

²⁹ Meuleman EJH. Ervaringen met een vacuümapparaat bij de behandeling van erectiestoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:412-6.

³⁰ Leliefeld HHJ, Peulen GJA. Cavernoveneuze lekkage, een chirurgisch behandelbare oorzaak van impotentia erigendi. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:1265-7.

³¹ Tuyn EA, Meuleman EJH, Sabbe BGC, Bierkens PB. Ervaringen van patiënten met de hydraulische erectieprothese. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:518-22.

Aanvaard op 29 september 1998

Endoscopische behandeling van de Barrett-oesofagus

p.hinnen, j.dees, f.w.m.de rooij, r.van hillegersberg, h.w.tilanus, j.h.p.wilson en p.d.siersema

Bij de Barrett-oesofagus is er sprake van een verworven aandoening waarbij metaplastisch cilinderepitheel (Barrett-epitheel) ontstaat als reactie op gastro-oesofageale reflux. In de loop van de tijd kunnen in Barrett-epitheel dysplastische veranderingen ontstaan, die volgens de sequentie laaggradige dysplasie-hooggradige dysplasie-intramucosaal carcinoom kunnen leiden tot de vorming van een invasief adenocarcinoom.¹ Het risico op het ontstaan van een adenocarcinoom in de oesofagus is 30 tot 125 maal verhoogd bij patiënten met een Barrett-oesofagus in vergelijking met de normale bevolking.²⁻⁴ De incidentie van het adenocarcinoom van de oesofagus is de laatste 20 jaar sterk toegenomen.^{3, 5} De oorzaak hiervan is niet duidelijk, maar een samenhang met Barrett-oesofagus lijkt waarschijnlijk, aangezien ook de incidentie hiervan in het laatste decennium is toegenomen.⁶

Een consensus over het beleid na het vaststellen van hooggradige dysplasie in Barrett-epitheel is er niet.^{7, 8} Vaak wordt besloten een oesofagusresectie te verrichten. Dit wordt gerechtvaardigd door retrospectieve onderzoeken waarin is vastgesteld dat bij hooggradige dysplasie de kans op het eveneens aanwezig zijn van een occult adenocarcinoom ongeveer 50% is.⁹ Dit betekent echter dat de andere 50% van de patiënten een profylactische operatie ondergaat met een substantiële morbiditeit en sterfte.^{10, 11}

Er zijn tot op heden geen klinische of laboratoriumgraadmeters gevonden die met een grote mate van zekerheid kunnen voorspellen bij welke patiënten maligne degeneratie van het Barrett-epitheel zal optreden. Het periodiek verrichten van endoscopisch onderzoek, waarbij uitgebreide weefselbiopsies worden genomen, is momenteel de meest gebruikte methode om patiënten met een Barrett-oesofagus te controleren. Toch staat de effectiviteit van dergelijke programma's vanwege een aantal redenen ter discussie.^{12, 13} Ten eerste blijkt de his-

samenvatting

– Het doel van de behandeling van Barrett-epitheel in de distale oesofagus is het verminderen of zelfs wegnemen van het verhoogde risico op maligne ontaarding hierin.

– Dit kan men bereiken door het al dan niet dysplastische Barrett-epitheel te verwijderen en te laten vervangen door normaal plaveiselepitheel.

– Medicamenteuze therapie of chirurgische antirefluxbehandeling van Barrett-epitheel beïnvloedt de lengte van het Barrett-epitheel en het ontstaan van maligniteit hierin nagenoeg niet.

– Met verschillende vormen van endoscopische ablatieve therapie (lasercoagulatie, multipolaire elektrocoagulatie, fotodynamische therapie en argonplasmacoagulatie), in combinatie met antirefluxbehandeling, is verwijdering van Barrett-epitheel met regeneratie van plaveiselepitheel mogelijk.

– Echter, er kunnen eilandjes Barrett-epitheel onder het geregenereerde plaveiselepitheel gevonden worden en ook bestaat de mogelijkheid van maligne potentie van achtergebleven pluripotente stamcellen in de oesofagus.

– Toekomstige onderzoeken zullen inzicht moeten geven in de resultaten op lange termijn, de kosten, de bijwerkingen van de verschillende therapieën en de kwaliteit van leven van patiënten tijdens en na behandeling van de Barrett-oesofagus.

tologische gradering van de ernst van de dysplasie in Barrett-epitheel onderhevig aan intra- en interwaarnemersvariatie.¹⁴ Ten tweede is het vrijwel onmogelijk om bij endoscopisch onderzoek dysplastisch weefsel te onderscheiden van niet-dysplastisch Barrett-epitheel en blijken dysplastische haardjes van verschillende ernst multifocaal in Barrett-epitheel voor te komen.¹⁵ Tenslotte overlijden mensen met hooggradige dysplasie of een adenocarcinoom in de Barrett-oesofagus soms aan de gevolgen van een andere aandoening.⁴

Men heeft geprobeerd om met medicamenteuze therapie, waaronder protonpompremmers, of met chirurgische antirefluxbehandeling het Barrett-epitheel te laten verdwijnen. Er is echter geen onderzoek gepubliceerd dat aantoonde dat deze vormen van behandeling de lengte van het Barrett-epitheel of het ontstaan van maligniteit hierin verminderen of voorkómen.¹⁶ Aangezien Barrett-epitheel meestal een kort slijmvliessegment betreft, dat bovendien relatief eenvoudig en veilig endoscopisch te bereiken is, onderzoekt men momenteel de toepasbaarheid van endoscopische lasercoagulatie, multipolaire elektrocoagulatie, fotodynamische therapie en

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten (Inwendige Geneeskunde II): mw.P.Hinnen, arts-onderzoeker; J.Dees en dr.P.D.Siersema, gastroenterologen; dr.F.W.M.de Rooij, biochemicus; prof.J.H.P.Wilson, internist.

Afd. Heelkunde: dr.R.van Hillegersberg, assistent-geneeskundige; prof.dr.H.W.Tilanus, chirurg.

Correspondentieadres: dr.P.D.Siersema.

argonplasma-coagulatie om Barrett-epitheel te verwijderen. Hierbij wordt tevens een antirefluxbehandeling, hetzij medicamenteus, hetzij chirurgisch, toegepast om het opnieuw ontstaan van cilinderepitheel te voorkomen en regeneratie van plaveiselepitheel te bevorderen.

In het navolgende bespreken wij de verschillende vormen van ablatieve therapie van Barrett-epitheel.

Lasercoagulatie

Het principe van de behandeling met laser (een acroniem voor 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation') is dat energie via monochromatisch (aanwezigheid van slechts één golflengte), coherent (het met elkaar in fase trillen van lichtgolven) en parallel gebundeld licht op weefsels wordt overgedragen. Voor de interactie tussen laserenergie en weefsel is vooral de golflengte van het laserlicht van belang. Dit verklaart het verschil in effect tussen verschillende typen lasers, waarbij de argonlaser met een golflengte van 514,5 nm en de kaliumtitanylfosfaat (KTP)-laser met een golflengte van 532 nm een penetratiediepte hebben van ongeveer 1 mm, terwijl de neodymium-yttrium-aluminium-granaat (Nd-YAG)-laser met een golflengte van 1064 nm een penetratiediepte heeft van 3-4 mm.

Door Berenson et al. werd argonlasercoagulatie toegepast bij 10 patiënten met Barrett-epitheel.¹⁷ Zij behandelden in totaal 40 gebieden Barrett-epitheel, variërend in diameter van 0,25-4 cm². Verwijdering van Barrett-epitheel met partiële of complete regeneratie van plaveiselepitheel trad op bij 38 van de 40 gebieden Barrett-epitheel. Anderen behandelden 4 patiënten met Barrett-epitheel om de 4-6 weken met de Nd-YAG-laser.¹⁸ Na 6 maanden werd bij geen van de patiënten een macroscopisch of microscopisch effect op het Barrett-epitheel waargenomen. Weer anderen behandelden 16 patiënten met Barrett-epitheel met de KTP-laser.¹⁹ Bij de 13 patiënten bij wie de behandeling voltooid werd, bereikte men volledige ablatie van het Barrett-epitheel en trad regeneratie van plaveiselepitheel op.

Een belangrijke voorwaarde voor regeneratie van plaveiselepitheel is de aanwezigheid van aangrenzend intact plaveiselepitheel, waardoor ingroei in een gebied, waar Barrett-epitheel verwijderd is, kan plaatsvinden.¹⁷ In het onderzoek waarin geen regeneratie van plaveiselepitheel werd gezien, werd het Barrett-epitheel ge-coaguleerd vanaf de oesofagus-maagovergang, zodat het behandelde Barrett-epitheel omgeven was door cilindere- en niet door plaveiselepitheel.¹⁸

Daarnaast lijken pluripotente stamcellen in de diepere lagen van achtergebleven metaplastisch cilinderepitheel een rol te spelen bij de regeneratie van plaveiselepitheel. Deze stamcellen zouden na ablatieve therapie differentiëren en regenereren tot plaveiselepitheel, als gelijktijdig ook de maagzuursecretie geremd wordt.¹⁷ Na behandeling met de argonlaser en de KTP-laser, die beide vooral oppervlakkige schade veroorzaken, werd plaveiselepitheel in dieper gelegen klierbuizen gevonden, terwijl dit na behandeling met de Nd-YAG-laser, die diepere schade veroorzaakt, niet het geval was.¹⁷⁻¹⁹ Als

verklaring hiervoor is gesuggereerd dat de Nd-YAG-laser, behalve het Barrett-epitheel ook de oesofageale stamcellen vernietigt, zodat daar geen regeneratie van plaveiselepitheel meer kan optreden.¹⁸

Onduidelijk is of het geregenereerde plaveiselepitheel het metaplastisch cilinderepitheel geheel vervangt of (ten dele) overgroeit. Bij een aantal patiënten werden namelijk eilandjes cilinderepitheel onder het geregenereerde plaveiselepitheel gevonden.¹⁷⁻¹⁹ Dit wordt ook wel pseudoregressie genoemd. Of dit achtergebleven cilinderepitheel eenzelfde maligne potentie heeft als het oorspronkelijke Barrett-epitheel, is op dit moment niet bekend.

Lasercoagulatie is een tijdsintensieve behandeling, aangezien bij de meeste patiënten meerdere behandelsessies nodig zijn. Het risico op complicaties bij de laserbehandeling van Barrett-epitheel is niet bekend. De belangrijkste potentiële complicaties zijn perforatie, bloeding en strictuurvorming; deze worden gevonden bij 2-10% van de palliatief met laser behandelde patiënten met een oesofaguscarcinoom.²⁰

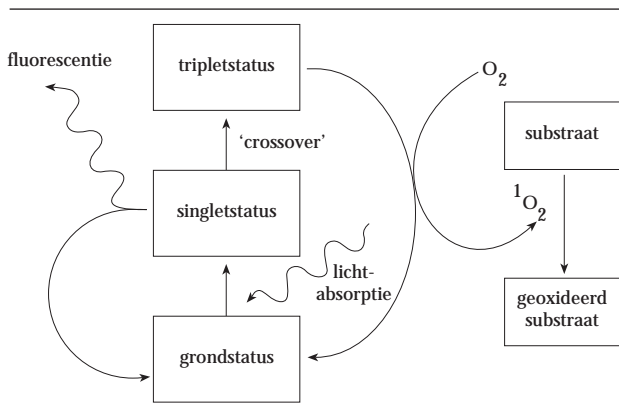
Multipolaire elektrocoagulatie

Multipolaire elektrocoagulatie is gebaseerd op het principe dat energie via een elektrische stroom op weefsels wordt overgedragen. Multipolaire elektrocoagulatie werd toegepast bij 10 patiënten met Barrett-epitheel, bij wie om de 4-6 weken een deel van het afwijkende epitheel werd ge-coaguleerd.²¹ Na 2-3 behandelingen was het Barrett-epitheel verdwenen en trad bij alle patiënten regeneratie van plaveiselepitheel op. Bij 2 patiënten werd pseudoregressie gezien. Deze gebieden werden opnieuw behandeld met multipolaire elektrocoagulatie, waarna weefselbipten geen metaplastisch cilinderepitheel onder het plaveiselepitheel meer lieten zien. Na in totaal 75 behandelingen werd na 5 (7%) behandelingen een complicatie, namelijk ulceratie, bloeding, voorbijgaande dysfagie, odyndofagie en retrosternale pijn, in de slokdarm gevonden.

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie is een experimentele therapie, die gebaseerd is op de stapeling van een fotosensitieve stof in (pre)maligne weefsels. Tijdens lokale belichting met een specifieke golflengte wordt lichtenergie geabsorbeerd door de fotosensitieve stof, waardoor deze in een hogere energetische toestand raakt (figuur).²² Deze toestand ('singletstatus') is instabiel en de stof kan de geabsorbeerde energie vervolgens op twee manieren kwijtraken om weer snel terug te keren in haar meest stabiele toestand. Enerzijds kan de geabsorbeerde energie afgegeven worden als zichtbaar licht (fluorescentie). Anderzijds kan via een iets stabielere toestand ('tripletstatus') de energie overgedragen worden aan zuurstof, waardoor zuurstofradicalen ontstaan. Deze radicalen hebben een beschadigend effect op het (pre)maligne weefsel.

Nadat aan de patiënt de fotosensitieve stof is toegevoerd, worden de weefsels door middel van laserfibers belicht. De golflengte van het licht wordt gekozen op ba-



Schematische weergave van het effect van fotodynamische therapie. Aan de patiënt wordt een fotosensitieve stof toegediend die onder meer terecht komt in (pre)maligne weefsels. Lokale belichting met een specifieke golflengte leidt tot absorptie van lichtenergie, waardoor de fotosensitieve stof van haar stabiele grondstatus overgaat in een hogere energetische toestand ('singletstatus'). Deze toestand is instabiel. Als de stof terugvalt in de grondtoestand, komt de geabsorbeerde energie als fluorescentie vrij. De stof kan ook overgaan in de 'tripletstatus' en vandaaruit terugvallen; de energie die dan vrijkomt, kan zuurstof doen overgaan in een actieve radicaal ($^1\text{O}_2$). De zuurstofradicalen oxideren het (pre)maligne weefsel, waardoor dit beschadigd raakt.

sis van de absorptiemogelijkheden van de fotosensitieve stof.²²

Voor de klinische toepassing van fotodynamische therapie zijn tal van fotosensitieve stoffen beschikbaar, die alle een eigen tumorselectiviteit en bijwerkingen hebben.²³ De meest gebruikte stoffen zijn porfyrienen en porfyrienderivaten. Porfimeer is tot nu toe de klinisch meest toegepaste fotosensitieve stof en sinds twee jaar geregistreerd in Nederland. Porfimeer heeft als nadeel dat langdurige huidfotosensitiviteit tot 8 weken na toediening ontstaat en er kunnen na belichting in de oesofagus diepe defecten ontstaan, die tot stricturen leiden. De stof kan alleen intraveneus worden toegediend. In klinische onderzoeken is porfimeer gebruikt om Barrett-epitheel en oppervlakkige oesofaguscarcinomen te behandelen.²⁴⁻²⁷ In het grootste en recentste onderzoek werden door Overholt en Panjehpour 36 patiënten met dysplastisch Barrett-epitheel behandeld.²⁷ Van hen hadden 14 tevens een klein, oppervlakkig carcinoom. Bij 29 (80%) patiënten verdwenen de dysplastische en (of) maligne afwijkingen en was na de behandeling niet-dysplastisch Barrett-epitheel en (of) plaveiselepitheel aanwezig. Bij 4 patiënten met hooggradige dysplasie en bij 1 patiënt met een oppervlakkig carcinoom werd na de behandeling nog laaggradige dysplasie in Barrett-epitheel gevonden. Bij 2 patiënten was er geen effect van de behandeling met fotodynamische therapie. De meeste patiënten werden slechts 1 maal met de therapie behandeld en dat gold ook voor de patiënten bij wie het dysplastische en (of) maligne weefsel niet volledig verwijderd was. Bij 2 patiënten werd pseudoregressie gezien.

Er traden geen recidieven op tijdens de follow-up (6-62 maanden). Als belangrijkste complicatie trad, behalve langdurige fotosensitiviteit van de huid bij alle patiënten, strictuurvorming van de oesofagus op bij 21 (58%) patiënten. Deze kon met endoscopische dilataties verholpen worden.

Een veelbelovende stof voor fotodynamische therapie lijkt aminolevulinezuur (ALA), een voorloper van de fotosensitieve stof protoporphyrine IX (PPIX). Na toediening van ALA leidt een afwijkende verhouding tussen de enzymactiviteiten van de haemsynthese tot een selectieve stapeling van PPIX in (pre)maligne weefsels, zoals Barrett-epitheel en het adenocarcinoom van de oesofagus.²⁸ Het voordeel van ALA is dat de fotosensitiviteit gedurende niet meer dan 48 h aanwezig is, de stof zich voornamelijk oppervlakkig in de mucosa stapelt en bovendien oraal gegeven kan worden.

Barr et al. behandelden 5 patiënten met hooggradige dysplasie in Barrett-epitheel met fotodynamische therapie en gebruikten daarbij ALA.²⁹ Fluorescentiemicroscopisch onderzoek van bipten liet een voorkeursstapeling van porfyrienen in (dysplastisch) Barrett-epitheel zien en minder in het onderliggende en omringende stroma. Bij alle patiënten werd in één behandeling het dysplastische en het niet-dysplastische Barrett-epitheel verwijderd en trad regeneratie van plaveiselepitheel op. Bij 2 patiënten werd pseudoregressie gezien. In de periode van follow-up (26-44 maanden) werden geen recidieven of complicaties gezien, met name geen strictuurvorming van de oesofagus.

argonplasmacoagulatie

Argonplasmacoagulatie is gebaseerd op het principe dat energie via geïoniseerd argongas op weefsels wordt overgedragen. Dumoulin et al. behandelden bij 2 patiënten een gebied niet-dysplastisch Barrett-epitheel van respectievelijk 8 en 10 cm lengte met argonplasmacoagulatie.³⁰ De patiënten ondergingen maandelijks een behandeling waarbij iedere keer, vanaf de proximale overgang plaveiselepitheel naar Barrett-epitheel, 1 cm Barrett-epitheel werd verwijderd. Na 6 maanden behandeling (dat wil zeggen na respectievelijk 5 en 7 coagulatiebehandelingen) was het Barrett-epitheel met 5 en 6 cm in lengte afgenomen en het betreffende stuk vervangen door plaveiselepitheel. Er werden geen complicaties waargenomen.

beschouwing

Het belangrijkste doel van de lokale behandeling van Barrett-epitheel is om het verhoogde risico op maligne ontaarding hierin te verminderen of zelfs weg te nemen. Dit doel lijkt het beste bereikt te kunnen worden als men het al dan niet dysplastische Barrett-epitheel kan verwijderen en vervangen door normaal plaveiselepitheel. Met alle beschreven ablatieve therapieën lijkt verwijdering van Barrett-epitheel mogelijk. Voordat deze behandelingen echter op grote schaal toegepast gaan worden, verdient een aantal aspecten nadere bestudering.

Bij een aantal patiënten worden na ablatie van het Barrett-epitheel onder het geregenereerde plaveisel-

epitheel eilandjes Barrett-epitheel gevonden (pseudoregressie). Theoretisch kan men veronderstellen dat dit cilinderepitheel door het overliggende plaveiselepitheel beschermd wordt tegen de schadelijke effecten van het refluxvocht. Om dit echter zeker te weten zullen langdurige endoscopische en histologische follow-uponderzoeken bij een grote groep behandelde patiënten nodig zijn om een (eventueel) verhoogd risico op maligne ont-aarding in deze eilandjes cilinderepitheel vast te stellen.

Een ander probleem is dat regeneratie van plaveisel-epitheel gedeeltelijk vanuit achtergebleven klierbuizen in het Barrett-epitheel lijkt te ontstaan. Met de verschillende vormen van ablatieve therapie wordt het oppervlakkige Barrett-epitheel verwijderd, terwijl de dieper gelegen pluripotente stamcellen achterblijven. De behandeling verandert dus het fenotype van de stamcellen, maar het is niet bekend of ook het genotype van deze cellen veranderd is. Het is namelijk niet uitgesloten dat de genetische veranderingen die in Barrett-epitheel gevonden kunnen worden, zoals afwijkingen in het p53-eiwit of deleties en structurele veranderingen van chromosomen, in deze stamcellen nog aanwezig zijn.^{31 32} Theoretisch zou dit kunnen betekenen dat een verhoogd risico op het ontstaan van een adenocarcinoom slechts veranderd is in een verhoogd risico op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus.

Men moet zich realiseren dat de ideaalste fotosensitieve stof voor fotodynamische therapie, namelijk een stof met een grote selectiviteit voor (pre)maligne weefsels en geen bijwerkingen, nog niet gevonden is. Porfimeer is effectief, maar leidt tot langdurige fotosensitiviteit en tot diepe ulceraties, waardoor stricturen in de oesofagus kunnen ontstaan. ALA heeft deze nadelen niet, maar heeft slechts een oppervlakkig effect, beperkt tot de mucosa. Dit is geen probleem bij patiënten met afwezige of laaggradige dysplasie in Barrett-epitheel, maar kan een nadeel zijn bij patiënten bij wie hooggradige dysplasie niet een voorloper is van een carcinoom, maar samen voorkomt met een intramucosaal of invasief carcinoom in de oesofagus. In deze gevallen is een krachtiger fotosensitieve stof nodig, die ook effectief is in de diepere lagen van de oesofagus.

Aan welke vorm van ablatieve therapie uiteindelijk de voorkeur zal worden gegeven bij de behandeling van de Barrett-oesofagus, is op dit moment niet bekend. Behandelingen die gebaseerd zijn op de thermische verwijdering van Barrett-epitheel (lasercoagulatie, multipolaire elektrocoagulatie en argonplasma-coagulatie) hebben als nadeel dat er meer van nodig zijn. Een voordeel van een niet-thermische behandeling als fotodynamische therapie is dat grotere gebieden Barrett-epitheel in één keer behandeld kunnen worden. Fotodynamische therapie en lasercoagulatie zijn dure behandelingen, terwijl multipolaire elektrocoagulatie en argonplasma-coagulatie relatief goedkoper zijn.

Toekomstig onderzoek zal in ieder geval antwoord moeten geven op vragen over de resultaten op langere termijn, de kosten, de bijwerkingen van de verschillende therapieën en de kwaliteit van leven van patiënten tijdens en na de behandeling van de Barrett-oesofagus.

abstract

Endoscopic treatment of the Barrett oesophagus

– The purpose of the treatment of Barrett epithelium in the distal oesophagus is to reduce or even eliminate the increased risk of malignant degeneration in it.

– This can be achieved by removing the Barrett epithelium, whether or not dysplastic, and to have it replaced by normal squamous epithelium.

– Drug treatment or surgical antireflux treatment of Barrett epithelium has hardly any effect on the length of the Barrett epithelium or on the occurrence of malignancy.

– Various forms of endoscopic ablative therapy (laser coagulation, multipolar electrocoagulation, photodynamic therapy and argon plasma coagulation), in combination with antireflux treatment enable removal of the Barrett epithelium with regeneration of squamous epithelium.

– However, islets of Barrett epithelium may be found beneath the regenerated squamous epithelium and there is also the possibility of malignant potential of pluripotent stem cells left behind in the oesophagus.

– Future studies will have to afford insight into long-term results, the costs, the side effects of the various methods of treatment and the quality of life of patients during and after treatment of the Barrett oesophagus.

Literatuur

- 1 Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 1991;32:1441-6.
- 2 Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927-33.
- 3 Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
- 4 Burgh A van der, Dees J, Hop WC, Blankenstein M van. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
- 5 Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni jr JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
- 6 Prach AT, MacDonald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or epidemiology? [letter]. *Lancet* 1997;350:933.
- 7 Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50.
- 8 Cameron AJ. Barrett's esophagus: does the incidence of adenocarcinoma matter? *Am J Gastroenterol* 1997;92:193-4.
- 9 Wright TA. High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1997;84:760-6.
- 10 Rusch VW, Levine DS, Haggitt R, Reid BJ. The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. A multidisciplinary problem. *Cancer* 1994;74:1225-9.
- 11 Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996;224:66-71.
- 12 Siersema PD, Dees J, Tilanus HW, Kok TC, Hordijk ML, Blankenstein M van. Early detection and treatment of oesophageal and gastric cancer. The Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Neth J Med* 1995;47:76-86.
- 13 Richter JE. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: another viewpoint. *Am J Gastroenterol* 1993;88:630-2.
- 14 Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982-93.
- 15 Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:586-91.
- 16 Sampliner RE. New treatments for Barrett's esophagus. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:68-74.

- ¹⁷ Berenson MM, Johnson TD, Markowitz NR, Buchi KN, Samowitz WS. Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993;104:1686-91.
- ¹⁸ Luman W, Lessels AM, Palmer KR. Failure of Nd-YAG photo-coagulation therapy as treatment for Barrett's oesophagus – a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:627-30.
- ¹⁹ Barham CP, Jones RL, Biddlestone LR, Hardwick RH, Shepherd NA, Barr H. Photothermal laser ablation of Barrett's oesophagus: endoscopic and histological evidence of squamous re-epithelialisation. *Gut* 1997;41:281-4.
- ²⁰ Siersema P, Dees J, Blankenstein van M. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer [review]. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(Suppl 225):75-84.
- ²¹ Sampliner RE, Fennerty B, Garewal HS. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results. *Gastrointest Endosc* 1996;44:523-5.
- ²² Hillegersberg R van, Kort WJ, Wilson JH. Current status of photodynamic therapy in oncology. *Drugs* 1994;48:510-7.
- ²³ Ash DV, Brown SB. New drugs and future developments in photodynamic therapy. *Eur J Cancer* 1993;29A:1781-3.
- ²⁴ Overholt B, Panjehpour M, Teftellar E, Rose M. Photodynamic therapy for treatment of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1993;39:73-6.
- ²⁵ Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy in Barrett's esophagus: reduction of specialized mucosa, ablation of dysplasia, and treatment of superficial esophageal cancer. *Semin Surg Oncol* 1995;11:372-6.
- ²⁶ Laukka MA, Wang KK. Initial results using low-dose photodynamic therapy in the treatment of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1995;42:59-63.
- ²⁷ Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1719-23.
- ²⁸ Hinnen P, Rooij FW de, Velthuysen ML van, Edixhoven A, Hillegersberg R van, Tilanus HW, et al. Biochemical basis of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation: a study in patients with (pre)malignant lesions of the esophagus. *Br J Cancer* 1998;78:679-82.
- ²⁹ Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996;348:584-5.
- ³⁰ Dumoulin FL, Terjung B, Neubrand M, Scheurlen C, Fischer HP, Sauerbruch T. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy* 1997;29:751-3.
- ³¹ Krishnadath KK. From Barrett's esophagus to adenocarcinoma and metastasis [proefschrift]. Erasmus Universiteit Rotterdam, 1997.
- ³² Menke-Pluyers MB. Neoplastic progression in Barrett's oesophagus [proefschrift]. Erasmus Universiteit Rotterdam, 1996.

Aanvaard op 4 februari 1998

Voor de praktijk

Dwalingen in de methodologie. X. Het toetsen van diagnostiek

p.m.m.bossuyt, j.g.lijmer en b.w.mol

Nu de geneeskunde is aanbeld in een tijdperk van renschap en verantwoording, ontsnappen ook het laboratoriumonderzoek en het beeldvormend onderzoek niet langer aan een kritische blik. Hardop wordt het vermoeden uitgesproken dat laboratoriumbepalingen te vroeg in hun ontwikkeling in de praktijk belanden, ondoelmatig worden aangevraagd en soms foutief worden geïnterpreteerd, zodat ze ongewenste gevolgen kunnen hebben voor de zorg voor de betrokken patiënten. Fout-positieve en fout-negatieve bevindingen en nodeloze medicalisering door overdiagnostiek dragen niet bepaald bij tot een betere gezondheid.¹ Gepast gebruik van laboratoriumonderzoek en van beeldvormend onderzoek verdient de aandacht, zowel vanuit het perspectief van de kwaliteit als vanuit dat van de kosten van de zorg. Begrijpelijkerwijze groeit het inzicht dat men ook van dit soort medische tests een wetenschappelijke basis ('evidence base') mag verlangen: empirische demonstraties van effectiviteit.

Hoe kunnen wij, daartoe uitgedaagd, de waarde van tests aantonen? In antwoorden op die vraag doken tot nu toe steeds de termen 'sensitiviteit' en 'specificiteit'

samenvatting

– In het tijdperk van 'evidence-based' geneeskunde worden ook van diagnostische tests in toenemende mate empirische bewijzen van effectiviteit verlangd.

– In de evaluatie van aanvullend onderzoek stonden tot nu toe de begrippen 'sensitiviteit' en 'specificiteit' centraal. Aan deze benadering kleven echter een aantal onvolkomenheden als het gaat om de echte waarde voor de patiënt.

– Er is een trend waarneembaar naar meer vergelijkend onderzoek van combinaties van tests en naar beleid gebaseerd op de uitslagen van die tests, soms met gerandomiseerde toewijzing.

– De indirecte relatie tussen testuitslagen en gezondheidsuitkomsten roept echter aparte problemen op bij dit type onderzoek.

op: wie een test wil evalueren, moet vragen naar de sensitiviteit en de specificiteit. Het is dan ook niet verwonderlijk dat die termen voortdurend opduiken in het vorig jaar verschenen *Diagnostisch Kompas*.²

sensitiviteit en specificiteit: zaligmakend?

Gouden standaard. De gebruikelijke manier om sensitiviteit en specificiteit te bepalen bestaat uit het onderwerpen van een groep patiënten aan de te evalueren test en tevens aan een tweede vorm van onderzoek, vaak 'de gouden standaard' genoemd. Deze vergelijking moet een antwoord opleveren op de vraag of alle door de test

Academisch Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.

Prof.dr.P.M.M.Bossuyt, klinisch epidemioloog; J.G.Lijmer en B.W. Mol, artsen-epidemiologen.

Correspondentieadres: prof.dr.P.M.M.Bossuyt.