

Jaargang 9
Nummer 1
Maart 2003

Tijdschrift van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen

MAGMA

FARMACO THERAPIE

Laboratorium en kliniek



O N S
B I N N E N
S T E
B U I T E N



MAGMA is een uitgave van het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en andere MDL-geïnteresseerde specialisten; medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. De uitgave van MAGMA wordt mogelijk gemaakt door ALTANA Pharma bv. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

REDACTIE

Chris Mulder
Wim Hameeteman
Marleen Groeneveld
Joep Bartelsman
Harry Janssen
Ad Masclee
Marten Otten

EINDREDACTIE

Frans van den Mosselaar

REDACTIEADRES

Dr. Chris J.J. Mulder
VU Medisch Centrum
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
Fax: (020) 444 05 54
E-mail: cjmulder@vumc.nl

ABONNEMENTEN

Adreswijzigingen en vragen:
ALTANA Pharma bv
Postbus 31
2130 AA HOOFFDORP
E-mail:
info@altanapharma.nl

VORMGEVING

M.Art, Haarlem
grafische vormgeving

DRUK

Drukkerij Koopmans
Zwanenburg

ISSN: 1384-5012

MAGMA

Magma is, volgens Van Dale, 'de gesmolten massa van silicaten en oxiden in het binnenste der aarde'. Het staat als naam van dit tijdschrift voor het binnenste van de mens én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

Cover: M.Art, grafische vormgeving, Haarlem

Consortium Coeliakie-onderzoek

Een aantal Nederlandse onderzoeksinstituten, de Nederlandse Coeliakie Vereniging en de industrie hebben zich verenigd in het 'Coeliac Disease Consortium' (CDC). Het CDC heeft op 17 februari 2003 als 'Innovative Cluster' een businessplan ingediend bij het Regie-Organ Genomics.

Het Regie-Organ Genomics is in het leven geroepen om Nederland een internationaal leidende positie in het veld van genomics te bezorgen. Het orgaan beschikt over fondsen om de genomics-infrastructuur te versterken. Een aantal zwaartepuntprojecten is al gehonoreerd, waaronder het Center for BioSystems Genomics onder leiding van prof. W. Stiekema (Wageningen) en het Center of Medical Systems Biology onder leiding van prof. G.J.B. van Ommen (Leiden). Daarnaast kunnen 'Innovative Cluster'-aanvragen ingediend worden.

Coeliakie wordt veroorzaakt door een overgevoeligheidsreactie in genetische gepredisponerde individuen. Het doel van het CDC is inzicht te verkrijgen in de factoren die leiden tot ziekte. Het CDC hanteert de volgende vraagstellingen:

- Welke genen en genproducten leiden tot het ontstaan van coeliakie?
- Welke componenten in gluten leiden tot ziekte?
- Hoe kan deze kennis gebruikt worden om te komen tot praktische oplossingen voor patiënten?

Door gebruik te maken van de genomics-infrastructuur van de reeds gehonoreerde zwaartepuntprojecten hoopt het Coeliac Disease Consortium in vier jaar inzicht te krijgen in deze fundamentele vragen en een eerste aanzet te geven tot een verbetering van de kwaliteit van leven van de coeliakiepatiënt.

Voor nadere informatie: dr. Frits Koning, coördinator CDC, Leids Universitair Medisch Centrum, e-mail: f.koning@lumc.nl.

Diëtisten Informatie Netwerk Coeliakie

Vier in coeliakie gespecialiseerde diëtisten hebben het initiatief genomen om het Diëtisten Informatie Netwerk Coeliakie (DINC) op te richten. Doelgroep is de diëtist. Coeliakie komt relatief weinig voor, waardoor de diëtist doorgaans slechts incidenteel een patiënt met coeliakie ziet. Om deze reden lijkt het ons van belang de aanwezige specialistische kennis en ruime ervaring met het glutenvrije dieet te bundelen en voor alle diëtisten toegankelijk te maken.

DINC zal moeten bestaan uit een actieve kern van tien goed geïnformeerde diëtisten, afkomstig uit verschillende werkvelden.

Doelstellingen van DINC:

- Introductie van eenduidige uitgangspunten in de dieetadviesgeving aan patiënten met coeliakie, zodanig dat zij een bewuste en zelfstandige keuze binnen de richtlijnen van het glutenvrije dieet kunnen maken.
- Bewerkstelligen dat iedere patiënt met coeliakie in de eigen regio terecht kan voor een individueel dieetadvies.

Middelen om dit te bereiken:

- Vakliteratuur over coeliakie en expertise over het glutenvrije dieet verzamelen en toetsen op betrouwbaarheid.
- Overdracht van deze kennis aan collega-diëtisten door middel van (na)scholing, publicaties en internet.

De volgende adviseurs staan DINC bij: Chris Mulder (MDL-arts) en Frank Kneepkens (kinderarts), VU Medisch Centrum, en Frits Janssen, levensmiddelen-technoloog, Zutphen. Belangstellende diëtisten en MDL-artsen kunnen reageren om tot een sterker adviesteam te komen.

Voor meer informatie:

Wieke Bastiani, wbastiani@amphia.nl; Marie-Thérèse Hendriks-Driessen, tajm.hendriks-driessen@inbalans.net; Loes Köhler-Brands, kohbra@planet.nl; Maggy Owel, maggy@owel.com.

Bijdragen welkom

De redactie van MAGMA stelt bijzonder veel prijs op bijdragen van een ieder die geïnteresseerd is in maag-darm-leverziekten. Zowel wetenschappelijke artikelen als casuïstische beschouwingen zijn welkom. Ook voor tips en suggesties voor te behandelen onderwerpen houdt de redactie zich aanbevolen. Wij nodigen u graag uit uw bijdrage te sturen naar het redactieadres (zie colofon).

Correspondenten Academische centra: Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Joep Bartelsman; Vrije Universiteit Amsterdam, Elly Klinkenberg-Knol; Academisch Ziekenhuis Maastricht, Wim Hameeteman; St. Radboud Nijmegen, Fokko Nagengast; Erasmus MC Rotterdam, Harry Janssen; Academisch Ziekenhuis Groningen, Bram Limburg; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Bas Oldenburg; Leids Universitair Medisch Centrum, Cock Lamers.

Werk aan de winkel!!!

Bijna twee jaar is het huidige MDL-bestuur nu in functie. Twee jaar waarin veel zaken op de rails gezet zijn en her en der wat kleine vruchten geplukt. Om echter werkelijk een verschil te maken, is een continue inzet van bijna alle MDL-artsen gedurende vele jaren noodzakelijk. Over tien jaar zullen we echt weten wat we als MDL-artsen in Nederland waard zijn.

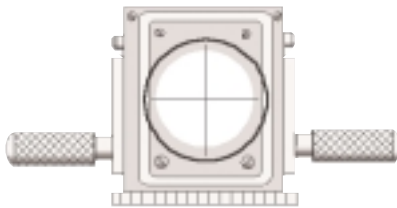
Weet u nog dat Chris Mulder het symposium "Is 100 genoeg?" organiseerde? Weet u nog dat de internisten het altijd gedaan hadden? En dat de assistenten-in-opleiding ons bezworen niet te veel MDL-artsen op te leiden? Wel, die periode is voorbij. Maakt u klaar voor de lakmoesproef: lukt het de MDL-artsen de door hen zo vurig gewenste groei waar te maken?

Langzaam beginnen de zorgverzekeraars, het capaciteitsorgaan en de ziekenhuizen overtuigd te raken van onze meerwaarde, nu moeten we dan ook meer MDL-artsen gaan afleveren.

Het concilium heeft inmiddels de eerste perifere opleidingen gevisiteerd en erkend. Zowel academie als periferie moeten nog wennen aan deze verandering. Het aantal perifere klinieken dat een opleiding heeft aangevraagd, is nog beperkt. Soms is dat omdat ze geen academische partner vinden, soms omdat ze niet zoeken, soms omdat ze wel hard roepen dat ze willen opleiden, maar nooit een serieuze poging doen.

In de academische wereld gaat het eigenlijk net zo. Vele goede vrienden ontmoeten elkaar aan de borreltafel en maken afspraken om ze niet uit te voeren. Te veel vragen worden (achteraf) gesteld over praktische inpassing en de samen-

werking tussen periferie en academie. De vele basisartsen die al ingepland staan voor de opleiding tot MDL-arts, dachten hun gehele opleiding academisch te doen. Echter, zij zullen zich moeten aanpassen en een jaar in een perifere kliniek moeten doorbrengen. De aarzeling van academische opleiders om die mededeling te doen, is fnuikend voor de slagvaardigheid van het concilium.



De vertraging die op dit moment optreedt door vele factoren, maakt mij ongerust. Ongerst

omdat we nu al niet meer aan de vraag kunnen beantwoorden. Het aantal vacatures liep begin dit jaar op tot bijna dertig, dat is 15% van ons totale bestand aan MDL-artsen. Alleen een snelle uitbreiding van het aantal opleidingsplaatsen tot maar liefst zestig (!) kan ons in de gelegenheid stellen een groot en succesvol specialisme te worden. Misschien moet daarvoor het plan voor een 2-4 opleiding weer herzien worden. Mogelijk moeten we de duur van het perifere MDL-deel verlengen naar maximaal twee jaar. De algemene ledenvergadering in maart van dit jaar zal daarover een oordeel moeten vellen.

Inmiddels kunnen we zeggen dat bijna iedereen meewerkt aan de groei van het specialisme MDL-ziekten. Het wordt dan ook hoog tijd dat wij als MDL-artsen laten zien dat wij het vertrouwen van al die mensen waard zijn. Kortom, werk aan de winkel!

Was getekend,
Paul Fockens
- voorzitter -

Lex Poen (VUMC) gaat als zesde MDL-arts in Zwolle starten in oktober.

Maurice Russel verlaat na vele jaren het Academisch Ziekenhuis te Maastricht. Hoe het daar precies verder moet met de epidemiologie van de IBD, zijn belangrijkste onderzoekslijn, is nog niet helemaal duidelijk. Hij start op 1 april 2003 in Medisch Spectrum Twente als vijfde MDL-arts.

Mark Verhagen (UMC) gaat medio 2003 naar het Diaconessen Ziekenhuis te Utrecht.

Marina Grubben verlaat het Tweesteden Ziekenhuis en gaat iets verderop in Tilburg werken in het Elisabeth Ziekenhuis en wordt daar de derde MDL-arts. Het zal een kwestie van tijd zijn voordat dit ziekenhuis een vierde MDL-arts nodig heeft. Het Tweesteden Ziekenhuis heeft nu een levensgroot probleem. Men dacht voorzichtig aan een tweede MDL-arts, maar moet nu op zoek gaan naar minimaal één in een krimpend aanbod.

Marianne Smits verlaat het AMC en start in het najaar in het AVL als vierde MDL-arts. Marloes van Ierland van Leeuwen, ex-AMC en ex-Delft, is als vierde MDL-arts gestart in het OLVG te Amsterdam. Veel MDL-vrouwen in het AMC willen de grachtengordel niet verlaten. De Amsterdamse regio zit wel goed. In Emmen ligt dat anders: MDL-hulp is gewenst, doch niet beschikbaar. Doetinchem praat met een kandidaat. Ede sondeert voorzichtig hier en daar. Het Westeinde Ziekenhuis zoekt dringend een derde MDL-arts. Den Haag blijft verder opvallend stil en relatief onderbezet. Dordrecht komt eraan. De Interne in Gorkum wil de lokale eminence bij pensioenering niet vervangen en wil een buitengewone MDL-registratie. Lelystad adverteert actief voor een MDL-arts, een internist met endoscopie-ervaring mag ook solliciteren.

Chris Mulder verlaat het Rijnstate Ziekenhuis en gaat naar het VUMC als opvolger van Stefan Meuwissen. De MDL mag van de directie deze vacature nog niet opvullen, omdat MDL en INT wilden separeren. Dat is niet toegestaan, zoals separeren ook al eerder in Eindhoven geblokkeerd werd. Het convenant MDL/INT heeft dit niet geregeld.

Richelle Felt, ex-VU, verlaat het Dijkzigt en maakt een doorstart in het VUMC voor de bekkenbodembio-diagnostiek en -therapie, en wel per 1 mei aanstaande.

C.M.

Farmacotherapiecommissie boekt resultaten

Voorschrijven Remicade geeft minder problemen

De commissie

In april 2001 hebben het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen en de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie en Hepatologie een gezamenlijke farmacotherapiecommissie ingesteld.

De taak van de commissie is de besturen van de twee verenigingen, de overheid, patiëntenorganisaties en de farmaceutische industrie gevraagd en ongevraagd te adviseren over geneesmiddeltherapie bij MDL-ziekten. De commissie heeft een brede taakopvatting. Zij adviseert zowel over het gebruik van geneesmiddelen als over, bijvoorbeeld, hun vergoeding of beschikbaarheid. Ook bij de opstelling van CBO-richtlijnen is de commissie betrokken.

Buiten het werkveld van de commissie valt advisering over onderwerpen als de vergoeding van voedingssupplementen. De commissie vraagt aandacht voor een probleem als de bio-equivalentie van mezalazinepreparaten, maar doet daarover zelf geen uitspraak.

Leden van de commissie zijn de MDL-artsen Henk Festen (voorzitter), Rob de Knegt (secretaris), Jan Nicolai, Alphons Geraedts en René van der Hulst. De commissie is bereikbaar via het MDL- en NVGE-secretariaat: secretariaat@mdl.nl.

DE SCHOONHEIDSPRIJS VERDIENT HET NIET, MAAR DANKZIJ DE 'DURE GENEESMIDDELEN REGELING' GEEFT HET VOORSCHRIJVEN VAN REMICADE MINDER PROBLEMEN DAN EEN JAAR GELEDEN. DE FARMACOTHERAPIECOMMISSIE MAG DAT ALS EEN SUCCES OP HAAR CONTO SCHRIJVEN.

De Remicade-kwestie heeft de commissie vorig jaar zeer beziggehouden. Het probleem was, kort samengevat, dat een groot aantal patiënten met een actieve, ernstige vorm van de ziekte van Crohn geen optimale behandeling kreeg vanwege budgetproblemen bij het ziekenhuis. Een bliksemonderzoek van de commissie via e-mail en internet bracht aan het licht dat één op de vier patiënten niet de behandeling kreeg waarop hij medisch gezien recht had. In een brandbrief aan minister Borst maakten het Genootschap, de NVGE en de patiëntenorganisaties duidelijk dit onaanvaardbaar te vinden. Dit temeer, omdat reumapatiënten die in aanmerking kwamen voor Remicade het geneesmiddel wel kregen bij gebrek aan een alternatief.

REGELING

Inmiddels is Remicade ondergebracht in de 'Dure Geneesmiddelen Regeling' samen met negen dure cytostatica. In lokale onderhandelingen moeten ziekenhuizen en verzekeraars overeenstemming bereiken over de vergoeding van deze middelen tot maximaal 75%. Wat niet wordt vergoed, moet uit het ziekenhuisbudget komen. Commissievoorzitter Henk Festen: "Ideaal is het niet, want op deze manier blijven er regionale verschillen. Er zijn nog steeds Crohnpatiënten die niet de beste behandeling krijgen. Ook voor de MDL-arts is het lastig, want je

moet elke keer een speciale aanvraag doen voordat je het geneesmiddel mag toedienen. Per saldo is de situatie echter beter dan een jaar geleden. Als commissie blijven we volgen hoe de regeling in de praktijk functioneert. Uiteindelijk moet het er natuurlijk naar toe dat het middel gewoon voor 100% wordt vergoed."

TUBERCULOSE

De commissie heeft samen met vertegenwoordigers van longartsen en reumatologen een richtlijn opgesteld voor het veilig gebruik van Remicade. Het geneesmiddel blijkt namelijk tuberculose te kunnen reactiveren. Het advies is daarom de patiënt te vragen of hij ooit voor TBC is behandeld en zorgvuldig te letten op zaken als land van herkomst en leeftijd. Als er een verdenking is, kan een Mantoux-reactie worden gedaan, gevolgd door een thoraxfoto als de Mantoux-reactie daar aanleiding toe geeft. Het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* publiceert de richtlijn binnenkort. Hij zal ook worden geplaatst op de website van het Genootschap van MDL-artsen: www.mdl.nl.

CBO-RICHTLIJNEN

De farmacotherapiecommissie houdt zich ook bezig met de totstandkoming van twee CBO-richtlijnen. De eerste handelt over ontstekingsremmers (NSAID's) bij maagklachten. De tweede gaat over



Rob de Knecht, secretaris farmacotherapiecommissie

maagklachten in het algemeen en zal zowel gelden voor huisartsen als specialisten.

De overheid nam het initiatief tot de maagklachtenrichtlijn, met kostenbesparing als achterliggend motief. De hoge uitgaven voor PPI's (soms zelfs aangeduid als *lifestyle drugs*) is de rekenmeesters al jarenlang een doorn in het oog. Henk Festen: "Hier snijdt de overheid zich in de vingers. De richtlijn zegt klip en klaar dat bij refluxklachten PPI's de geneesmiddelen van eerste keuze zijn."

In de voorjaarsvergadering van de NVGE zal de commissie de richtlijn presenteren en met de leden discussiëren over enkele verschillen van inzicht die nog opgelost moeten worden. Eén daarvan is de benadering van *helicobacter pylori*. De ene 'school' wil dat alle patiënten eerst worden getest en dan behandeld, de andere 'school' kiest voor een pragmatische benadering. Waarom grote groepen patiënten testen als uiteindelijk slechts 2% een ulcus heeft? Commissiesecretaris Rob de Knecht: "Gezien het belang van de richtlijn voor huisartsen én specialisten moeten we hier uitkomen. De richtlijn is straks immers de norm voor verantwoord handelen."

COMMENTAAR

De commissie leverde inhoudelijk commentaar op het *Kompas Hulpmiddelen*, een zusje van het al jaren bekende en gewaardeerde *Farmacotherapeutisch Kompas*. Het commentaar had betrekking op de stamiddelen. Volgens De Knecht heeft de redactie van het *Kompas Hulpmiddelen* uitstekend werk verricht en is het boek een waardevol naslagwerk voor de MDL-arts.

Zorg over verdwijnen van geneesmiddelen en leveringsproblemen

Geneesmiddelen komen en gaan. Dat laatste is soms reden tot bezorgdheid. De farmacotherapiecommissie heeft zich in 2002 beziggehouden met het beschikbaar houden van het geneesmiddel bismuthoxide (DeNol), het laatste bismuthpreparaat op de Nederlandse markt.

Producent Yamanouchi heeft de registratie in Nederland laten doorhalen, omdat er nauwelijks een markt is voor het middel. Het wordt nog wel in Nederland gefabriceerd en geëxporteerd naar onder andere Rusland. MDL-artsen willen bismuthoxide niet missen omdat het een functie heeft in de quadrupeltherapie bij eradication van *helicobacter pylori*. Met Yamanouchi is de afspraak gemaakt dat het middel toch beschikbaar blijft voor de MDL-arts. Volgens de farmacotherapiecommissie moet de overheid alerter zijn bij het signaleren van problemen die kunnen ontstaan als een registratie wordt doorgehaald.

Prepulsid

Prepulsid, voorgeschreven bij motiliteitsstoornissen, zal naar verwachting uit het arsenaal van de MDL-artsen gaan verdwijnen. Huisartsen schrijven het al niet meer voor vanwege hart-ritmestoornissen die als bijwerking kunnen optreden. In een aantal landen is Prepulsid al van de markt gehaald. Als dat ook in Nederland gebeurt, zijn in de groep prokinetica geen effectieve alternatieven meer beschikbaar.

Levering Lanvis

Er zijn leveringsproblemen bij Lanvis. Het middel is afkomstig uit de keroncologie. Het wordt voorgeschreven bij de behandeling van leukemie. Het is – hoewel niet voor die indicatie geregistreerd – effectief bij de behandeling van de ziekte van Crohn. Een belangrijk voordeel is dat het in veel mindere mate dan Imuran (azathioprine) leidt tot overgevoeligheidsreacties bij de patiënt, omdat het aangrijpt op een veel lager niveau van metabolisme. Het zou, meent de commissie, voor de MDL-artsen een aanwinst zijn als er een 20 mg-tablet Lanvis beschikbaar zou komen. Op 12 februari meldde GlaxoSmithKline dat de Lanvis-problemen nog niet onder controle zijn. Er is nog steeds sprake van een productieprobleem waardoor levering van Lanvis slechts op zeer beperkte schaal kan plaatsvinden. In de praktijk betekent dit dat GSK niet aan de groothandel mag uitleveren, maar alleen op aanvraag

Combinatietherapie wint veld bij MDL



Henk Festen, voorzitter farmacotherapie-commissie

De farmacotherapeutische winst- en verliesrekening laat voor MDL-ziekten de laatste jaren geen klinkende resultaten zien. Echte doorbraken heeft de farmacotherapiecommissie niet genoteerd, met uitzondering van het gebruik van Remicade bij Crohn.

Een belangrijke verbetering, met name voor het welbevinden van de patiënt, is de komst van Peg-interferonen die in combinatie met ribavirine worden ingezet bij de behandeling van hepatitis C. De geleidelijke opname van Peg-interferon blijkt effectief en geeft veel minder het gevoel van griepigheid en algehele malaise. Ook het feit dat volstaan kan worden met één injectie per week in plaats van drie of vijf per week, is voor de patiënt plezierig.

‘One drug at the time’ was jarenlang het motto van de farmacotherapie in Nederland. Festen en De Knecht constateren dat daarin verandering komt. Het succes van de cocktails bij de behandeling van AIDS lijkt zich door te zetten naar andere ziektebeelden. De Knecht: “De combinatie van Peg-interferon en ribavirine laat nu al succespercentages zien van 50% bij hepatitis C. Bij specifieke groepen zoals jonge vrouwen komt het succespercentage zelfs in de buurt van 100%. Met de komst van nieuwe middelen in tabletvorm, die nu in de fase van het klinisch onderzoek zijn, krijgen we straks de beschikking over cocktails die wel eens zeer effectief zouden kunnen zijn. Ook bij de behandeling van Crohn en de eradicatie van *helicobacter pylori* zie je de combinatietherapie een steeds belangrijker plaats innemen.”

IN DE PIJPLIJN

In de komende jaren kan de MDL-arts een aantal interessante geneesmiddelen tegemoet zien. De Knecht

verwacht dat binnen twee jaar natalizumab op de markt zal komen. Het middel ontregelt lymfocyten die een rol spelen bij ontstekingsprocessen bij de ziekte van Crohn. Het ontstekingsproces wordt steeds verder ontrafeld, hetgeen voortdurend nieuwe aangrijpingspunten biedt voor geneesmiddelen.

Al enige tijd in de pijnpijn zitten de 5HT serotonine-antagonisten die van betekenis zouden kunnen zijn bij de behandeling van spastische colon. Festen en De Knecht betwijfelen echter of daar veel van mag worden verwacht. “Spastische colon blijkt steeds meer een vergaarbak te zijn van allerlei aandoeningen. Soms staat obstipatie op de voorgrond, soms juist diarree. In één studie wordt beschreven dat uit speciale dikke biopoten de suggestie volgt dat er bij sommige patiënten mogelijk sprake is van een ontsteking. Ook gevoeligheid en psychische factoren spelen een rol. Kortom: spastische colon is bepaald geen eenduidige aandoening.”

Een belangrijke nieuwkomer wordt de reversibele protonpompremmer met een ander werkingsmechanisme dan de PPI's. De reversibele protonpompremmer kan de zuurproductie in de maag onmiddellijk stilzetten. Vooral voor *on demand*-therapie is dit een aanwinst, omdat de huidige PPI's zich daar op farmacodynamische gronden niet goed voor lenen. Daarnaast kunnen deze middelen van belang zijn bij operaties, in intensive care-situaties en bij het optreden van een bloeding.

Ook voor de behandeling van hepatitis B zijn nieuwe geneesmiddelen in aantocht.

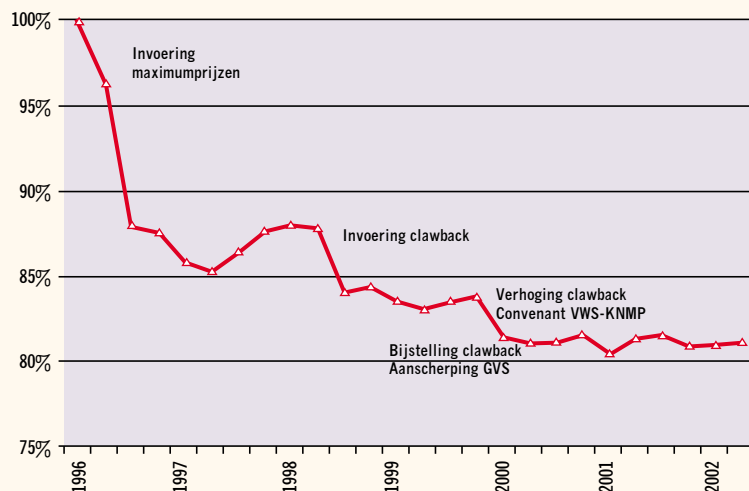
Bio-equivalentie generiek omeprazol

Zijn de generieke omeprazoltabletten die sinds enige tijd verkrijgbaar zijn, wel voldoende equivalent aan het specialité Losec? De farmacotherapiecommissie heeft inmiddels van verschillende MDL-artsen het signaal gekregen dat zij patiënten met refluxklachten terugzien nadat zij generiek omeprazol waren gaan gebruiken. Bij de registratie van generica is bio-equivalentie het criterium. De producent moet aantonen dat zijn geneesmiddel zich in het lichaam op dezelfde wijze gedraagt als het specialité. Hij behoeft geen bewijsmateriaal te overleggen ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid, maar kan daarvoor verwijzen naar het dossier van het specialité.

Festen: “Het is absoluut te vroeg om hierover uitspraken te doen, maar we moeten er wel goed naar kijken. Generica mogen qua biologische beschikbaarheid 20% naar onderen en 25% naar boven afwijken van het specialité. Nu geldt voor Losec dat er maar weinig speelruimte is: het werkt of het werkt niet. Het kan dus zijn dat de marges voor generiek in dit geval te groot zijn. Hoe dan ook, we moeten scherp in de gaten houden wat hier gebeurt, want als er een probleem is, dan is het ook een écht probleem gezien de grote aantallen patiënten. We hebben AstraZeneca inmiddels gevraagd om allereerst de dossiers nauwkeurig te bekijken en bloedspiegels te bepalen.”

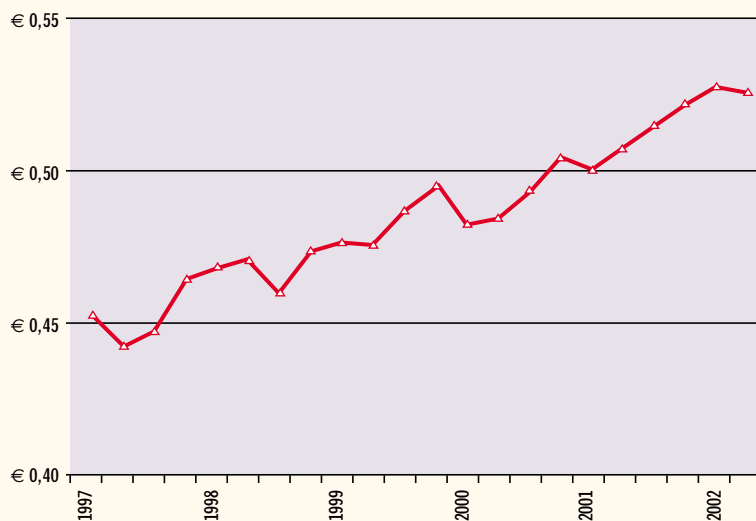
De geneesmiddelenmarkt

Figuur 1:
prijzontwikkeling
receptgeneesmiddelen
(WTG)



Bron: SFK

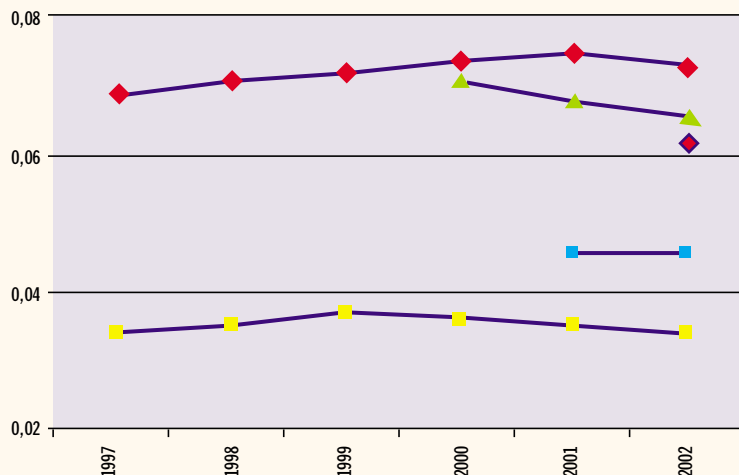
Figuur 2:
ontwikkeling
gemiddelde kosten per
genormeerd dag-
dosering (WTG)



Bron: SFK

Figuur 3
Prijzontwikkeling
PPI'S (gemiddelde
prijs per mg in euro)

- ◆ Losec
- Pantozol
- ▲ Pariet
- Nexium
- ◆ Omeprazol



In Nederland is in 2002 ruim 3,5 miljard euro aan geneesmiddelen uitgegeven, waarvan het overgrote deel via de openbare apotheek. Aan geneesmiddelen tegen maagklachten is, volgens het College van Zorgverzekeraars, in 2001 ruim 407 miljoen euro uitgegeven. Een stijging van 38% in vijf jaar.

Sinds 1996 zijn de totale geneesmiddelenuitgaven in ons land volgens de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) met bijna 70% toegenomen. In dezelfde periode daalden de geneesmiddelenprijzen met een kleine 20% (figuur 1). Dit is het resultaat van een actief prijsbeleid dat de overheid de afgelopen jaren heeft gevoerd, inclusief de claw back, het terughalen van kortingen die apothekers ontvangen.

Dat de kosten ondanks de prijsdaling jaarlijks met circa 11% toenemen, heeft een aantal oorzaken. Onder invloed van de vergrijzing neemt het volume toe. Bovendien beschikt de arts voortdurend over nieuwe, vaak betere, maar ook duurder geneesmiddelen. Farmacotherapie kan andere behandelingen, zoals operaties, soms vervangen. Ondanks de groei behoren de uitgaven aan geneesmiddelen per hoofd van de bevolking in Nederland tot de laagste van Europa. Figuur 2 laat zien dat de kosten per genormeerd dagdosering in vijf jaar zijn opgelopen van 45 eurocent naar 53 eurocent.

In figuur 3 is te zien hoe de prijzen van de PPI's zich ontwikkelen. Voor de figuur zijn de prijzen van de verschillende sterktes teruggerekend naar een gemiddelde prijs per milligram.

Redactie Magma

Geneesmiddelen en de overheid

De overheid probeert sinds jaar en dag de kosten voor geneesmiddelen minder te laten stijgen. Dit geldt met name voor de extramurale geneesmiddelen. De kosten van deze geneesmiddelen zijn goed inzichtelijk en vormen het overgrote deel van de geneesmiddelkosten. Het succes van dit voortdurend overheidsingrijpen is wisselend en iedere maatregel had tot nu toe slechts een tijdelijk effect. Enige sturing van de overheid op dit grensvlak van profit- (farmaceutische industrie) en non-profitsector (gezondheidszorg) is en blijft echter noodzakelijk.

GENEESMIDDELEN VERGOEDINGS SYSTEEM

De overheid heeft in de jaren negentig twee instrumenten ontwikkeld. De Wet op de Geneesmiddelenprijzen (WGP) stelt prijzen zodanig vast dat deze niet veel afwijken van de prijzen in naburige landen. Deze regeling functioneert naar redelijke tevredenheid.

Een ander instrument is het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS). Dit systeem heeft enige vervelende bijwerkingen. In het GVS is de vergoeding van onderling vervangbare geneesmiddelen gebonden aan een limiet. Een voorbeeld van het niet goed functioneren van het GVS is de situatie waarbij een specialité uit patent gaat. Daar waar normaliter door vrije marktwerking met meerdere aanbieders de prijs snel zakt, blijft de prijs nu dikwijls onnatuurlijk hoog. Als gevolg daarvan komt het voordeel van het aflopen van een patent niet ten goede aan de zorg – en daarmee aan de zorgconsument – maar aan de apothekhoudenden (zie “Het geniep van generiek”: *Magma* 3/2002).

Toch zou door afschaffing van het GVS het kind met het badwater worden weggegooid. Het GVS behoeft mijns inziens de herziening dat, zodra het patent van een geneesmiddel verloopt, dit middel uit het GVS wordt gehaald en wordt overgeleverd aan de vrije marktmechanismen. Ik kan mij daarbij voorstellen dat de zorgverzekeraar alleen het generieke product met de laagste prijs vergoedt. De innoverende farmaceutische industrie heeft in de periode dat een patent bescherming bood, haar ontwikkelkosten allang terugverdiend, tenminste als het geneesmiddel de patiënt ook werkelijk substantieel voordeel heeft geboden. Het voorschrijven van specialités na afloop van een patentperiode is als het kopen van een DAF om de Nederlandse auto-industrie te steunen en is dan ook geen rationele manier om een zo nu en dan falend systeem verbeterd te krijgen.

INTRAMURALE GENEESMIDDELEN

De overheid is nog niet begonnen met sturing van de geneesmiddelenprijzen in de ziekenhuizen, zodat ‘vrije marktmechanismen’ intramuraal nog steeds werken, zowel in positieve als in negatieve zin.

Vanaf 1996 is begonnen met een kostencompensatie voor enkele dure geneesmiddelen in de vorm van een gecompliceerd nacalculatiesysteem. Een aanleiding hiervoor vormde de constatering van beleidsverschillen tussen ziekenhuizen voor wat betreft de behandeling met dure geneesmiddelen. In eerste instantie werd een vergoedingsregeling opgezet voor taxoïden (pacli-

taxel en docetaxel), vervolgens werd deze ontwikkeling voortgezet met infliximab voor reumatoïde artritis, waarna het College Tarieven Gezondheidszorg een regeling voor tien dure geneesmiddelen lanceerde, bekend als de ‘Dure Geneesmiddelen Regeling’. Deze beleidsregel ging in op 1 januari 2002 en loopt tot 31 december 2003. Het Ministerie van VWS heeft deze beleidsregel goedgekeurd. De netto inkoopkosten van deze geneesmiddelen kunnen per kwartaal worden gedeclareerd door het ziekenhuis aan de zorgverzekeraar. De vergoeding bedraagt maximaal 75% en is afhankelijk van wat hierover is afgesproken met de zorgverzekeraar.

DEFINITIE

Het CTG definieert een duur geneesmiddel als volgt:

- de kosten van het geneesmiddel per behandeling bedragen ten minste het tienvoudige van een gemiddelde behandeling;
- de totale kosten van het geneesmiddel bedragen ten minste 0,5% van de totale geneesmiddelkosten van het ziekenhuis.

Uitgesloten van deze regeling is infliximab (Remicade®) met de indicatie reumatoïde artritis, omdat daarvoor op een andere wijze budgetcompensatie plaatsvindt. De indicatie waarvoor het geneesmiddel wordt gebruikt, dient in de bijsluitertekst vermeld te zijn en gebruikelijk te zijn in het behandelarsenaal van zorgaanbieders werkzaam in een vergelijkbare zorginstelling.

Ten behoeve van een latere evaluatie dienen aan de zorgverzekeraar een aantal variabelen te worden aangeleverd per geneesmiddel-behandelepisode, te weten indicatie, naam behandelend arts, dagdosering, dagprijs, aantal behandel dagen van de episode, aantal patiënten per instelling per kwartaal, totaal aantal na te calculeren gebruiksdagen van het desbetreffende geneesmiddel per kwartaal.

De gevolgen van de invoer van deze regeling lieten niet lang op zich wachten. De ziekenhuizen werden opgezadeld met nog meer administratie, het volume van de betreffende middelen nam enorm toe, maar wellicht het belangrijkste gevolg was dat de farmaceutische industrie de prijs van de geneesmiddelen op deze lijst fors (tot 75%) heeft laten stijgen. Uiteindelijk hebben de ziekenhuizen door dit laatste nog steeds hoge kosten en wordt de farmaceutische industrie in staat gesteld om ongelimiteerd hoge rekeningen te sturen naar de ziekenhuizen. Wel is bereikt dat nu in Nederland gelijke patiënten op gelijke wijze worden behandeld met deze geneesmiddelen.

De overheid twijfelt inmiddels ook aan de effectiviteit van deze voor de extra- en intramurale geneesmiddelenmarkt beschikbare instrumenten en lijkt nu deregulering te willen nastreven, waarbij men de regie wil overdragen aan de zorgverzekeraars.

Guus Essink

Apotheker Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Wat is een nieuw geneesmiddel waard?

Theebladeren lezen

Na drie jaar proefdraaien moeten farmaceutische bedrijven vanaf 2005 met farmaco-economische (FE) studies aantonen wat de meerwaarde van een nieuw geneesmiddel zal zijn. De verplichting geldt voor geneesmiddelen die niet uitwisselbaar zijn met medicijnen die nu al worden vergoed. De eerste vingeroefeningen met FE-studies laten zien dat er veel waarheid schuilt in de oude wijsheid: 'een nieuw geneesmiddel bewijst zijn waarde pas in de praktijk'. Levert FE een waardevolle bijdrage aan een optimale besteding van schaarse middelen of is het een academische vorm van theebladeren lezen?

De probleemstelling oogt eenvoudig. Het budget voor de gezondheidszorg in Nederland is begrensd. De vraag groeit sneller dan de beschikbare middelen. Dubbele vergrijzing is de belangrijkste oorzaak van knelpunten in de zorg. Meer ouderen, meer kwalen, meer vraag. In het Nederlandse stelsel, waarin solidariteit een belangrijke hoeksteen is en verschillen in toegang tot zorg maar moeilijk worden aanvaard, moet de schaarste dus verdeeld worden. De terechte vraag is dan ook: waarom een euro uitgeven aan een nieuw geneesmiddel in plaats van aan een nieuw type hartklep of een snoezelwand voor geestelijk gehandicapte kleuters?

FARMACO-ECONOMISCHE STUDIES IN 2005 VERPLICHT

Gezondheidseconomie is de wetenschap die nagaat hoe beschikbare behandelings-mogelijkheden het beste kunnen worden toegewezen om bepaalde gezondheidsdoelstellingen te bereiken. Farmaco-economie bestudeert – als onderdeel daarvan – de kosten, de besparingen en de gezondheidseffecten van nieuwe behandelingen met geneesmiddelen in vergelijking met de op dat moment meest gangbare behandeling.

Soms hebben farmaco-economen het gemakkelijk. Als een uniek specialité uit patent loopt en er komt één 40% goedkoper en volstrekt gelijkwaardig generiek op de markt, dan is de som snel gemaakt en de conclusie al even snel getrokken: niet méér vergoeden dan de prijs van het generiek.

MOEILIJKER

Heel wat ingewikkelder wordt het als de waarde moet worden aange-toond van, bijvoorbeeld, de nieuwe reversibele protonpomprenners waarvan Festen en De Knecht elders in dit nummer melding maken. Geneesmiddelen die de maagzuurproductie acuut stilzetten, bestaan nog niet en het werkingsmechanisme verschilt wezenlijk van de PPI's. Met welke 'meest gangbare' behandeling zou je moeten vergelijken? Hoe krijg je zicht op de echte behoefte aan on-demand-therapie? Hoe nuttig zal deze nieuwe categorie blijken te zijn bij operaties, in intensive care-situaties en bij bloedingen? Hoeveel minder complicaties zullen er optreden? Hoeveel ligdagen gaat het schelen? Hoeveel doden? En wat is een gewonnen levensjaar dan waard? Hoeveel verzuimdagen en dus ziekengelduitkeringen gaat het schelen? En wat zal en mag dat kosten?

De farmaceutische industrie, vertegenwoordigd in Nefarma, is er nog niet zo zeker van dat de FE-studies echt gaan bijdragen aan de best mogelijke toedeling van de beschikbare gelden.

Een belangrijk knelpunt is het bepalen van de 'waarde' van een gewonnen levensjaar, eventueel in relatie met wat de patiënt zelf wil betalen voor zijn of haar behandeling. Al even lastig is het bepalen van de 'waarde' van minder pijn of een verminderd ziektegevoel. Problemen liggen er ook bij het

aantonen van 'winst' buiten het budget van de gezondheidszorg, bijvoorbeeld in de sfeer van de sociale uitkeringen of bij de (onbetaalde) mantelzorg. Voor een juiste beoordeling van 'hoe de euro het beste te besteden' is het ook nodig dat andere nieuwe therapieën langs de financiële meetlat worden gelegd. Waarom een pil wel, maar de pilcamera voor darmonderzoek niet? Op verplichte studies naar de toegevoegde waarde van deze nieuwe behandelmethoden is voorlopig nog geen enkel zicht.

HET MIDDEL ZELF

De grootste complicatie ligt echter bij het nieuwe geneesmiddel zelf. Vaak wordt, in eerste instantie, registratie aangevraagd voor een beperkte indicatie. Wat het geneesmiddel gaat doen als het eenmaal op wat grotere schaal wordt gebruikt, is lastig te voorspellen. Soms blijkt de veronderstelde meerwaarde in de klinische praktijk nauwelijks van belang en verwerft het middel slechts een marginaal marktaandeel, zodat het ook maar een marginale betekenis heeft voor de kosten. Andere geneesmiddelen – de PPI's zijn daarvan een sprekend voorbeeld – blijken zo werkzaam en veilig dat ze, tegen menige verwachting in, een sterke categorie als die waartoe Tagamet en Zantac behoren, binnen de kortste keren volkomen overvleugelen, zowel in aantallen prescripties als in geld. Weer andere middelen blijken van therapeutisch belang te zijn bij indicaties waarvoor ze (nog) niet zijn geregistreerd. Lanvis (afkomstig uit de kinderoncologie en nu soms toegepast bij Crohn) kan daarvan een voorbeeld worden. En in weer andere gevallen blijken geneesmiddelen onvoorziene meerwaarde te hebben als ze in combinatie-therapie worden toegepast. Hiervan is elders in dit nummer Peg-interferon in combinatie met ribavirine als voorbeeld genoemd.

EFFECTIEF, MAAR BIJ WIE?

Er is nog een aspect aan nieuwe geneesmiddelen waarover FE-studies weinig kunnen zeggen, maar dat financieel van grote betekenis is: bij hoeveel procent van de patiënten werkt het? Rob de Knecht, secretaris van de farmacotherapiecommissie, geeft twee voorbeelden. Schildklierhormoonsubstitutie werkt bij 100% van de patiënten met hypothyreoïdie; Remicade is zeer effectief bij Crohn, maar bij slechts 30% van de patiënten. Ook andere nieuwe middelen of combinaties zijn soms 'selectief effectief'. Alleen al uit budgettaire overwegingen zal er antwoord moeten komen op de vraag hoe met dit verschijnsel moet worden omgegaan.

CONCLUSIE

Het bij de registratieaanvraag aantonen van de economische meerwaarde van een geneesmiddel is verre van eenvoudig. Zo het op basis van de richtlijnen voor FE-studies al lukt tot een redelijke benadering te komen, dan is het nog maar zeer de vraag of die benadering veel voorspelt over de werkelijke ontwikkeling van kosten en baten na introductie.

Een geneesmiddel dat aan het therapeutisch arsenaal is toegevoegd, gedraagt zich vaak als water: soms stroomt het snel weg door het afvoerputje, soms ontwikkelt het zoveel kracht dat beperkte dijkbewaking nodig is. Een nieuw geneesmiddel toont zijn werkelijke therapeutische en economische betekenis pas in de praktijk van alledag.

Redactie Magma

Waarom een geneesmiddel marktaandeel verovert

Soms is er sprake van een echte doorbraak. Een geneesmiddel dat een nieuwe therapeutische categorie opent, mag rekenen op een warme ontvangst. Als het gaat om een veel vóórkommende indicatie, is het eerste product vaak jarenlang verzekerd van een hoge omzet en een vrijwel onaantastbare positie als marktleider. Verwante geneesmiddelen worden in principe beschouwd als *me-too's*, zonder al te veel toegevoegde waarde. Is het kleine marktaandeel van tweede, derde of vierde introducties alleen het gevolg van 'zwakke marketing' of spelen andere factoren een rol? Een blik op de PPI-markt.

Protonpompremmers (PPI's) behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland. Ze zijn de krachtigste middelen waarover de arts kan beschikken bij de behandeling van peptische ulcera, refluxoesofagitis en het Zollinger-Ellisonssyndroom. Omeprazol en pantoprazol worden ook ingezet als co-medicatie ter voorkoming van ulcera en bloedingen die kunnen ontstaan als gevolg van het gebruik van ontstekingsremmers (NSAID's).

Entree	Merk	Marktaandeel prescripties 11-2002
1	Losec	16,8%
2	Prezal	4,1%
3	Pantozol	24,3%
4	Pariet	4,9%
5	Nexium	8,4%
6	Omeprazol generiek	40,9%

Losec (omeprazol) was de eerste protonpompremmer op de Nederlandse markt en nog altijd onbetwist marktleider als de generieke omeprazolen worden meegerekend. Prezal is als tweede op de markt gekomen en heeft 4,9% marktaandeel in prescripties verworven. Pantozol is vrijwel gelijktijdig met Losec ontdekt, maar langer doorontwikkeld en dus later op de markt gebracht. Het marktaandeel is inmiddels 24,3% in prescripties. Pariet wordt nauwelijks vaker voorgeschreven dan Prezal. Nexium doet het relatief goed, hetgeen vermoedelijk te verklaren is uit de lange vertrouwensrelatie die Astra met Losec heeft opgebouwd met artsen. Op andere farmaceutische deelmarkten, zoals de bètablokkers en de ACE-inhibitoren, is een vergelijkbaar beeld te zien. Nummer één houdt lang een sterke positie, een enkele navolger verwerft een substantieel marktaandeel en alle anderen volgen op grote afstand.

SUCCES OF NIET

Waaruit is het succes, of het gebrek daaraan, te verklaren? Het antwoord is dat een tweede of derde product in een deelmarkt alleen een reële kans heeft wanneer het zich op klinisch relevante punten onderscheidt ten

opzichte van het eerste product. De ervaring van elke farma-marketeer is, dat de Nederlandse arts een conservatief voorschrijver is. Hij houdt in principe vast aan een beperkt arsenaal dat hij goed heeft leren kennen. Switchen doet hij meestal pas als hij ervan overtuigd is geraakt dat daarvoor goede argumenten zijn. Marketingcampagnes zetten hem daartoe aan, maar publicaties van opinieleiders in een vakgebied spelen eveneens een belangrijke rol.

Prijsverschillen tussen specialités zijn van betekenis, zeker als het gaat om prescriptie in de ziekenhuizen. Aanbieders zijn vaak bereid hun prijzen voor de ziekenhuizen zeer ver te verlagen. Recepten van specialisten worden overgenomen door huisartsen en dat levert een multiplier-effect op. Overschakelen op generiek (prijsvoordeel) gaat de laatste jaren buitengewoon snel, mede onder invloed van de overheid, zorgverzekeraars en apothekers.

PUBLICATIES

De verhoudingen op de PPI-markt lijken inmiddels redelijk uitgekristalliseerd. Maar nieuwe publicatie blijven voor beweging in de markt zorgen. In *Gastro Actueel* (nr. 7, december 2002) staat een artikel van prof. dr. Cock Lamers over de veiligheid van protonpompremmers. Hij toont daarin aan dat het belangrijk is te letten op mogelijke interactie van een PPI met andere geneesmiddelen, zeker wanneer de zuurremmer wordt voorgeschreven aan verzwakte, ernstig zieke of oudere patiënten die vaak (veel) andere geneesmiddelen gebruiken. Lamers laat zien dat pantoprazol van de protonpompremmers, waarvan het interactieprofiel zeer uitgebreid is onderzocht, de enige is die geen interactie heeft met andere geneesmiddelen. Bij andere PPI's bestaat dat risico wel of is het minder uitgebreid onderzocht.

Lamers publiceerde over één specifieke eigenschap (interactie). In SOJA-onderzoeken wordt gekeken naar alle relevante eigenschappen, inclusief de prijs. In de beoordeling wordt uitsluitend gebruikgemaakt van gepubliceerde data. SOJA staat voor System of Objectified Judgement Analysis. In juni 2002 werden de resultaten gepubliceerd voor de onderhoudsbehandeling van reflux oesofagitis (*Modern Medicine* 2002;26(6)). De auteurs (Janknegt en Wiltink, ziekenhuisapothekers; Timmer en Engels, gastro-enterologen) hebben de volgende middelen beoordeeld: cimetidine, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ranitidine en sucralfaat.

SOJA-studies vormen een belangrijke referentie voor apothekers als het gaat om het uitspreken van voorkeur in farmacotherapie-overleggen of formulariebesprekingen. En dat heeft effect op het prescriptiegedrag en daarmee op de marktontwikkeling.

De ontwikkeling op de PPI-markt, die alleen al door zijn volume het gevecht meer dan waard is, toont aan dat het succes of falen van een tweede of derde product wordt bepaald door een complex van factoren. Producteigenschappen, prijsbeleid, marketingactiviteiten en publicatie van studies, ze hebben allemaal effect op de ontwikkeling van de markt.

Frans van den Mosselaar
Communicatie-adviseur

Wezen in de gastro-enterologie/hepatologie



Wezen zijn kinderen van wie beide ouders overleden zijn en daardoor mogelijk minder aandacht en liefde krijgen. Ook binnen de geneeskunde zijn er ziekten die weinig aandacht krijgen. Deze ziekten komen in het algemeen weinig voor en worden wel 'weesziekten' genoemd. De belangstelling van de farmaceutische industrie om voor dergelijke zeldzame ziekten innovatief geneesmiddelenonderzoek te doen, is – gezien de hoge kosten en de beperkte winstvooruitzichten – logischerwijs beperkt. Het geringe aantal patiënten maakt de kans klein, dat de investering terugverdiend kan worden, laat staan dat winst mogelijkheid zou zijn. Vaak is er ook – bij gebrek aan belangstelling of geld voor onderzoek – weinig over deze ziekten bekend. Bij een normale marktwerking is de kans dan ook gering, dat er goede geneesmiddelen komen voor dergelijke zeldzame ziekten.

WEESGENEESMIDDELEN

In de Verenigde Staten is in de jaren tachtig een wet van kracht geworden, de *Orphan Drugs Act. Public Law*, die tot doel heeft de belangstelling voor weesziekten te vergroten en het voor onderzoekers en farmaceutische industrie aantrekkelijker te maken geneesmiddelen voor deze zeldzame ziekten te ontwikkelen. De peilers van deze regeling zijn een gegarandeerde marktexclusiviteit (geen *me-too's*) en fiscale voordelen. Ook in Japan en Australië volgden dergelijke stimule-

ringsregelingen. In de Europese Unie werd pas op 16 december 1999 een verordening ingevoerd tot stimulering van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten. De Europese regeling betrof een snellere registratieprocedure en een langere marktexclusiviteit van tien jaar. Deze voordelen gelden niet alleen voor geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, maar ook voor medicamenten voor minder zeldzame ziekten indien de ziekte chronisch of ernstig is en het zonder marktexclusiviteit niet te verwachten is dat er medicamenten voor de patiënt beschikbaar gaan komen. Daarnaast heeft de minister van VWS een multidisciplinaire stuurgroep 'Weesgeneesmiddelen' in het leven geroepen, waarvan schrijver dezes een van de leden is. Deze stuurgroep heeft als taak "de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen te stimuleren en de situatie van patiënten met een zeldzame aandoening te verbeteren, in het bijzonder het bevorderen van de informatievoorziening over zeldzame ziekten".

ZIJN ER OOK WEESZIEKTEN IN DE GASTRO-ENTEROLOGIE?

Een cruciale vraag bij de beantwoording van deze vraag is natuurlijk: "Wanneer is een ziekte zeldzaam?" In de VS wordt van een zeldzame ziekte gesproken bij een prevalentie van minder dan 7,5/10.000 inwoners. In Europa is de definitie iets strenger, minder dan 5 op 10.000 inwoners. Volgens deze definitie zijn er vele duizenden patiënten met een zeldzame ziekte in Nederland. Ongetwijfeld is er ook bij de MDL-artsen een

flink aantal patiënten bekend met een zeldzame aandoening. Een lopend onderzoek onder huisartsen laat zien dat chronische somatische ziekten van het maagdarmkanaal relatief weinig voorkomen. Echter, wanneer alleen naar de meer zeldzame ziekten gekeken wordt, is het aandeel van de gastro-intestinale aandoeningen in de eerste lijn aanzienlijk.

VERGOEDING WEESGENEESMIDDELEN

Hoewel de registratie van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen in de Europese Unie nu gecentraliseerd is, geldt dit niet voor de vergoeding van het weesgeneesmiddel. Gelukkig is er in Nederland een voorstel in ontwikkeling waarin deze geneesmiddelen onder een subsidie-regeling gaan vallen, waarbij naast vergoeding van het middel ook gewaakt wordt over werkzaamheid en veiligheid bij gebruik in de praktijk. Binnen de EU wordt voor een toenemend aantal geneesmiddelen de 'weesgeneesmiddel-status' aangevraagd. Het betreft vooral geneesmiddelen voor kwaadaardige aandoeningen en metabole of erfelijke ziekten en helaas nog weinig voor ziekten van het maagdarmkanaal, lever of pancreas. Hopelijk komt hier spoedig verandering in!

Voor nadere informatie: www.weesgeneesmiddelen.nl of weely@zonmw.nl.

Prof. dr. Cock Lamers
Universitair Medisch Centrum, Leiden

N I E U W S

Europese aanbesteding omeprazol mislukt

De zorgverzekeraars CZ, VGZ en Univé zijn er niet in geslaagd de levering van omeprazol en simvastatine Europees aan te besteden. Ook een tweede aanbesteding voor alle protonpompremmers door de Proeftuin Farmacie Groningen mislukte. In de Proeftuin werken alle Groningse ziekenhuizen, specialisten, huisartsen, verpleeghuisartsen, zorgverzekeraars, apothekers en patiëntenorganisaties samen.

De drie verzekeraars verwachtten via een Europese aanbesteding veertig miljoen euro aan bonussen 'uit de markt te halen'. De aanbesteding mislukte omdat te weinig leveranciers van geneesmiddelen zich geïnteresseerd toonden. Er meldden zich uiteindelijk zeven bedrijven, waaronder nauwelijks Nederlandse. De verzekeraars vinden dit verdacht en gaan hierover praten met de kartelpolitie, de Nederlandse Mededingingsautoriteit (NMa). De NMa beschikt ook over de dossiers van de Proeftuin Groningen, die de aanbesteding beperkte tot Nederland. De zorgverzekeraars hadden voor elk middel twee leveranciers willen contracteren, om zo verzekerd te zijn van levering. Volgend jaar willen ze opnieuw proberen de 'hardlopers' omeprazol en simvastatine Europees aan te besteden. Dan zouden ze met één leverancier zaken willen doen. De Proeftuin Groningen vroeg

offerte voor de levering van alle PPI's waarbij tevoren was vastgesteld dat er geen klinisch relevante verschillen zouden bestaan tussen deze middelen. Als de aanbesteding was geslaagd, zou er dus op basis van prijs één protonpompremmer zijn gekozen voor ruwweg heel Groningen.

Insiders zijn niet verrast door het mislukken van de aanbestedingen. Specifiek voor de aanbesteding van de Proeftuin Groningen geldt, dat er nogal wat bezwaren werden aangetekend tegen het uitgangspunt dat alle PPI's over één kam geschoren kunnen worden. Aanbidders wezen op verschillen in geregistreerde indicaties en op verschillen in bijwerkingen die zij relevant achten. Ook het gebruik van de Defined Daily Dosage als maatstaf voor de vergelijking van de geneesmiddelen ondervond kritiek. Het eindresultaat was dat er onvoldoende biedingen zijn gedaan. Bij de Europese aanbesteding van de gezamenlijke verzekeraars (die zich beperkten tot omeprazol en niet tot alle PPI's) speelden andere overwegingen. Er zijn maar weinig aanbieders die voor zo'n omvangrijk contract voldoende leveringszekerheid zouden kunnen bieden. Ook bedrijfseconomisch is het twijfelachtig of een megacontract tegen een rock-bottomprijs op langere termijn verantwoord is. Ook hier was het eindresultaat: te weinig biedingen.

ERNSTIGE ANEMIE EN STOLLINGSSTOORNIS

Een 77-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek MDL/interne in verband met een diepe anemie.

Vanuit het verleden is zij bekend met depressie en alcoholabusus tot een jaar tevoren, en in verband met oppervlakkige blaasmaligniteiten heeft zij een Bricker-blaas gekregen. Er waren geen aanwijzingen voor een recidief-tumor. Als medicatie gebruikte zij venlafaxine 2 dd 37,5 mg, flurazepam 1 dd 30 mg, oxazepam 1 dd 50 mg en promethazine 1 dd 25 mg.

De huisarts stelde naar aanleiding van klachten van moeheid, dyspnoe d'effort, palpitations en duizeligheid een anemie vast. Ze had snel blauwe plekken, geen macroscopisch bloedverlies of melaena. Er was een normaal defecatiepatroon zonder buikpijn. Ze had een verminderde eetlust, waarbij ze in drie maanden vier kg was afgevallen.

Bij lichamelijk onderzoek zagen we een niet-zieke vrouw. Er waren geen lymfomen palpabel. Hart, longen en abdomen toonden behoudens een urostoma geen bijzonderheden. Bij rectaal toucher werden geen afwijkingen gevonden.

Bloedonderzoek toonde een anemie van 2,6 mmol/l met een MCV van 77 fl, leucocyten $8,0 \times 10^9/l$ met normale differentiatie en trombocyten $736 \times 10^9/l$. BSE was 14 mm/uur en CRP 6 mg/l. Elektrolyten, nierfunctie, leverfunctie en vitamines (B1, B6, B12, foliumzuur) waren normaal. Eiwitspectrum en immunofixatie toonden geen afwijkingen. Het urinesediment was normaal, maar er waren wel twee monoklonale vrije kappa-ketens aanwezig, die niet te kwantificeren waren door de lage concentratie. De anemie-analyse toonde een verlaagde ijzerstatus en geen aanwijzingen voor hemolyse. Beenmergonderzoek toonde een licht verhoogde populatie plasmacellen met monoclonaliteit voor kappaketens (geen aanwijzingen voor multiple myeloom).

Tevens bleek zij een fors gestoorde stolling te hebben: prothrombintijd 44 sec (normaal 10 – 14 sec) en geactiveerde partiële thromboplastintijd 63 sec (normaal). In 1994 was de stolling nog normaal en eind 2000 waren beide waarden slechts licht verlengd. Oorzaak hiervan was een sterk verlaagde concentratiefactor X (1%); andere stollingsfactoren waren normaal. Er waren geen aanwijzingen voor diffuus intravasale stolling of een remmer tegen factor X.

Patiënte was de laatste maanden transfusiebehoefstig geworden (twee erythrocyten concentraat per drie weken) en gezien de ferriprievige anemie en positieve fecesbenzidines werd gezocht naar een bloedingsfocus in de tractus digestivus. Gastroscoopie en enteroscopie toonden een kleine hernia diafragmatica en een poliepje in het proximale jejunum zonder bloedingsstigmata. Bij coloscopie werd een erythemateuze niet-verheven slijmvliesafwijking gezien. PA hiervan toonde amyloïdneerslagen. Dunnedarmpassage-foto, CT-abdomen en erythrocytenscan waren zonder afwijkingen. PA van de maag/duodenum/dunne darm, beenmerg en gingiva toonden geen aanwijzingen voor amyloïdose.

Om de dunne darm verder af te beelden is een videocapsule-endoscopie (Given Image®) verricht, waarbij diffuus in het jejunum actief siepelend slijmvlies en enkele makkelijk bloedende vaatlaesies gezien werden. Revisie van bipten uit maag en blaas van de jaren tevoren toonden achteraf ook amyloïd-neerslagen, die destijds niet gezien waren.

Concluderend had patiënte een ferriprievige anemie door bloedverlies uit de dunne darm door amyloïdose in combinatie met een ernstige stollingsstoornis ten gevolge van een verworven geïsoleerde factor X-deficiëntie.

De belangrijkste vormen van amyloïdose zijn primaire amyloïdose (AL-amyloïd door neerslag van lichte ketens), secundaire amyloïdose (AA-amyloïdose door neerslag van serum amyloïd-A ten gevolge van chronische ontstekingen), dialyse-gerelateerde amyloïdose (neerslag van b₂-microglobuline) en een familiale vorm. Hoewel de immunohistochemische kleuringen op amyloïd niet conclusief waren, gaat het hier zeer waarschijnlijk om een primaire amyloïdose (AL-amyloïd). Secundaire amyloïdose wordt veroorzaakt door chronische ontstekingen; deze patiënte had geen aanwijzingen voor een chronische inflammatie en ontstekingsparameters waren normaal. In de urine en het beenmerg van patiënte werden lichte ketens aangetroffen. Ten slotte is geïsoleerde factor X-deficiëntie alleen beschreven bij primaire amyloïdose (6-14%). Waarschijnlijk komt dit doordat factor X sterk bindt aan de amyloïdneerslagen en daardoor weggevangen wordt uit de circulatie. Daarnaast wordt de bloedingsneiging verergerd door amyloïdneerslagen in de vaatwand, waardoor de vaatwand fragieler wordt. Bloedingen treden meestal op in huid en tractus digestivus.

De klinische manifestaties van primaire amyloïdose in de tractus digestivus zijn bloedingen, motiliteitsstoornis, malabsorptie, proteïn-lossing enteropathy en zelden obstructie.

Bij een bloeding is het toedienen van vitamine K niet zinnig, behalve als er aanwijzingen zijn voor malabsorptie. Het geven van *fresh frozen* plasma en normale hoeveelheden vier-stollingsfactoren-concentraat (vitamine K-afhankelijke factoren) heeft ook geen effect, waarschijnlijk doordat het gegeven factor X direct weggevangen wordt, doordat het bindt aan amyloïd. Bij patiënte gaf toediening van 80 ml Cofact® (1500 IU factor X) nauwelijks verbetering van de stolling. Alleen het toedienen van grote hoeveelheden is mogelijk zinnig, doordat de bindingsplaatsen van factor X aan amyloïd verzadigd raken. In een case-report werd goed effect op een bloeding gezien na toediening van geactiveerd factor VII, omdat dit geneesmiddel de stollingscascade grotendeels omzeilt. Ook rapporteren case-reports soms goed effect na (spoed-)splenectomie (doordat in de milt mogelijk de meeste amyloïd-neerslagen zijn die factor X binden) en plasma-exchange.

De uiteindelijke behandeling van amyloïdose bestaat uit chemotherapie als melfalan/prednison of VAD-kuren met eventueel beenmergtransplantatie. Als de amyloïdose succesvol behandeld is, verdwijnt ook vaak de factor X-deficiëntie. Soms sorteert prednison alleen ook een lichte verbetering, echter onderzoeksresultaten spreken elkaar tegen.

Patiënte gaf te kennen geen chemotherapie te willen; ze is behandeld met 30 mg prednison. De transfusiebehoefte leek te dalen, echter de stolling verbeterde niet. Zeven maanden later is zij thuis overleden ten gevolge van een shock, die voorafgegaan werd door heftige pijn in het linker abdomen; mogelijk gaat het hier om een massale bloeding. Obductie werd niet toegestaan.

Jan Th. Kamphuis, internist, MDL-arts i.o.
Academisch Ziekenhuis Maastricht



GALWEGOBSTRUCTIE EN PSEUDOCYSTE VAN HET PANCREAS

Een man van 75 jaar werd opgenomen vanwege pijn boven in de buik, icterus en jeuk. Hij onderging in 1958 een Billroth II-gastrectomie. Verder was hij bekend met alcohol abus, type II diabetes mellitus, hypertensie en een infrarenale stent in de aorta vanwege een aneurysma (2000).

Op een CT-scan werden multipale pseudocysten gezien in de kop van het pancreas, alsmede een atrofie van corpus en staart en een verwijde ductus pancreaticus. De ductus choledochus was verwijde en naar ventraal verplaatst. Bij ERCP werd de galwegdilatatie bevestigd; de ductus choledochus was proximaal sterk verwijde en had een tortueus verloop met vernauwing distaal. Dit laatste waarschijnlijk door compressie van de pseudocysten. Er werd een 15 cm/10 French endoprothese ingebracht, zonder sfincterotomie, met snelle klinische verbetering. Patiënt werd ontslagen met ursodeoxycholzuur en norfloxacin.

Drie weken later volgde opnieuw opname wegens cholangitis. ERCP lukte niet, omdat de papil van Vater niet bereikt kon worden. Antibiotica, in afwachting van PTC of chirurgie, leidden tot verbetering.

Twee weken later werd patiënt plotseling hypotensief. Na stabiliseren werd een acute gastroscopie verricht, waarbij grote hoeveelheden vers bloed in de maagrest werden gevonden zonder duidelijk bloedingsfocus.

Op een spoed-CT-scan werden sterk uitgezette intra- en extra hepatische galwegen gezien. Een hyperdense spot en een voedende arterie werden gezien suggestief voor een arteriële bloeding. Er werd een spoed-laparotomie verricht, waarbij de oorzaak van de bloeding werd gevonden. De endoprothese bleek een tak van de arteria hepatica dextra te hebben geïrodeerd met hemobilie en bloeding als gevolg. Middels choledochotomie werd de prothese verwijderd en het vat onderbonden. Een choledochoduodenostomie en cystojejunostomie van de pancreaspseudocyste middels RouX-Y-reconstructie werden verricht. Ook vond revisie plaats van de gastro-enterostomie. Post-operatief maakte patiënt een herstel door zonder verdere complicaties en twaalf dagen na de acute laparotomie kon hij in goede toestand worden ontslagen.

Frank Wolters, internist, MDL-arts i.o.
Academisch Ziekenhuis Maastricht

C O N G R E S S

Endo Club Nord

In 1991 richtten de professoren Friedrich Hagenmüller, Nib Soehendra en Dietmar Wurbs (†) de Endo Club Nord op als internationaal forum voor praktijkgeoriënteerde gastro-intestinale endoscopie.

Vanuit het Algemeen Ziekenhuis Altona, het Algemeen Ziekenhuis Barmbek en het Academisch Ziekenhuis in Eppendorf worden live endoscopische onderzoeken uitgezonden in het Congres Centrum en bediscussieerd met het panel en aanwezige publiek.

De 'technische' handvaardigheden worden aangevuld met de laatste wetenschappelijke inzichten.

De belangrijkste internationale specialisten gunnen deelnemers op deze manier de kans met hun werk mee te kijken, onthullen hun 'trucs' en beantwoorden

vragen. Belangstellenden kunnen op deze manier interactief kennismaken met de praktische toepassing van methoden die hun succes al hebben bewezen en met technische hoogstandjes die mogelijkheden bieden voor de toekomst. Endo Club Nord is niet bedoeld om een instructievideo te vertonen die 100% perfectie suggereert, maar demonstreert juist de praktische problemen.

Professor Nib Soehendra nodigt allen die geïnteresseerd zijn in endoscopie (fysici, MDL-artsen, assistenten, verpleegkundigen en studenten) uit deel te nemen aan de elfde Endo Club Nord-bijeenkomst van **24-25 oktober 2003** in het Congrescentrum (CCH) te Hamburg.

Meer informatie: www.endoclubnord.com.

drie MDL-artsen. Mijsnziens verdient het de voorkeur eerst de witte vlekken op de GE-kaart in te vullen alvorens bestaande posities te versterken. Het ziekenhuis in Emmen biedt voldoende mogelijkheden om de gastro-enterologie in de volle breedte te ontwikkelen; en dan heb ik het nog niet eens over het wonen en leven in Drenthe. Kortom, verkèn Nederland tot aan en over zijn grenzen!

Theris Vosmaer
Scheperziekenhuis Emmen
g.vosmaer@sze.nl

N I E U W S

Guido Tytgat Lecture

Tijdens de NVGE voor- of najaarsvergadering wordt voortaan jaarlijks de 'Guido Tytgat Lecture' gegeven, een eerbetoon aan de MDL-pionier in Nederland die onlangs afscheid nam.

De lecture wordt mogelijk gemaakt door de Falk Foundation die de reis- en verblijfkosten van de referent betaalt en een Educational Grant van € 2000,- beschikbaar stelt. Het bestuur van de NVGE beslist wie als referent wordt aangezocht. De lecture moet gaan over een MDL-onderwerp in de breedste zin van het woord. Prof. dr. Guido Tytgat heeft ingestemd met de instelling van de Lecture.

R E A C T I E

Houdt Nederland op bij de IJssel?

In de laatste MDL-transfers (*Magma* 4/2002) valt mij weer op, dat er vooral 'zoveelste' MDL-artsen in bestaande maatschappen in het westen en midden van het land gevraagd worden. Houdt Nederland op bij de IJssel? Helaas is onvoldoende bekend, dat er in Zuid-Oost Drenthe nog een middelgroot ziekenhuis staat, dat binnenkort een opleiding krijgt en dat graag met hulp van een enthousiaste MDL-arts de gastro-enterologie verder wil uitbouwen. Op termijn zal er, mede door samenwerking met Hardenberg, zeker plaats zijn voor



Buitenlandse MDL-artsen in Hoorn

JE MOET MAAR DURVEN OM ALS BELG OF DUITSER IN NEDERLAND TE GAAN WERKEN. TWEE MDL-ARTSEN NAMEN DE STAP: DR. FRANCIS WEYN EN DR. MICHAEL KLEMT. VANAF EIND VORIG JAAR ZIJN BEIDEN WERKZAAM IN HET WESTFRIES GASTHUIS IN HOORN. HOE BEVALT HET?

Nederland kampt met een tekort aan MDL-artsen. Momenteel staan zo'n vijftig vacatures open. Ook in het Westfries Gasthuis was vorig jaar behoefte aan deze medisch specialisten. Het ziekenhuis plaatste een advertentie in diverse medische bladen in Nederland, België en Duitsland. Francis Weyn en Michael Klemt zagen hun kans schoon. De beide MDL-artsen werkten op dat moment in Duitsland: Michael Klemt in Osnabrück en de in België geboren Francis Weyn in Peine/Hannover. Waarom hun overstap?

Weyn: "In Duitsland bestaat een ander systeem voor medisch specialisten dan in Nederland en andere Europese landen. Eigenlijk zijn er in Duitsland twee systemen die min of meer zelfstandig functioneren. Medisch specialisten in loondienst van ziekenhuizen kunnen patiënten alleen klinisch behandelen. Daarna moeten deze patiënten voor poliklinische behandeling naar medisch specialisten in privé-praktijken. Of en hoe de behandeling wordt voortgezet, weet je dan niet. Als medisch specialist kun je dus nooit het hele traject met een patiënt doorlopen en heb je ook geen invloed meer op de kwaliteit van de behandeling. Voor een arts is dat natuurlijk niet erg bevredigend. Voor de patiënt trouwens ook niet. Die kan niet op één plaats bij één arts terecht." Volgens Klemt komt er nog een ander punt bij: "Als je in een ziekenhuis werkt en je bent geïnteresseerd in hepatologie, dan zul je daar nooit mee te maken krijgen, want die behandeling vindt poliklinisch plaats. In dat geval zul je dus moeten kiezen: of doorgaan in het ziekenhuis of je eigen privé-praktijk beginnen. De derde mogelijkheid is wer-

ken in het buitenland." Toch heeft Duitsland één keer de kans gehad haar systeem aan te passen. Klemt: "Dat was tijdens de vereniging van West- en Oost-Duitsland. In Oost-Duitsland bestond het systeem zoals we dat in Nederland kennen. Er is echter gekozen voor het Westduitse model."

POLDERMODEL

Behalve de behandelssystemen zijn er meer verschillen. Weyn: "Voor een deel zijn die, denk ik, cultuurbepaald. Zo is er in Duitsland een redelijk strenge hiërarchie. Er is één baas en die neemt de beslissingen. In Nederland gebeurt dat eerder na of in gezamenlijk overleg. Het poldermodel, zeg maar. Het is hier ook makkelijker om met een probleem of vraag even naar een collega te stappen voor overleg. Dat is prettig. Daarnaast zijn er natuurlijk kleinere verschillen, zoals de rol van verpleegkundigen, de trombosediens, het laboratorium en de huisarts. Om die systeemverschillen tot in de finesses te doorgronden, moeten we hier wat langer dan enkele maanden werken."

Klemt had als informatiebron ook nog de ervaringen van Duitse vrienden in Winschoten: "Eén van hen werkt als kinderarts, de ander als anesthesist. Zij waren zonder meer positief over werken en wonen in Nederland. Ook dat neem je mee in je beslissing. Niet minder belangrijk is de inbreng van het gezin. Dat leverde eveneens een 'ja' op. Blijft het probleem van de taal. Zal dat wel lukken, vraag je je af." Wie even naar Klemt luistert, verbaast zich over de vrijwel foutloos Nederlands sprekende Duitser.

CRITERIA

Wat betreft opleidingsniveau verschillen Nederland, Duitsland en België niet wezenlijk van elkaar. Dat betekent echter niet dat buitenlandse medisch specialisten zomaar in Nederland kunnen beginnen. Klemt: "Het Nederlandse BIG-register gaat na of we als artsen bevoegd zijn onze functie in Nederland uit te oefenen. Daarnaast kijkt het MRSC specifiek naar onze kwalificaties als medisch specialisten. Daarbij worden diverse zaken onder de loep genomen, zoals getuigenissen, stageverslagen, het aantal endoscopieën en ervaringen met bepaalde ziektes." Dat alles bleek in orde. "Op dat moment realiseer je je dat het nu of nooit is. Het is nu geworden. En we staan na zo'n zes maanden nog steeds voor honderd procent achter die beslissing."

De nieuwe MDL-artsen in het Westfries Gasthuis in Hoorn: dr. Francis Weyn (l) en Michael Klemt.



COLONIC MOTILITY IN MAN:
(PATHO)PHYSIOLOGIC AND
THERAPEUTIC ASPECTS

Anneke De Schryver, Utrecht, 8 oktober 2002

De belangrijkste functies van de dikke darm zijn het absorberen van water, elektrolyten en sommige voedingsstoffen. Hiertoe wordt de dikke darminhoud gemixt, en in contact gebracht met de darmwand. Het eerste deel van de dikke darm heeft vooral een reservoirfunctie, in het laatste deel zijn de bewegingen die de inhoud naar het einde van de darm voortbewegen, meer uitgesproken. De bewegingen van de dikke darm, ook wel colomotoriek genoemd, spelen hierbij een belangrijke rol. Symptomen van bijvoorbeeld obstipatie en prikkelbare-darmsyndroom kunnen het gevolg zijn van een gestoorde colomotoriek.

In dit proefschrift zijn enkele technieken beschreven om de normale en gestoorde colomotoriek te kunnen onderzoeken. Het meest uitvoerig beschreven is de techniek, waarbij met behulp van een flexibele katheter, die via de anus in de dikke darm wordt gebracht, de druk in een groot deel van de dikke darm bepaald kan worden. We hebben een computerprogramma ontwikkeld om deze drukmetingen sneller te kunnen interpreteren en kwantificeren. Normale (fysiologische) colomotoriekpatronen bij gezonde proefpersonen worden beschreven, en deze worden vergeleken met de colomotoriek bij patiënten met obstipatie. Op één bepaald colomotoriekpatroon, de 'high-amplitude propagated contraction' (HAPC), wordt wat dieper ingegaan, omdat dit soort contracties een belangrijke rol lijkt te spelen in de propagatie van darminhoud. Zo is aangetoond dat ze bij patiënten met obstipatie beduidend minder frequent voorkomen per 24 uur dan in gezonde proefpersonen. In dit proefschrift wordt onder andere ingegaan op de kenmerken en definiëring van dergelijke HAPC's.

Verder wordt het effect van een 5HT₄ receptor-agonist (prucalopride) op de colomotoriek bij gezonde mensen beschreven, onder andere door wederom te kijken naar het voorkomen van HAPC's. Een ander onderzoek toont het verschil aan in motorische en sensorische respons na intracoloniche bisacodyl-infusie tussen gezonde proefpersonen en patiënten met 'slow-transit' obstipatie, hetgeen zou kunnen duiden op myogene of neuronale veranderingen in het colon van de laatste groep.

Eén van de onderzoeken beschrijft het effect van regelmatige lichamelijke activiteit op de symptomen van obstipatie en op de colonpassagetijd, bij patiënten van middelbare en oudere leeftijd met chronische obstipatie. Ten slotte wordt een studie beschreven waarin we een in ontwikkeling zijnde techniek, de driedimensionale echografie, hebben gebruikt om het colondescendens af te beelden en om in combinatie met manometrie het colovolume en de wandspanning te bepalen.

CURRICULUM VITAE

Anneke De Schryver, geboren (1974) in Utrecht, studeerde geneeskunde in Utrecht. Na haar artsexamen werd zij aangesteld als arts-onderzoeker binnen de Chirurgie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht en deze aanstelling werd voortgezet op de afdeling MDL. Hier werden de studies verricht die in het proefschrift beschreven staan. Promotores waren prof. André Smout, prof. Gerard van Berge Henegouwen en Louis Akkermans en co-

promotor Melvin Samsom. Sinds 1 juli 2002 is Anneke De Schryver begonnen met de opleiding Interne in het Diakonessenhuis te Utrecht in het kader van de opleiding MDL. Een exemplaar van dit proefschrift is op te vragen bij: a.deschryver@azu.nl.

IMMUNE MODULATION BY
NUTRITIONAL LIPID EMULSIONS:
WITH EMPHASIS ON HUMAN
NEUTROPHIL FUNCTION

Geert Wanten, Nijmegen, 4 december 2002

Een adequate toevoer van voedingsstoffen is een vereiste voor het functioneren van het lichaam. Wanneer het maag-darmstelsel niet goed functioneert, is het mogelijk voeding toe te dienen via de bloedbaan in de vorm van totale parenterale voeding (TPV). Hierbij is de kans op infecties verhoogd. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit mede wordt veroorzaakt door onderdrukking van het afweersysteem door de in TPV aanwezige lipiden.

Als onderdeel van TPV wordt een aantal structureel verschillende vetten toegepast. Het meest gebruikt zijn lange-keten vetten (LCT) waarin vetzuren met een ketenlengte van meer dan veertien C-atomen aanwezig zijn. Daarnaast zijn er middellange-keten vetten (MCT), met een ketenlengte van zes tot twaalf C-atomen. Omdat MCT in zuivere vorm niet worden verdragen, en omdat de essentiële vetzuren alleen in LCT aanwezig zijn, worden de vetten toegediend als een mengsel van 50% LCT en 50% MCT (LCT/MCT).

Recent werd een derde type, synthetisch bereide, vetten geïntroduceerd waarbij aan een glycerolmolecule zowel midden- als lange-keten vetzuren zijn gekoppeld: de zogenaamde 'structured lipids' (SL). Doel van het onderhavige onderzoek was om vast te stellen of de in de klinische praktijk toegepaste vet-emulsies inderdaad effecten hebben op de functie van het afweersysteem.

De resultaten van in-vitrostudies lieten een eenduidig beeld zien: in tegenstelling tot LCT en SL activeren MCT neutrofiële granulocyten. Dat wil zeggen: bij contact met MCT, en bij concentraties zoals die ook in de TPV-patiënt worden bereikt (tot 10 mM), gaan neutrofielen zonder verdere stimulatie zuurstofradicalen produceren en wordt de expressie van adhesie- en degranulatiemarkers verhoogd. Deze activatie lijkt de functie van de neutrofiel geen goed te doen: blootstelling van neutrofielen aan MCT, maar niet LCT of SL, resulteerde in verminderde celmigratie en een afgenomen vermogen om schadelijke gisten (candida) te doden. In analogie met de in-vitrostudies bleken MCT in tegenstelling tot LCT ook na toediening aan gezonde proefpersonen invloed te hebben op het afweersysteem, zich uitend in een toename van neutrofielen en een afname van mononucleaire cellen in perifeer bloed. Ook traden er onder invloed van MCT veranderingen op in de concentraties van cytokinen, die suggereren dat de gevoeligheid voor gistinfecties zou kunnen toenemen. Op zoek naar mechanismen achter de gevonden effecten van lipiden vonden we een duidelijke invloed van MCT,

maar niet van LCT of SL, op zowel fysische karakteristieken van de celmembraan (membraanvloeibaarheid) als veranderingen in de signaaloverdracht in de neutrofiel. Overigens lijkt het vitamine E (tocopherol)-gehalte van de emulsie niet van invloed te zijn op de immuunmodulerende eigenschappen van de vetten.

Samenvattend tonen de resultaten van ons onderzoek aan, dat de hypothese dat structureel verschillende vetten de functie van het afweersysteem op een verschillende wijze beïnvloeden, juist is. De structuur van de vetcomponent (koolstofketenlengte) van de emulsie lijkt daarbij de beslissende factor. De resultaten geven ook inzicht in de fundamentele interacties tussen voeding (vetten) en afweercellen. Dit zou op vele terreinen waarbij ontsteking en afweer een rol spelen, consequenties kunnen hebben.

CURRICULUM VITAE

Geert Wanten werd op 25 januari 1962 in Tegelen geboren. Hij studeerde biologie (doctoraal 1987) en geneeskunde (artsexamen 1991) aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, waarna hij tot internist werd opgeleid (registratie 2000) in het Bosch Medicentrum en het Radboud Ziekenhuis te Nijmegen. Op de afdeling MDL Radboud werd met een NWO-subsidie het onderzoek verricht dat resulteerde in dit proefschrift. Sinds 1 oktober 2000 is hij MDL i.o. Promotores: prof. Jan Jansen en prof. Dirk Roos, CLB, Amsterdam. Co-promotor: Ton Naber. Het proefschrift is op te vragen bij: g.wanten@mdl.umcn.nl.

N I E U W S

Invoering DBC's nog volop ter discussie

Invoering van Diagnose-Behandel-Combinaties (DBC's) als basis voor de honorering van medisch specialisten staat nog volop ter discussie. Marten Otten, voorzitter van de Beroeps Belangen Commissie van het Genootschap MDL, verwacht dat er in elk geval een tweede Tijdsbestedingsonderzoek zal komen, omdat het eerste onvoldoende gegevens heeft opgeleverd om tot een sluitende doorrekening te komen.

Inmiddels verlopen de gesprekken tussen ziekenhuizen en zorgverzekeraars over invoering van een eerste – experimenteel – groepje DBC's uiterst moeizaam. Ziekenhuizen lijken huiverig over de prijs van deze DBC's te gaan onderhandelen. Begin februari was er alleen met de Nijmeegse St. Maartenskliniek een contract gesloten. Zorgverzekeraars verwijten de ziekenhuizen versterking van de marktwerking in de gezondheidszorg te traineren. Vanuit het College Tarieven Gezondheidszorg wordt inmiddels gepleit voor vertraagde en gefaseerde invoering van de nieuwe honoreringsgrondslag, omdat de gezondheidszorg nog niet klaar is voor een zo ingrijpende verandering.

Marten Otten noemt de situatie zorgelijk, omdat MDL-artsen en andere specialisten voorlopig opgescheept zitten met dubbele administraties. Ook het gaan experimenteren met DBC's geeft risico's: de zorgverzekeraars mikken op invoering van een aantal 'eenvoudige' DBC's. Voor MDL zouden dat de sigmoidoscopie en de gastroscopie kunnen zijn. In het blad *Medisch Vandaag* (5 februari 2002) wordt de vrees geuit dat hier het 'Hema-effect' kan optreden: lage prijzen voor DCB's met grote volumes, terwijl er (nog) geen compensatie is in de vorm van adequate prijzen voor ingewikkelde DBC's met kleine volumes.

Endoscopy

DIT IS DE DERDE AFLEVERING VAN ONZE SERIE OVER EUROPESE MDL-TIJDSCRIFTEN

Het tijdschrift *Endoscopy* vormt het officiële orgaan van de 'European Society of Gastrointestinal Endoscopy'. Het is inmiddels één van 's werelds meest leidende tijdschriften op het gebied van de gastro-intestinale endoscopie. Grondlegger van *Endoscopy* is prof. Ludwig Demling. Sinds het beginjaar 1961 zijn zowel reputatie als kwaliteit van het tijdschrift steeds toegenomen, een ontwikkeling die werd versterkt door de nauwe banden met individuele nationale endoscopiegenootschappen. Op dit ogenblik zijn twintig genootschappen in Europa, Azië en Zuid-Amerika aangesloten bij de ESGE.

De totale huidige oplage van *Endoscopy* is 7.400. Daarnaast is er een speciale Chinese editie die jaarlijks wordt verspreid onder zo'n 3.000 Chinese endoscopisten. Sinds 1991 zijn prof. Meinhard Classen en prof. Thomas Rösch eindredacteur van *Endoscopy*. Vanaf januari 2000 verschijnt het blad elk jaar in twaalf afleveringen. Jaarlijks worden ongeveer 500 ingezonden artikelen beoordeeld, waarvan gemiddeld 50% wordt gepubliceerd.

Het tijdschrift kent speciale rubrieken, zoals 'State-of-the-Art'-artikelen en het jaarlijkse DDW-verslag met een uitgebreid overzicht van de abstracts die aan deze bijeenkomst zijn voorgelegd. Samen met GUT publiceert *Endoscopy* tevens de UEGW-bijdragen op cd-rom. Meer informatie over *Endoscopy* kunt u vinden op de website www.thieme.de/endoscopy. Uw bijdragen kunt u voorleggen aan de redactie van *Endoscopy*:

Prof. T. Rösch
c/o Medconnect GmbH
Endoscopy Editorial Office
Bruennsteinstr. 10
81541 MUNICH - Germany
Tel.: +49-89-4141-9241
Fax: +49-89-4141-9245
Email: endoscopy@medc.de

MDL-onderzoek in het AZG

Het onderzoekslaboratorium van de MDL-afdeling van het AZG/RuG bestaat in de huidige opzet circa tien jaar. Het MDL-onderzoek in Groningen kende reeds een lange traditie door het werk van de professoren Veeger, Kleibeuker en Gips. Eind 1993 arriveerden Peter Jansen en twee biochemici, Han Moshage en Michael Müller. In de nieuwbouw van het AZG werd met de afdeling Kindergeneeskunde van Folkert Kuipers en Roel Vonk een nieuw onderzoekslaboratorium opgericht. Dit bleek een goede zet. Nauwe verwantschap tussen onderzoeksthema's van beide afdelingen heeft geleid tot gezamenlijke publicaties. In 2001 nam Klaas Nico Faber de functie van Michael Müller over.

HEPATOLOGIE

Twee thema's bepalen het hepatolo-

gisch onderzoek. De onderzoeksgroep 'Transmembraan transport' van Klaas Nico Faber bekijkt de functie en regulatie van ABC-transporters in lever- en darm-epitheel. Deze eiwitten zijn als pompen aanwezig in het canalulaire membraan van hepatocyten. Ze zijn verantwoordelijk voor galvorming, doordat zij galcomponenten transporteren vanuit het cytoplasma over het canalulaire membraan in de galcanaliculus. Een gestoorde functie van ABC-transporters leidt tot kenmerkende ziekten. Zo zijn de ziekte van Dubin-Johnson en PFIC (Progressive Familiar Intrahepatic Cholestasis) type 2 en 3 het gevolg van niet-functionerende transporters van respectievelijk bilirubine-conjugaten, galzouten en fosfolipiden. Behalve disfunctie van een transporter door een genetisch defect kan ook veranderde regulatie van de expressie van transportergenen leiden tot verstoorde galvor-

ming. Een voorbeeld is geelzucht bij sepsis, waarbij het gen dat codeert voor de transporter voor bilirubine-conjugaten, wordt onderdrukt. Ook wordt onderzocht in hoeverre voedingscomponenten de expressie van transportergenen beïnvloeden.

De onderzoeksgroep 'Apoptose en ontsteking' onderzoekt de rol van apoptose (geprogrammeerde celdood) bij orgaanschade bij inflammatoire lever- en darmziekten. Bij veel lever- en darmziekten worden de functionele epitheelcellen (hepatocyten, enterocyten) blootgesteld aan apoptotische signalen, zoals tumornecrosefactor, reactieve zuurstofverbindingen en galzuren. De cel is echter uitgerust met beschermingsmechanismen tegen apoptose, zoals enzymen die reactieve zuurstofverbindingen onschadelijk maken. Ook kan de cel eiwitten met een anti-apoptotische functie produceren. Mitochondria blijken een belangrijke factor in het veroorzaken van apoptotische celdood bij chronische cholestase. Bescherming van de integriteit van mitochondria kan daarom mogelijk apoptose bij cholestase voorkomen. Apoptose van hepatocyten speelt ook een rol bij acuut leverfalen. Met gentherapie wordt getracht hepatocyten uit te rusten met anti-apoptotische genen. Han Moshage leidt deze onderzoeksgroep.

ONCOLOGIE

Het oncologisch onderzoek onder leiding van Jan Kleibeuker betreft pathogenese en preventie van (pre)maligne aandoeningen in het maag-darmkanaal, in het bijzonder de dikke darm. Dit onderzoek vindt plaats in samenwerking met verschillende disciplines. Met Roelof van der Meer (NIZO Ede) werd de rol van gal- en vetzuren bij het ontstaan van darmkanker en de mogelijk preventieve rol van calcium hierbij, onderzocht. De laatste jaren ligt het accent op erfelijke factoren. Ook wordt onderzoek gedaan naar moleculair-biologische mechanismen van



Staan van links naar rechts: Han Moshage, Klaas Nico Faber, Hans Blokzijl, Peter Jansen, Marieke Schoemaker, Manon Homan, Maaïke Telgen en Lisette Bok. Zittend van links naar rechts: Geeske Elling, Laura Conde de la Rosa, Jacqueline Plass, Jannette Heegsma, Mariska Geuken en Vera Kovalchuk. Niet op de foto: Antonella Pellicoro en Wytske Boersma-van Ek.

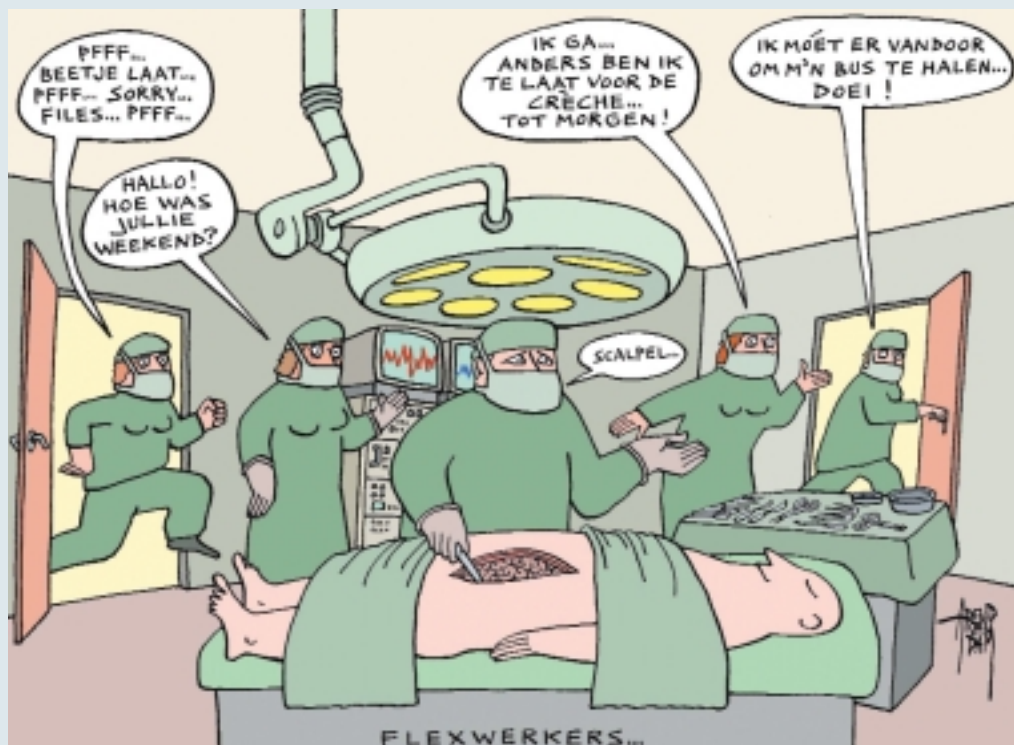
Flexibel werken lastig voor MDL-artsen

coloncancerogenese. Ten slotte wordt nauw samengewerkt met Jaap Thijs en Ton van Zwet in het Bethesda Ziekenhuis Hoogeveen op het gebied van *helicobacter*.

KLINIEK EN LABORATORIUM

De relatie tussen laboratorium en kliniek binnen klinische afdelingen in academische centra is de afgelopen twintig jaar sterk veranderd. Vroeger betekende onderzoek dat een clinicus 'iets' liet meten in bloed of urine. Nu betekent het genetische manipulatie, knockout-muizen, celbiologie, analyse van genexpressie et cetera. Bovendien wordt onderzoek vaak (mede)geïnitieerd door de onderzoeker. Onderzoek in klinische afdelingen dient wel altijd een klinische vraagstelling te hebben, geformuleerd door de clinicus vanuit zijn praktijk en door de basale onderzoeker vanuit zijn laboratoriumbevindingen. De clinicus moet goed op de hoogte zijn van recente ontwikkelingen in bijvoorbeeld genetica en celbiologie. Idealiter moet hij ook in de gelegenheid worden gesteld om onderzoek te verrichten.

Op dit gebied valt nog veel te verbeteren. Ondersteuning van medici met een uitgesproken onderzoeksbelangstelling kan via AGIKO- of MD-PhD-trajecten, maar ook door analytische ondersteuning of inroosteren van onderzoekstijd. De betrokkenheid van basale onderzoekers wordt gestimuleerd, indien zij een beter beeld krijgen van patiëntenproblematiek. Zij weten precies hoe een rat met acuut leverfalen eruitziet, maar zien zelden patiënten met deze aandoeningen. Onderzoekers dienen daarom vaker betrokken te worden bij pathologie- of patiëntenbesprekingen. Tegenwoordig ambieert de basale onderzoeker een carrière in een eigen onderzoeksgebied en specialiseert zich, net als de clinicus, in een bepaald orgaan of ziektebeeld. Gelukkig begint dit besef binnen de academische centra door te dringen: basale MDL-onderzoekers behoren steeds vaker tot de staf van klinische MDL-afdelingen. Inmiddels zijn in Nederland de eerste hoogleraren in de basale hepatologie



Het tekort aan medisch specialisten dreigt de komende jaren verontrustende vormen aan te nemen. Flexibel werken lijkt op korte termijn een van de manieren om dat probleem te bestrijden. MDL-artsen zouden best flexibel willen werken, maar zien beperkte mogelijkheden. De grote aantallen patiënten zetten de kleine MDL-teams onder druk.

Circa 25% van de geregistreerde MDL-artsen die werden benaderd, nam deel aan een onderzoek naar flexibel werken door ViaMedica en de Orde van Medisch Specialisten. Dat stemt overeen met het landelijke beeld. Er kwamen 3000 enquêteformulieren terug, een response van 30%. De 37 responderende MDL-artsen waren, op drie na, allemaal mannen. Gemiddelde leeftijd 46 jaar. Van hen werkt 90% fulltime en 10% parttime. Bij de hele groep van specialisten is dat 75% fulltime en 25% parttime.

Een zeer opvallende uitkomst noemt onderzoeker dr. Nine van der Vange de ervaring van de werkdruk. Maar liefst 60% van de MDL-artsen ervaart grote tot zeer grote problemen in de praktijkvoering door grote aantallen patiënten. Ook maakt ruim 40% melding van vacatures in zijn werkomgeving. Dat duidt op een niet optimale bezetting. Ondanks die druk scoren MDL-artsen hoger dan gemiddeld als het gaat om tevredenheid over het eigen vak.

Terwijl van alle specialisten de helft zegt wel iets te voelen voor een sabbatical (en dat ook bedrijfsmatig mogelijk te vinden) is dat bij de MDL-artsen slechts een derde. Ook zou een derde van de MDL-artsen de diensten willen laten vervallen, maar ziet daar in de praktijk geen of weinig kans toe omdat het de dienstfrequentie van collega's onaanvaardbaar zou verhogen.

Bij de totale populatie is het laten vervallen van een of meer werkdagen de vorm van flexibilisering die het meest aanspreekt. Opmerkelijk is dat ruim 30% (MDL-artsen 20%) werken buiten de normale 'bedrijfstijden' van het ziekenhuis acceptabel acht. Avondpoli's en operaties in het weekend lijken daarmee tot de mogelijkheden te gaan behoren.

ViaMedica wil – door flexibeler werkomstandigheden – de mobiliteit van de medisch specialisten bevorderen, de verborgen capaciteit benutten en vervroegd uittreden tegengaan. De organisatie bemiddelt medische specialisten naar een andere (parttime) functie. Meer informatie is te vinden op www.viamedica.nl.

Een zilveren jubileum in Groningen

Kinder-MDL in volwassen stadium

Kinder-MDL is een speerpunt binnen de kindergeneeskunde in het Academisch Ziekenhuis in Groningen. Dit blijkt onder andere uit de recente uitbreiding van de groep met een aantal kinderartsen die de ambitie delen om bruggen te slaan tussen klinische vraagstellingen en fundamenteel laboratoriumonderzoek.

De huidige mogelijkheden en ontwikkelingen zijn duidelijk anders dan in de tijd dat Charles Bijleveld in Groningen aantrad als één van de eerste kinder-MDL-artsen in Nederland. Charles was samen met Maarten Slooff een belangrijke motor achter het succes van de kinderlevertransplantatie in Nederland.

Het kinderlevertransplantatieprogramma is inmiddels zijn 20ste verjaardag gepasseerd. Meer dan 160 kinderen hebben een nieuwe lever gekregen. Nieuwe ontwikkelingen zoals de living-related-donortransplantatie zullen binnenkort hun intrede doen. Het programma is zeer intensief, onder meer door het toenemende aantal transplantaties, de nazorg en de wachtlijstproblematiek. Sinds 1998 is de groep versterkt met Ekkehard Sturm. Sturm had ervaring in de levertransplantatie opgedaan in Hamburg en daarna

expertise verworven in fundamenteel onderzoek naar effecten van sepsis op leverfunctie bij James Crawford en Saul Karpen (Yale University, New Haven). Inmiddels heeft Sturm dit onderzoek in Groningen uitgebouwd tot een promotietraject, dat medio dit jaar zal worden afgerond.

Wetenschappelijk onderzoek is een andere belangrijke pijler van de afdeling kinder-MDL. Henkjan Verkade is hiervan een exponent. Als kinder-MDL-arts is hij betrokken bij basaal wetenschappelijk onderzoek. Verkade is academie-onderzoeker bij de KNAW en projectleider van verschillende tweede en derde geldstroomprojecten. Zijn interesse gaat met name uit naar bestuderen van het mechanisme van lipideabsorptie en de mogelijkheid om dit systeem te manipuleren ten behoeve van therapie voor ziektes op de kinderleeftijd, zoals eindstadium leverziekten, cystic fibrosis, hyperbilirubinemie en ziekte van Crigler-Najar. Hij bewaakt de 'brugfunctie' tussen kliniek en het Research Laboratorium Kindergeneeskunde samen met Folkert Kuipers. Folkert is biochemicus en heeft met zijn onderzoeksgroep in de afgelopen jaren onder andere vele aspecten van de enterohepatische kringloop op fysiologisch en moleculair niveau ontrafeld.

René Scheenstra is een allround kinder-MDL-arts. Hij heeft specifieke belangstelling voor de klinische zorg voor kinderen met cystic fibrosis en IBD, en voor de interacties tussen immuunsysteem en virusinfecties. Zijn onderzoeksterrein betreft dan ook de gevolgen van virusinfecties (met name EBV) na levertransplantaties bij kinderen, waarin het immuunsysteem uiteraard gemoduleerd is door immunosuppressieve medicatie. Frank Bodewes is aangesteld als fellow in de kinder-MDL en doet naast zijn opleiding onderzoek in het Research Laboratorium Kindergeneeskunde naar leverfunctie bij cystic fibrosis. In dit verband bestaat ook een samenwerking met Hugo de Jonge en Maarten Sinaasappel, kinder-MDL in Rotterdam, betreffende studies in cystic fibrosis muizen-modellen.

Gieneke Gonera is onlangs geregistreerd als kinder-MDL-arts na beëindiging van haar fellowship in Groningen. Naast haar werk als algemeen kinderarts in Assen is zij één dag per week blijven werken binnen de groep voor kinder-MDL in Groningen. Zij bestudeert de lange-termijn follow-up van kinderen na levertransplantatie.

Edmond Rings is werkzaam als kinder-MDL-arts en is tevens aangesteld als Academie-onderzoeker bij de KNAW. In het kader hiervan bestudeert hij het moleculaire mechanisme van darmdifferentiatie en -functie, met als doel het evalueren en ontwikkelen van specifieke manipulaties als therapie bij verschillende vormen van darmschade. Dit onderzoek combineert hij onder andere met de klinische zorg voor kinderen met darmfalen als lid van de dunnedarmtransplantatie-werkgroep binnen het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Dankzij de grote inspanningen sedert 1979 van Charles Bijleveld, onze grote pionier en voorganger, is de kinder-MDL volwassen aan het worden. Hoofdzaak is nog altijd de transplantatie-geneeskunde. Daarnaast bestaat er natuurlijk het volledige scala aan diagnostische en therapeutische mogelijkheden binnen de kinder-MDL. De kinderschoenen is de afdeling ontgroeid!

Voor een goede illustratie van de brugfunctie tussen laboratorium en kliniek verwijzen we graag naar de website van het Research Laboratorium Kindergeneeskunde: www.labpediatricsrug.nl.



Staan van links naar rechts: Folkert Kuipers, Edmond Rings, Charles Bijleveld, Ekkehard Sturm, Gieneke Gonera. Knielend van links naar rechts: Henkjan Verkade, René Scheenstra, Frank Bodewes.