestinale complicaties vergroot (oraal anticoagulans, P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), NSAID, oraal corticosteroid, SSRI, venlafaxine, duloxetine en spironolacton). NB in de hoofdstuk 10 de combinatie NSAID met acetylsalicylzuurderivaten aan de orde in de adviezen bij niet-selectief NSAID-gebruik;
- ≥ 80 jaar.

57 Keuze methode van maagbescherming

Keuze tussen niet-selectief NSAID plus PPI, niet-selectief NSAID plus misoprostol of selectief NSAID.

De CBO-richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade stelt dat indien een NSAID wordt voorgeschreven bij een verhoogd risico op maagschade de voorkeur uitgaat naar een selectief NSAID, een conventioneel NSAID met misoprostol (400 tot 800 microg/d) of een conventioneel NSAID in combinatie met een PPI. De keuze tussen deze alternatieven wordt onder meer bepaald door doseringsgemak en kosten [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft de voorkeur aan een niet-selectief NSAID plus PPI of eventueel een niet-selectief NSAID plus misoprostol en geeft aan dat er voor selectieve NSAID's nog een zeer beperkte plaats is vanwege het grotere risico op cardiovasculaire bijwerkingen en omdat ze gecontra-indiceerd zijn bij congestief hartfalen, ischemische hartziekte en/of cerebrovasculair lijden [Commissie Farmaceutische Hulp 2011]. Deze keuzes worden in een nieuwe systematische Cochrane review bevestigd [Rostom 2011].

Uitgaande van de conclusie uit de CBO-richtlijn heeft de werkgroep de volgende overwegingen ten nadele van de keuze misoprostol of een selectief NSAID.

Misoprostol: de mate van preventie van maagcomplicaties bij misoprostol is dosisafhankelijk (bij 400 microg/d RR 0,38; 95%-BI 0,30 tot 0,49; bij 800 microg/d 0,18; 95%-BI 0,11 tot 0,28). Misoprostol geeft vooral in de hoge dosering veel maag-darmstoornissen [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. De combinatiepreparaten met 50 mg en 75 diclofenac bevatten 200

mg misoprostol waardoor een patiënt minder dan maximale gastroprotectie krijgt bij een dagdosis diclofenac van 150 mg (namelijk respectievelijk 600 en 400 microg). Bij gebruik van minder dan 150 mg diclofenac per dag is de dagdosis misoprostol en dus ook de mate van gastroprotectie nog lager. De tablet met een vaste combinatie van misoprostol en diclofenac wordt daarom alleen aanbevolen als vaststaat dat de minimaal benodigde dagelijkse dosis misoprostol (600 tot 800 microg/d) daarmee wordt gehaald. Als aparte tablet moet misoprostol meerdere malen per dag worden gegeven en is het veel duurder dan de alternatieven [Commissie Farmaceutische Hulp 2011].

Selectieve NSAID: binnen de groep selectieve NSAID's zijn celecoxib, etoricoxib, parecoxib, nabumeton en meloxicam beschikbaar in Nederland. Parecoxib kent alleen een indicatie voor postoperatieve pijn. Wat betreft meloxicam en nabumeton is er geen onderzoek op harde klinische eindpunten naar preventie van maagcomplicaties van voldoende omvang en duur gedaan [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2003]. Selectieve NSAID's zijn niet geregistreerd voor de indicatie pijn, noch voor preventie van maagcomplicaties, zodat het gebruik van selectieve NSAID's voor deze indicaties off label gebruik betreft. Uit een RCT (n = 8059, 43% uitval; follow-up 6 maanden) bleek het risico op klinisch relevante maagcomplicaties, zoals maagbloedingen en maagperforaties van celecoxib 2 maal daags 400 mg iets kleiner dan van niet-selectieve NSAID's in maximale dosering (2,08 versus 3,54 maagcomplicaties per 100 patiëntjaren, $p < 0,02$) [Silverstein 2000]. Ook etoricoxib veroorzaakt minder gastro-intestinale bijwerkingen dan niet-selectieve NSAID's [Commissie Farmaceutische Hulp 2011].

In een recent door de fabrikant gesponsorde RCT (n = 4484 *H. pylori*-negatieve tweedelijnspatiënten met artritis of reuma) werd gerandomiseerd

naar celecoxib 2 maal daags 200 mg of diclofenac retard 2 maal daags 75 mg plus omeprazol 20 mg. Na 6 maanden kwam het samengestelde eindpunt (klinisch significante maagdarmbijwerkingen) minder voor bij celecoxib dan bij diclofenac plus omeprazol (0,9% versus 3,8%; $p < 0,0001$). Ernstige hoge- en laagtractusdigestivusbloedingen kwamen echter in beide groepen evenveel voor. Het verschil in samengesteld eindpunt werd verklaard door bij laboratoriumonderzoek gevonden Hb-dalingen [Chan 2010]. Deze bevinding wordt in de recente Cochrane review bevestigd [Rostom 2011].

Overwegingen: COX-2-selectieve middelen kennen nadelen, zoals uitgebreide cardiovasculaire contra-indicaties en hogere kosten. Daarnaast is de werkzaamheid bij preventie van maagcomplicaties gebaseerd op weinig onderzoek dat in geselecteerde patiëntenpopulaties is gedaan en nauwelijks bij risicogroepen voor maagcomplicaties. De follow-upduur was beperkt. Misoprostol geeft vaak maagdarmbijwerkingen en moet meermaals per dag worden gebruikt maar kent niet de ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van de selectieve NSAID's. Vanwege dat laatste heeft misoprostol de voorkeur boven selectieve NSAID's. In praktijk zal men met een PPI in combinatie met een NSAID bijna altijd uitkomen en is de behoefte aan een alternatief minimaal. In recente literatuur wordt melding gemaakt van de combinatie van celecoxib met PPI (maar alleen bij de indicatie secundaire preventie, dus bij patiënten die reeds een ulcusbloeding doormaakten) als potentieel veiligste combinatie [Rostom 2011, Lems 2011]. De bewijskracht daarvoor is echter tot nu toe gering en de indicatie beperkt; de werkgroep is van mening dat er geen reden is deze combinatie de voorkeur te geven.

Conclusie: hoewel de toevoeging van misoprostol de enige op harde eindpunten bewezen effectieve interventie is ter preventie van maagcomplicaties door niet-selectief NSAID-gebruik, adviseert

de werkgroep na afweging van de bewijsvoering om praktische redenen een PPI toe te voegen.

58 Pantoprazol als preventie van maagcomplicaties bij de combinatie acetylsalicylzuurderivaten en clopidogrel

Interactie tussen clopidogrel en PPI's: uit een overzichtsartikel blijkt dat gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel een halvering geeft van de blootstelling aan de actieve metabooliet van clopidogrel en tot een sterk verhoogde bloedplaatjesreactiviteit, als gevolg van remming van CYP2C19, een cytochrom P450(CYP)-enzym door omeprazol. Pantoprazol heeft daarop een veel geringer effect. Het betreft echter farmacokinetisch onderzoek en geen onderzoek naar harde eindpunten. Op dit moment is voor geen enkele PPI overtuigend een klinisch relevante interactie met clopidogrel aangetoond. Registratieautoriteiten waarschuwen voor gebruik van (es) omeprazol in combinatie met clopidogrel [Harmsze 2011].

Uit een ander overzichtsartikel blijkt dat in een Nederlandse database geen samenhang bestond tussen clopidogrel en verschillende PPI's op cardiovasculaire eindpunten, na correctie voor confounding. De auteurs concluderen dat er onvoldoende reden is om te waarschuwen voor een schadelijke interactie tussen clopidogrel en PPI's [Hunfeld 2011].

Overwegingen: op basis van het klinisch onderzoek is er tot nu toe geen aanwijzing dat PPI's de werking van clopidogrel beïnvloeden, maar op basis van niet harde eindpunten is er wel een aanwijzing dat (es)omeprazol de werking van clopidogrel negatief kan beïnvloeden, terwijl pantoprazol dat minder doet.

Conclusie: geef pantoprazol als PPI indieneen patiënt met de combinatie acetylsalicylzuurderivaten en clopidogrel in aanmerking komt voor maagprotectie.

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619-33.

Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW. Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42:390-7.

Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.

Anonymous. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988;1:576-9.

Anonymous. Oesofaguscarcinoom, versie 3.0 (2010). <http://www.oncoline.nl/oesofaguscarcinoom>.

Arents NLA, Van Zwet AA, Thijs JC, Van der Wouden EJ. Anti-helicobacter pylori-therapie bedreigd. De wenselijkheid van een restrictief macrolidegebruik. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001;136:988-91.

Arents NL, Thijs JC, Kleibeuker JH. A rational approach to uninvestigated dyspepsia in primary care: review of the literature. *Postgrad Med J* 2002;78:707-16.

Arents NL. Persoonlijke mededeling. SENSE study. 2011.

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.

Asante MA, Mendall M, Patel P, Ballam L, Northfield TC. A randomized trial of endoscopy vs no endoscopy in the management of seronegative Helicobacter pylori dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-9.

Bate CM, Booth SN, Crowe JP, Hepworth-Jones B, Taylor MD, Richardson PD. Does 40 mg omeprazole daily offer additional benefit over 20 mg daily in patients requiring more than 4 weeks of treatment for symptomatic reflux oesophagitis? *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:501-7. Bredenoord AJ, Dent J. Proton pump inhibitor-therapy refractory gastro-oesophageal reflux disease patients, who are they? *Gut* 2007;56:593-4.

Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib

versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-9.

Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004823.

Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jorgensen CH, Sorensen R, Abildstrom SZ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:378-86.

Cheng C, Yang FC, Jun S, Hutton JM. Flexible coping psychotherapy for functional dyspeptic patients: a randomized, controlled trial. *Psychosom Med* 2007;69:81-8.

Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.

Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas 2011. College voor zorgverzekeringen. <http://www.fk.cvz.nl>.

Cote GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:208-14.

Curvers WL, Festen HP, Hameeteman W, Meijer GA, Peters FT, Siersema PD, et al. [Huidig beleid bij de surveillance van de barrettslokdarm in Nederland]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1879-84.

CVZ. Medicijnkosten (2011). College voor Zorgverzekeringen. <http://www.medicijnkosten.nl>.

CVZ. GIPdatabank/geneesmiddelen/meerjarentabel/gebruikers (2012). <http://www.gipdatabank.nl>.

De Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:795-803.

Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid AJ, Pot RG, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:511-5.

Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-51.

Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, et al. Helicobac-

- ter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-4.
- Den Elzen WP, Groeneveld Y, De Ruiter W, Souverein JH, Le Cessie S, Assendelft WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7.
- Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:313-7.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
- Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, Sharma N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003245.
- Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012;345:e4388.
- Draaisma WA, Feghachi S, Simmermacher RK, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Therapieresistente gastro-oesofageale refluxziekte: endoluminale behandeling nog onvoldoende vergeleken met de gouden standaard, laparoscopische funduplicatie volgens Nissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2553-8.
- Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:237-41.
- Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
- Feinle-Bisset C, Horowitz M. Dietary factors in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:608-18.
- Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
- Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: Helicobacter pylori test and treat compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:534-44.
- Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003840.
- Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1045-52.
- Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
- Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, Cennamo V, Grilli D, Bazzoli F. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2008;337:a1454.
- Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.
- Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-79.
- Gezondheidsraad. Maagklachten (2000). <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/maagklachten>.
- Gisbert JP, De la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-30.
- Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:543-7.
- Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-14.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-7.
- Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, et al. Spiro-lactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:294-9.
- Haag S, Senf W, Tagay S, Langkafel M, Braun-Lang U, Pietsch A, et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:973-86.
- Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009;28:749-56.
- Harmsze AM, De Boer A, Boot H, Deneer VHM, Heringa M, Mol PGM, et al. Interactie tussen clopidogrel en protonpompremmers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2442.
- Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1267-72.
- Haug TT, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:524-30.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:99-104.
- Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
- Himpens J, Cadiere GB, Bazi M, Vouche M, Cadiere B, Dapri G. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding. *Arch Surg* 2011;146:802-7.
- Hjelland IE, Svebak S, Berstad A, Flatabo G, Hausken T. Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1054-62.
- Hoju M, Miwa H, Yokoyama T, Ohkusa T, Nagahara A, Kawabe M, et al. Treatment of functional dyspepsia with anti-anxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 2005;40:1036-42.
- 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.
- Hunfeld NG, Valkhoff VE, Touw DJ, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Clopidogrel en protonpompremmers: onvoldoende bewijs van interactie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2404.
- Hurenkamp GJB. Chronic dyspepsia in general practice. Tapering the use of acid suppressant drugs [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2001.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
- IKNL Maagcarcinoom, versie 1.0. 2009. <http://www.oncoline.nl/maagcarcinoom>screening>. IKNL. Cijfers incidentie maag-/slokdarmcarcinoom. 2009. IKNL. Tabel incidentie maag-/slokdarmcarcinoom. 2009. IKNL. Familiaal/Hereditair Maagcarcinoom, versie: 2.0. 2010. <http://www.oncoline.nl>.
- IKNL Oesofaguscarcinoom, versie: 3.0. 2010. <http://www.oncoline.nl/oesofaguscarcinoom>epidemiologie>risicofactoren>.
- IKNL Oesofaguscarcinoom, versie: 3.0. 2010. <http://www.oncoline.nl/oesofaguscarcinoom>epidemiologie>incidentie>.
- Janssen MJR, Schneeberger PM, De Boer WA, Laheij RJF, Jansen JBMJ. Lage prevalentie van metronidazol- en claritromycineresistente helicobacter pylori in de regio 's-Hertogenbosch. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2175-7.
- Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Proton pump inhibitor or testing for Helicobacter pylori as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
- Kabir S. Review article: clinic-based testing for Helicobacter pylori infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1345-54.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
- Klok RM, Postma MJ, Van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1237-45.
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2012.
- Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288-92.
- Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1532-8.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2003.
- Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1491-501.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
- Lems WF, Kuipers EJ. Preventie van NSAID-gastropathie: verschil tussen een coxib en toevoeging van een PPI. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2663-A2664.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
- Leontiadis GI, Moayyedi P, Ford AC. Helicobacter pylori infection. *Clin Evid (Online)* 2009. <http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>.
- Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond Helicobacter. *BMJ* 1998;316:538-41.
- Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, De Wit NJ, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001;51:619-24.
- Loffeld RJ, Fijen CA. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: a cross-sectional study in consecutive patients, and relation to ethnicity. *Clin Micro-*

- biol Infect 2003a;9:600-4.
- Loffeld RJ, Van der Putten AB. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2003b;38:938-41.
- Loffeld JLF, Numans ME. *Handboek refluxziekte*. Utrecht: Academic Pharmaceutical Productions, 2008.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
- 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.
- Maton PN, Vinayek R, Frucht H, McArthur KA, Miller LS, Saeed ZA, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;97:827-36.
- Mazzoleni LE, Becker Sander G, De Magalhães Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.
- McCull KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-604.
- Mearin F, Balboa A, Zarate N, Cucala M, Malagelada JR. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol* 1999;94:116-25.
- Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:999-1007.
- Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: two-week randomized placebo-controlled trial and 12-month follow-up of health-care consumption. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1050-8.
- Mine S, Iida T, Tabata T, Kishikawa H, Tanaka Y. Management of symptoms in step-down therapy of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1365-70.
- Ministerie van VWS. HARM-WRESTLING. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van VWS, 2009.
- Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122-5.
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566-76.
- Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *Clin Evid (Online)* 2008. <http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html>.
- Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a;CD001960.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009b;CD002096.
- Mourad-Baars PE, Verspaget HW, Mertens BJ, Mearin ML. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in young children in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:213-6.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18.
- Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-7.
- Niv Y. H pylori recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477-8.
- NIVEL. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland (2010). <http://www.nivel.nl>.
- 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. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:437-43.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. *Episodegegevens uit de huisartspraktijk*. Bussum: Uitgeverij Coutinho, 1998.
- Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Thjodleifsson B. Natural history of functional dyspepsia: a 10-year population-based study. *Digestion* 2010;81:53-61.
- Opatry L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:76-81.
- Pan ZJ, Van der Hulst RW, Feller M, Xiao SD, Tytgat GN, Dankert J, et al. Equally high prevalences of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997;35:1344-7.
- Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1419-28.
- Passos MC, Duro D, Fregni F. CNS or classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Pain Physician* 2008;11:597-609.
- Patel P, Khulusi S, Mendall MA, Lloyd R, Jazrawi R, Maxwell JD, et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter pylori* serology. *Lancet* 1995;346:1315-8.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:33-9.
- Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnar L, Pavlik G, Altortjay I, et al. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis* 2009;27:38-44.
- Quartero AO, Post MW, 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.
- Quartero AO, Numans ME, Post MW, De Melker RA, De Wit NJ. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:55-60.
- Qvigstad G, Waldum H. Rebound hypersecretion after inhibition of gastric acid secretion. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:202-8.
- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of the therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7, 87.
- Roberts AP, Childs SM, Rubin G, De Wit NJ. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract* 2000;17 Suppl 2:S12-S20.
- Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- Russo A., Autelitano M., Bianti L. Spironolactone and gastorointestinal bleeding: a population based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;17:495-500.
- Salo M, Collin P, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Huhtala H, Kaukinen K. Age, symptoms and upper gastrointestinal malignancy in primary care endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:122-7.
- Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1343-6.
- Schrauven RW, Janssen MJ, De Boer WA. Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication. *Neth J Med* 2009;67:96-101.
- Siersema PD, Bergman JJ. Concept Richtlijn Barrett-oesofagus. Utrecht: Orde van Medisch Specialisten, 2012.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1209-13.
- Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002301.
- Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002;122:1270-85.
- Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977;15:104-9.
- Talley NJ, Fung LH, Gilligan JJ, McNeil D, Piper DW. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:886-92.
- Talley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;182:47-60.
- Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P, Engstrand L, et al. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:913-8.
- Te Riele WW, De Jong JR, Vogten JM, Wiersema MJ, Slee PH, Van Ramshorst B. Duurzaam gewichtsverlies 2 jaar na laparoscopische maagbandplaatsing wegens morbide obesitas. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1130-5.
- Terminini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422-30.
- Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-30.
- Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-9.
- Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I et al. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:331-8.
- Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review

- and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006a;131:390-401.
- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006b;101:1900-20.
- Van Bommel MJ, Numans ME, De Wit NJ, Stalman WA. Consultations and referrals for dyspepsia in general practice--a one year database survey. *Postgrad Med J* 2001;77:514-8.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. 5de ed. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2008.
- Van der Velden AW. Long term treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care [dissertatie]. Utrecht: Utrecht University, 2008.
- Van der Velden AW, De Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81:43-52.
- Van der Velden AW. Persoonlijk mededeling. 2012.
- Van Hecken A., Depre M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Arnout J, et al. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 1998;14:193-205.
- Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-52.
- 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-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.
- Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. 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* 2010;CD002095.
- Vemulapalli R. Diet and lifestyle modifications in the management of gastroesophageal reflux disease. *Nutr Clin Pract* 2008;23:293-8.
- Verhamme K, Mosis G, Dieleman J, Stricker B, Sturkenboom M. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:330.
- Vidal X, Ibanez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008;31:159-68.
- Weel JF, Van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996;173:1171-5.
- Weijnen CF, De Wit NJ, Numans ME, Kuipers EJ, Hoes AW, Verheij TJ. *Helicobacter pylori* testing in the primary care setting: which diagnostic test should be used? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1205-10.
- Weitof T, Ronnblom L. Glucocorticoid resorption and influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular treatment of the knee in resting and mobile patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:955-7.
- Werdmuller BF, Van der Putten AB, Veenendaal RA, Lamers CB, Loffeld RJ. Can screening for IgG antibodies against *Helicobacter pylori* be used in clinical practice? Omit endoscopy in seropositive or seronegative patients? *Dig Dis Sci* 1998;43:2296-300.
- Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003243.
- Wilhelmsen I, Bakke A, Tangen HT, Endresen IM, Berstad A. Psychosocial Adjustment to Illness Scale (PAIS-SR) in a Norwegian material of patients with functional dyspepsia, duodenal ulcer, and urinary bladder dysfunction. Clinical validation of the instrument. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:611-7.
- Wilhelmsen I. Quality of life in upper gastrointestinal disorders. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:21-5.
- Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Van Zanten SV, Van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465-73.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26.