
ABSTRACT

On-demand treatment with gastric acid inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. – Gastric acid inhibitors are effective and safe drugs for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Since reflux disease is frequent in Western populations, the use of gastric acid inhibitors leads to a considerable financial burden to the community. However, a large proportion of the patients with reflux symptoms do not take their medication continuously but use the drugs as required by their symptoms. This opens the possibility of a more cost-effective approach in which optimal symptom relief is achieved in combination with cost reduction. The type of on-demand therapy must be based on the individual pattern of reflux symptoms. In this approach, the patient determines the actual therapy whereas the physician functions as advisor. It is presently unknown whether any adverse effects result from the long-term on-demand therapy of reflux disease.

LITERATUUR

¹ Poen AC, Otten MH. 'Zo nodig'-gebruik van zuurremmende middelen bij refluxziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1632-6.

- ² Numans ME, Wit NJ de, Geerdes RHM, Muris JWM, Starmans R, Postema PhJ, et al. NHG-standaard Maagklachten (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1996;39:565-77.
- ³ College voor zorgverzekeringen (CVZ). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: CVZ; 2003. p. 419-23.
- ⁴ Gezondheidsraad. *Maagklachten*. Publicatienr 2000/26. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
- ⁵ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO)/Nederlands Huisartsen Genootschap. *Richtlijn Maagklachten*. Utrecht: CBO; 2003.
- ⁶ Lamers CBHW. 25 jaar maagzuursecretieremmende medicamenten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2501-4.
- ⁷ Quigley EM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl 1:S13-8.
- ⁸ Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42.
- ⁹ Otten MH. Intestinale infecties door maagzuursecretieremming bij refluxklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2511-4.
- ¹⁰ Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.

Aanvaard op 26 juni 2003

Farmacotherapie

'Zo nodig'-gebruik van zuurremmende middelen bij refluxziekte

A.C.POEN EN M.H.OTTEN

Refluxziekte komt bij 10-30% van de westerse bevolking regelmatig voor. De prevalentie lijkt de laatste jaren verder toe te nemen.¹ Daarnaast heeft meer dan de helft van de populatie jaarlijks last van incidentele refluxepisodes.² Over de etiologie, diagnostiek en behandeling van deze aandoening zijn vele duizenden publicaties verschenen.

De discussie over de optimale behandeling van refluxziekte wordt bemoeilijkt door een aantal factoren. (a) Refluxziekte kent vele verschijningsvormen, die allemaal een andere aanpak vragen.³ (b) Endoscopie is weinig sensitief voor refluxziekte: slechts 30-40% van de patiënten met refluxklachten heeft bij endoscopie verschijnselen van mucosabeschadiging (oesofagitis).³ (c) Er bestaat geen correlatie tussen de ernst van de klachten en het bestaan of de graad van endoscopische afwijkingen.^{4,5} (d) De literatuur is traditioneel gericht op het genezen van endoscopische afwijkingen en minder op het verdwijnen van klachten. Veel waarde werd met name gehecht aan de ernstiger vormen van refluxoesofagitis (graad 2-4: erosies tot en met ulcus). Dit betreft

Zie ook het artikel op bl. 1630.

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

slechts 5-10% van de patiënten met refluxziekte. (e) De meeste publicaties betreffen gebruik van maagzuurremmers over een periode van 2 tot 8 weken. Het aantal onderzoeken naar de snelheid van symptoomverlichting in de eerste paar dagen is gering.

Al deze factoren spelen een rol bij de beoordeling van het nut en de toepasbaarheid van 'zo nodig'-behandeling.

Refluxziekte veroorzaakt hoge kosten voor de gezondheidszorg door het grote aantal patiënten, de effectiviteit van H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers en de relatief hoge prijs van deze medicatie. In 2001 werd het verbruik in Nederland geschat op € 29.804.000,- voor H₂-receptorantagonisten en € 274.896.000,- voor protonpompremmers (bron: ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Informatiemanagementsysteem (IMS)). Opvallend genoeg neemt het merendeel van de patiënten uit eigen beweging deze medicatie niet continu, maar op geleide van de klachten.^{6,7} Het lijkt dus zinvol ons bewust te zijn van de mogelijkheid van 'zo nodig'-prescriptie om daarmee tot een medisch en economisch verantwoord beleid te komen.

Meander Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde en Gastro-enterologie, Amersfoort.

Dr.A.C.Poen, assistent-geneeskundige (thans: VU Medisch Centrum, afd. Gastro-enterologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam); dr.M.H. Otten, maag-, darm- en leverarts.

Correspondentieadres: dr.A.C.Poen (poen@wanadoo.nl).

SAMENVATTING

– Hoewel bij patiënten met refluxziekte protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten meestal voor continu gebruik worden voorgeschreven, gebruikt tenminste 50% van de patiënten de medicatie niet dagelijks of zelfs sporadisch.

– ‘Zo nodig’-behandeling met protonpompremmers of met H₂-receptorantagonisten is veilig en kosteneffectief.

– Indicaties zijn: (a) incidenteel kortdurende refluxepisoden, (b) periodieke refluxklachten gedurende enkele weken of maanden, (c) chronische refluxklachten waarbij niet continu medicatie nodig is. ‘Zo nodig’-therapie is ongeschikt voor patiënten met refluxziekte die niet zonder dagelijkse medicatie kunnen of bij wie maximale medicatie ontoereikend is.

– Er zijn 3 soorten ‘zo nodig’-behandeling: type 1 houdt in dat bij incidentele klachten medicatie wordt genomen, type 2 houdt in dat in geval van klachten 2-4 weken continu medicatie wordt gebruikt, en bij type 3 is er continu gebruik wegens chronische klachten, maar hierbij bepaalt de patiënt het doseringsinterval op geleide van de klachten.

– In principe kunnen alle zuurremmers gebruikt worden voor ‘zo nodig’-behandeling. Voor behandeling volgens type 3 verdienen snelwerkende zuurremmers de voorkeur.

– Een gunstige reactie tijdens de 2 weken initiële therapie vergroot de kans dat ‘zo nodig’-behandeling effectief is.

BEGRIPSBEPALING

Over het begrip ‘zo nodig’ bestaat verwarring. De realiteit is dat er meerdere mogelijkheden bestaan om refluxziekte op geleide van de klachten te behandelen. Wij introduceren hier een praktisch onderscheid van drie manieren waarop ‘zo nodig’-behandeling kan worden toegepast. Deze zijn grafisch in de figuur weergegeven. Type 1: de patiënt neemt een geneesmiddel wanneer hij of zij last heeft. Dit lijkt het meest op het gebruik van vrij verkrijgbare maagmiddelen. Type 2: bij optreden van klachten wordt de medicatie gedurende een arbitraire periode van meestal 2 tot 4 weken continu gebruikt. Deze vorm wordt ook wel ‘intermitterende therapie’ genoemd en vormt de basis voor de NHG-standaard ‘Maagklachten’.⁸ Type 3: de patiënt gebruikt het middel continu, maar bepaalt zelf het interval tussen de doses op geleide van de symptomen. Voor deze behandeling van oesofagitis is esomeprazol geregistreerd.

EFFECTIVITEIT

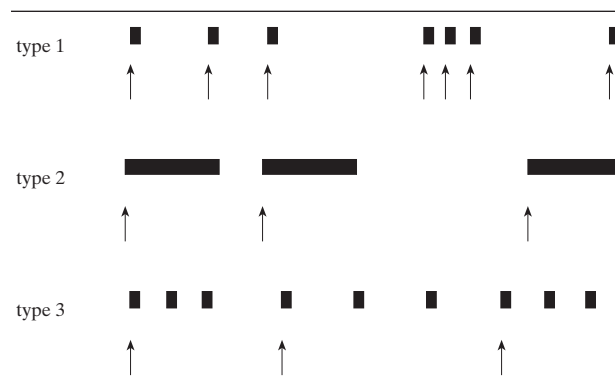
H₂-receptorantagonisten en protonpompremmers werken niet onmiddellijk na inname.⁹ Van de laatste is bekend dat ze pas na enkele dagen hun volledige werking uitoefenen.¹⁰ Om deze reden is gesuggereerd dat protonpompremmers zich niet lenen voor ‘zo nodig’-behandeling.^{11 12} Ze worden gewoonlijk voorgeschreven voor continu gebruik. Sinds de introductie van de nieuwe protonpompremmers is hierin verandering gekomen.¹³

Dat veel patiënten zuurremmers uit eigen beweging minder innemen dan volgens de beoogde continue prescriptie, blijkt uit het al aangehaalde onderzoek onder 47.000 Amsterdamse patiënten in de eerste lijn.⁶ In deze groep gebruikten 922 personen langdurig een zuurremmer (meer H₂-receptorantagonisten dan protonpompremmers), meestal voor refluxklachten. Gemiddeld werd

de zuurremmer 38 weken voorgeschreven. Slechts 32% gebruikte de medicatie het hele jaar, 20% gedurende 40 tot 50 weken, 17% gedurende 30 tot 40 weken, 16% gedurende 20 tot 30 weken en 15% gedurende 12 tot 20 weken. Het artikel geeft geen inzicht in de manier waarop de medicatie werd ingenomen.

In een prospectief onderzoek onder 424 refluxpatiënten zonder afwijkingen bij endoscopie (‘niet-erosieve refluxziekte’) werd het effect vergeleken van ‘zo nodig’-behandeling volgens type 2 met omeprazol 10 mg of 20 mg of placebo: zij hervatten steeds de medicatie met een dosering van 1 dd 1 tot de klachten waren verdwenen.¹⁴ Na 6 maanden was bij behandeling met omeprazol 20 mg 83% klachtenvrij, met omeprazol 10 mg 69% en met placebo 56%. De verschillen zijn statistisch significant. De groep met omeprazol 20 mg nam gemiddeld 0,43 capsule per dag. Dit toont aan dat veel refluxpatiënten voldoende hebben aan minder dan een dagelijkse dosering en dat placebo voldoende soelaas biedt voor meer dan de helft van de patiënten. Dit onderstreept de diversiteit van refluxziekte.

In een prospectief onderzoek met 677 refluxpatiënten die bij endoscopie niet-erosieve refluxziekte of oesofagitis graad 1-3 hadden, werd het verschil onderzocht tussen ‘zo nodig’-therapie volgens type 2 met omeprazol 10 mg of 20 mg, of ranitidine 150 mg 2 dd.⁴ De behandeling had bij 318 patiënten (47%) binnen een jaar resultaat; 32% had geen recidief, 24% één recidief en 12% twee of meer recidieven. Omeprazol gaf sneller symptoomverlichting. De belangrijkste voorspellende factor voor succesvolle ‘zo nodig’-behandeling was het verdwijnen van de klachten binnen 2 weken. De graad van de oesofagitis correleerde niet met de effectiviteit van de therapie. De kwaliteit van leven was bij alledrie de ‘zo nodig’-regimes statistisch significant verbeterd.¹⁵



Weergave van ‘zo nodig’-behandeling met maagzuurremmende middelen, verdeeld in 3 typen: type 1: medicatie (bijvoorbeeld antacida) wordt ingenomen indien er klachten zijn; type 2: een kuur van variabele lengte wordt gestart indien en zolang er klachten zijn; type 3: de patiënt gebruikt continu medicatie, maar bepaalt zelf het interval tussen de innamen. Anders dan bij type 1 is het doel van behandeling bij type 2 en 3 om klachten te voorkomen. De pijltjes geven het optreden van refluxklachten aan. Een blokje symboliseert een enkele pil, een balkje symboliseert een periode van dagelijks gebruik.

Recent werden de resultaten van 'zo nodig'-gebruik volgens type 3 met esomeprazol versus placebo bekend.¹⁶ Er werden 342 patiënten met niet-erosieve refluxziekte die klachtenvrij waren na 4 weken esomeprazol of omeprazol, gerandomiseerd tussen esomeprazol 20 mg 1 dd en placebo tot de klachten verdwenen. Na een halfjaar was de uitval door onvoldoende symptoomverlichting in de esomeprazolgroep 14% en in de placebogroep 51% ($p < 0,0001$). Het gemiddelde aantal tabletten per dag was 0,34 in de esomeprazolgroep en 0,41 in de placebogroep. Het aanvullend gebruik van antacida was in de placebogroep tweemaal zo hoog. Van de esomeprazolpatiënten had 65% geen of weinig klachten en van de placebogebruikers 35%. Dit is een duidelijk bewijs dat 'zo nodig'-gebruik volgens type 3 klinisch werkzaam is, terwijl ook dan bijna de helft van de patiënten genoeg lijkt te hebben aan een placebo.

VEILIGHEID

Men kan postulieren dat minder gebruik van zuurremmers de kans vergroot op Barrett-epitheel en daarmee op het ontstaan van slokdarmcarcinoom. Het merendeel van de patiënten met refluxziekte heeft echter geen of minimale afwijkingen in de slokdarm en ontwikkelt ook later geen secundaire mucosa-afwijkingen.³ Bovendien komt Barrett-epitheel weinig voor en is het risico van slokdarmcarcinoom gering en multicausaal bepaald.^{17, 18} Voor de overgrote meerderheid der patiënten levert 'zo nodig'-behandeling daarom geen gevaar op. Als bijkomend voordeel neemt de kans op gastro-intestinale infecties af door vermindering van de zuurremning.¹⁹

KOSTEN

Het lijkt logisch te veronderstellen dat 'zo nodig'-behandeling voordeliger is dan continu gebruik. Het bewijs daarvoor is echter niet eenvoudig. In een Amerikaans onderzoek werden verschillende regimes met elkaar vergeleken en op basis van kosten uitgedrukt als voor kwaliteit gecorrigeerde extra levensjaren (QALY's).²⁰ Uit deze berekeningen kwam initiële behandeling met protonpompremmers gedurende enkele weken die werd gevolgd door 'zo nodig'-therapie, als meest kosteneffectief naar voren. Vergelijkbare resultaten zijn in Europees verband gevonden voor omeprazol.²¹ Deze tendens wordt bevestigd in een recent groot overzichtsartikel.⁹ Al met al lijkt 'zo nodig'-prescriptie een kosteneffectieve behandeling voor een aanzienlijk deel van de refluxpatiënten.

GESCHIKTE ZUURREMMENDE MIDDELEN

Uit de aangehaalde literatuur blijkt dat zowel H₂-receptorantagonisten als protonpompremmers geschikt zijn voor 'zo nodig'-behandeling. H₂-receptorantagonisten werken sneller, maar protonpompremmers werken sterker en langer, en geven betere symptoomcontrole.⁹ Daarom beschouwen veel auteurs protonpompremmers als de middelen van eerste keuze.¹³ Dit vertaalt zich in 75% marktaandeel (bron: IMS). Desalniettemin worden in de huisartsenpraktijk patiënten succesvol behandeld volgens de richtlijnen van de NHG-standaard 'Maag-

klachten', waarbij H₂-receptorantagonisten eerste keus zijn en daarna protonpompremmers geïndiceerd zijn.⁸

Aangezien bij 50% van de patiënten behandeling met placebo voldoet, lijkt onafhankelijk van de startmedicatie het belangrijkste advies te zijn om altijd na 2 weken de behandeling te stoppen en af te wachten. Na verloop van tijd zal duidelijk worden onder welk type de reflux van de patiënt is in te delen.

Protonpompremmers. In Nederland zijn 5 protonpompremmers geregistreerd: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol en onlangs rabeprazol en esomeprazol. Het grote aantal publicaties maakt het niet eenvoudig de werkzaamheid van de middelen met elkaar te vergelijken. Door de overeenkomsten en verschillen naast elkaar te zetten willen wij aangeven welke protonpompremmers zich het beste voor 'zo nodig'-behandeling lenen.

Protonpompremmers hebben veel met elkaar gemeen. Punten van overeenkomst zijn een korte halfwaardetijd, een goede biologische beschikbaarheid, een vergelijkbare stijging van de serumgastrineconcentratie, weinig bijwerkingen en betere effectiviteit ten opzichte van H₂-receptorantagonisten. Na 7 dagen behandeling toont de in-vivozuursuppressie (gemeten met 24 uurs-pH-meting) geen wezenlijke onderlinge verschillen.¹⁰ Bij meerdere klinische studies bestonden na 4 tot 8 weken geen klinisch relevante verschillen in de genezingspercentages of in vermindering van klachten bij refluxoesofagitis, ulcus ventriculi, ulcus duodeni, *Helicobacter pylori*-infectie of functionele dyspepsie.^{22, 23} In grote lijnen kan men stellen dat alle protonpompremmers 7 dagen na aanvang van de behandeling overeenkomen in klinische effectiviteit.

De belangrijkste punten van verschil tussen protonpompremmers zijn: farmacokinetiek, metabolisme, geneesmiddeleninteractie, pH-afhankelijke activatie, snelheid van binding aan de protonpomp, snelheid van zuurremning en stijging van intragastrische pH, en verlichting van symptomen in de eerste 3 dagen.

Protonpompremmers zijn zwakke basen die accumuleren in de canaliculi van de pariëtale cellen. Hier worden ze door de hoge H⁺-concentratie (pH: 1,0) omgezet in de actieve metabooliet die de H⁺/K⁺-ATPasepomp irreversibel inactieveert. De snellere inactivering van deze pomp door rabeprazol wordt verklaard door een hogere pK_a (5,0) dan die van de andere protonpompremmers (pK_a: 4,0). Hierdoor bereikt rabeprazol een 10 maal hogere concentratie in de canaliculi.²⁴ Zowel in vitro als in vivo geeft dit een snellere pH-stijging in de maag dan met omeprazol.²⁵ Het mechanisme waardoor esomeprazol sneller, langer en sterker werkt dan omeprazol wordt verklaard door een langzamer metabolisme, met als gevolg hogere plasmaspiegels en een langere halfwaardetijd.²⁶ Voor pantoprazol en lansoprazol blijkt de remming van gestimuleerde zuursecretie ook sterker te zijn dan voor omeprazol.^{27, 28}

Op zich zeggen intragastrische pH-waarden niet zoveel. Niet het genezen van de oesofagitis, maar de snelheid van symptoomverlichting is de belangrijkste uitkomstmaat voor 'zo nodig'-behandeling. Er zijn echter,

behalve een aantal abstracts, weinig vergelijkende onderzoeken gepubliceerd. Eén daarvan betrof 230 patiënten met oesofagitis bij endoscopie, die werden behandeld met rabeprazol 20 mg/dag of omeprazol 40 mg/dag. Op dag 4 was de symptoomverbetering in beide groepen hetzelfde. Voor de patiënten met ernstige klachten was rabeprazol overdag op dag 1 en 's nachts tijdens etmaal 2 en 3 effectiever.²⁹ Lansoprazol 30 mg/dag geeft met name de eerste paar dagen sneller en meer verbetering van de klachten dan omeprazol 20 mg/dag.²² Bij 1960 patiënten met endoscopisch aange- toonde oesofagitis was esomeprazol 40 mg/dag sneller en beter dan omeprazol 20 mg/dag in het verlichten van de refluxsymptomen.³⁰

INDICATIES

Er is weinig twijfel over het nut en de effectiviteit van 'zo nodig'-behandeling met zuurremmers bij refluxziekte en over de reductie van kosten daardoor. Bovendien gebruikt vermoedelijk meer dan de helft van alle chronische refluxpatiënten zuurremmers uit eigen beweging volgens een 'zo nodig'-regime. De vraag is welk van de 3 typen behandeling en welk middel geschikt is voor welke patiënt. We onderscheiden de volgende klassen van refluxpatiënten: (a) incidenteel kortdurende reflux-episodes; (b) periodieke klachten gedurende enkele weken of maanden; (c) chronische refluxklachten, maar niet zo erg dat continu medicatie nodig is; (d) therapie-afhankelijk, de patiënt kan niet zonder de dagelijkse medicatie; (e) therapieresistent, maximale medicatie is ontoereikend – deze kleine groep is kandidaat voor anti-refluxchirurgie.

De eerste drie categorieën zijn geschikt voor 'zo nodig'-behandeling. De eerste groep (a) betreft grote delen van de bevolking met incidenteel een kortdurende (vaak postprandiale) episode met refluxklachten.² Voor deze groep lijken protonpompremmers minder geschikt. De snelle werking van antacida of de bruisvorm van H₂-receptorantagonisten zal hier het beste effect sorteren.³¹ Bij personen met periodieke klachten (b) lijkt een langduriger kuur conform behandeling type 2 het beste aan te sluiten. Voor de chronische patiënt (c) lijkt het proberen van dosering volgens type 3 het geschiktst. Voor alle patiënten geldt dat het zinvol is om, conform de NHG-standaard 'Maagklachten', de initiële behandeling met H₂-receptorantagonisten of protonpompremmers na 2 weken te stoppen en af te wachten. Velen zullen daarna geen medicatie meer nodig hebben. Succesvolle therapie in de eerste 14 dagen vergroot de kans dat 'zo nodig'-behandeling een geschikte optie is.⁴

Zowel H₂-receptorantagonisten als protonpompremmers komen in aanmerking voor 'zo nodig'-behandeling, bij voorkeur in de laagste dosering. In de praktijk wordt veelal voor een protonpompremmer gekozen. Van rabeprazol, esomeprazol en lansoprazol is in klinisch onderzoek aangetoond dat ze met name in de eerste 3 dagen sneller werken dan omeprazol. Het meeste effect is hiervan te verwachten bij behandeling volgens type 3, omdat snellere en langere zuursuppressie het interval tussen de dosering kan verlengen. Bij type 2 is dit voor-

deel beperkt tot de eerste drie dagen. Het lijkt nog te vroeg om op basis van de schaarse literatuur therapieadviezen te geven. De verwachting is echter gerechtvaardigd dat er in de naaste toekomst meer aandacht en vergelijkend onderzoek zal komen voor deze kosten-effectieve prescriptie voor grote aantallen patiënten. In anticipatie op deze ontwikkeling worden reeds nieuwe structuurformules ontwikkeld en getest.³² Snellere zuursuppressie, langere werkingsduur en – zoals bij pantoprazol of rabeprazol – geen interactie met het metabolisme van andere farmaca staan daarbij centraal. In afwachting van deze producten is het zinvol om patiënten met refluxziekte nu reeds voorlichting te geven over de mogelijkheid van het gebruik van zuurremmers op basis van hun klachtenpatroon.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

On-demand treatment with gastric acid inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease

– Although proton pump inhibitors and H₂-receptor antagonists are usually prescribed for continuous use by patients with gastro-oesophageal reflux disease, at least 50% of such patients do not take their medication daily and some take it only sporadically.

– On-demand treatment with proton pump inhibitors or H₂-receptor antagonists is safe and cost-effective.

– Indications are: (a) incidental reflux episodes of short duration, (b) periodic reflux lasting several weeks or months, (c) chronic reflux not requiring continuous treatment. On-demand treatment is unsuitable for patients with reflux disease who either require daily medication or in whom the maximal dosage is insufficient.

– There are three types of on-demand treatment. Type 1: use of medication only in case of incidental symptoms. Type 2: continuous medication for 2-4 weeks when symptoms appear. Type 3: continuous use because of chronic symptoms, but the interval between doses is determined by the patient on the basis of his symptoms.

– All antacids can in principle be used for on-demand treatment; for type 3 treatment, antacids with a rapid onset of action are preferred.

– A favourable response to the two weeks of initial therapy is a good predictor for successful on-demand treatment.

LITERATUUR

- ¹ Holtmann G. Reflux disease: the disorder of the third millennium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl 1:S5-11.
- ² Locke 3rd GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
- ³ Quigley EM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl 1: S13-8.
- ⁴ Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *BMJ* 1999; 318:502-7.
- ⁵ Smout AJ, Geus WP, Mulder PG, Stockbrugger RW, Lamers CB. Gastro-oesophageal reflux disease in the Netherlands. Results of a multicentre pH study. *Scand J Gastroenterol* 1996;218:10-5.

- 6 Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, Bindels PJ, Tytgat GN, Hulst RW van der. Chronisch gebruik van maagzuursecretieremmende medicatie in de huisartsenpraktijk in de regio Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:410-3.
- 7 Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Muller-Lissner SA. Three year follow-up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:1016-9.
- 8 Numans ME, Wit NJ de, Geerdes RHM, Murriss JWM, Starmans R, Postema PhJ, et al. NHG-standaard Maagklachten (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1996;39:565-77.
- 9 Inadomi JM. On-demand and intermittent therapy for gastro-oesophageal reflux disease: economic considerations. *Pharmacoeconomics* 2002;20:565-76.
- 10 Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-78.
- 11 Haverdings RFG, Eppinga M. Gebruik van protonpompremmers bij maagklachten. *Pharma Selecta* 2000;16:88-91.
- 12 Janknegt R. Permanente nascholing voor huisartsen. Is er bezwaar om zuurremmers (H2-blokkeerders, protonpompremmer) op een 'zo nodig'-basis te gebruiken? *Vademecum* 2000;18:3-5.
- 13 Tytgat GN. Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl 1:S29-33.
- 14 Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
- 15 Wiklund I, Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:19-27.
- 16 Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-54.
- 17 Romero Y, Cameron AJ, Locke 3rd GR, Schaid DJ, Slezak JM, Branch CD, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449-56.
- 18 Giard RW, Coebergh JW, Ouwendijk RJ. Herziening van controlebeleid bij Barrett-oesofagus noodzakelijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:150-4.
- 19 Otten MH. Intestinale infecties door maagzuursecretieremming bij refluxklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2511-4.
- 20 Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407.
- 21 Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease with oesophagitis: comparison of on demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20:267-77.
- 22 Richter J, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton PN, Breiter J, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
- 23 Mulder CJ, Dekker W, Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1101-6.
- 24 Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997;272:22438-46.
- 25 Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1079-89.
- 26 Lind T, Rydberg L, Kyleback A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.
- 27 Dammann HG, Burkhardt F. Pantoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1277-82.
- 28 Muller P, Goksu MA, Fuchs W, Scluter F, Simon B. Initial potency of lansoprazole and omeprazole tablets on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion – a placebo-controlled study in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1225-9.
- 29 Holtmann G, Bytzer P, Metz M, Loeffler V, Blum AL. A randomized, double-blind, comparative study of standard-dose rabeprazole and high-dose omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:479-85.
- 30 Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
- 31 Faaij RA, Gerven JM van, Jolivet-Landreau I, Masclee AA, Vendrig EM, Schoemaker RC, et al. Onset of action during on-demand treatment with maalox suspension or low-dose ranitidine for heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1605-10.
- 32 Robinson M. New-generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl 1:S43-7.

Aanvaard op 27 februari 2003

Bladvulling

Gastvrij Vlaams geneeskundig congres in Gent
Zaterdagavond begonnen met een korte algemene vergadering en een belangrijke voordracht met fraaie lichtbeelden over Gheel, door Drs. MEEUS en GHUS, besteedden wij den Zondag aan het andere congreswerk en vereenigden ons 's avonds aan een vroolijken disch in een nauwe pijpenla. Geen keur van glaswerk, geen overdaad van kellners, maar een voortreffelijk, onverbeterlijk maal, dat den fabelachtigen prijs van drie franken kostte; geen andere muziek aan tafel dan de gulle lach, geen andere bloemen dan de gemeente feestvreugde en de oprechte hartelijkheid der gasten.

Dof keken wij den volgenden morgen in den dikken mist,

toen wij den allervroegsten trein naar Holland bestegen. Nog doffer keken wij in Rozendaal, toen de conducteur ons doodleuk vertelde, dat wij op geen aansluiting hadden te rekenen en een paar uren in deze schoone grensstad mochten doorbrennen; niet minder dof blikten wij in haar bochtige straatjes, en slechts een straal van intelligentie verlichtte onze trekken, toen wij met groote letters boven een koffiehuis geschilderd zagen: men wordt gewaarschuwd voor alle treinen. Die waarschuwing kon ons niet meer baten.

(Particuliere Correspondentie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903; 47II:893-4.)