

University of Groningen

## Zuurbranden (pyrosis, refluxklachten)

Numans, M. E.; van den Broek, Nicoline; de Jongh, Tjeerd O H

*Published in:*  
Therapie van alledaagse klachten

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Numans, M. E., van den Broek, N., & de Jongh, T. O. H. (2018). Zuurbranden (pyrosis, refluxklachten). In T. O. H. D. Jong, & H. D. Vries (editors), *Therapie van alledaagse klachten* (blz. 283-289). Bohn, Stafleu, Van Loghum.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Zuurbranden (pyrosis, refluxklachten)

*M.E. Numans, N.T. van den Broek en T.O.H. de Jongh*

## Samenvatting beleid

Bij klachten in de bovenbuik waar zuurbranden (ook wel pyrosis of refluxklachten genoemd) op de voorgrond staat, gelden grotendeels dezelfde aanbevelingen als die in ►H. 25 zijn beschreven: sluit eerst alarmsymptomen en andere verklaringen voor de klachten uit. Sluit met niet-medicamenteuze maatregelen aan bij de klachten, voedingsgewoonten en leefwijze van de patiënt. Erg effectief zijn die maatregelen meestal niet. Begin conform het step-up-beleid met de minst ingrijpende medicatie. Dat betekent antacida, H<sub>2</sub>-receptorantagonisten of protonpompremmers (PPI), in die volgorde. Dit is mede afhankelijk van de medicatie die patiënt zelf al heeft gebruikt en van de ernst van de klachten. Protonpompremmers zijn bij alle vormen van refluxklachten en refluxziekte het effectiefst, maar schrijf PPI alleen voor na zo goed mogelijke diagnostiek en op goede indicatie en voorkom onterecht chronisch gebruik. Bij refractaire refluxklachten die niet reageren op zuurremming, komt aanvullende diagnostiek in beeld, die gastroscopie en/of verwijzing inhoudt. Adviseer de patiënt om de informatie na te lezen op ►[www.thuisarts.nl/maagklachten](http://www.thuisarts.nl/maagklachten).

## 30.1 Van klacht naar diagnose – 284

## 30.2 Schema met therapeutische mogelijkheden bij zuurbranden – 285

## 30.3 Toelichting op het schema – 286

### 30.3.1 Niet-medicamenteuze therapie – 286

### 30.3.2 Medicamenteuze therapie – 286

## Literatuur – 289

### 30.1 Van klacht naar diagnose

Bij klachten in de bovenbuik is het zinvol te proberen klachten die uit de oesofagus komen (refluxklachten) te onderscheiden van eveneens zuurgerelateerde klachten met een oorzaak in maag of duodenum, zoals erosieve gastritis en een ulcus duodeni, die niet met zuurbranden gepaard hoeven te gaan. In dit hoofdstuk staat zuurbranden op de voorgrond en worden vooral refluxklachten besproken.

Zuurbranden (pyrosis, in het Angelsaksische taalgebied *heartburn* genoemd) is een branderig gevoel in slokdarm en/of keel, optredend bij gastro-oesofageale reflux, dat wil zeggen: het terugstromen van maagzuur en zure maaginhoud naar de slokdarm. Zuurbranden komt frequent voor. Ongeveer 7 % van alle mensen die de huisarts bezoeken, zegt er de afgelopen 2 weken last van gehad te hebben [1].

Meestal zijn bij zuurbranden predisponerende factoren aanwezig zoals overgewicht, vertraagde peristaltiek en obstipatie, zwangerschap, zwaar tafelen, flink sporten, bukkend werk of het gebruik van specifieke (voedings)middelen zoals pepermunt, drop, koffie en alcohol. De klacht zuurbranden wordt dankzij de zwaartekracht bevorderd door een liggende houding.

Doorgaans hebben de klachten, ook zonder behandeling een goedaardig beloop. Ze zijn hinderlijk maar niet bedreigend. Bij enkele procenten van de patiënten met zuurbranden blijken de klachten uiteindelijk te berusten op een maligniteit, op Barrett-oesofagitis, op verhoogde buikdruk door een maligniteit elders of op ascites (zie ook ►kader Alarmsignalen).

Er moet bij de klacht zuurbranden op basis van anamnese, de reactie op symptomatische behandeling en verloop in de tijd onderscheid gemaakt worden tussen:

- incidentele aanvallen van zuurbranden ten gevolge van specifieke omstandigheden zoals verhoogde buikdruk of verhoogde zuurproductie;
- hernia diaphragmatica, waarbij de overgang tussen maag en slokdarm door het diafragma naar boven schuift en de onderste slokdarmsfincter (*lower esophageal sphincter*, LES) disfunctioneert;
- gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ, GORD, GERD), waarbij de klachten per definitie chronisch en/of recidiverend van karakter zijn en waarbij meerdere pathofysiologische mechanismen een rol spelen; het gaat dan om overmatige zuurproductie, versterkte reflux, veranderde pijnperceptie in het onderste deel van de slokdarm, verstoorde slokdarm- en maag-darmmotoriek en/of obstructie;
- refluxoesofagitis is de vorm van refluxziekte waarbij oesofagusgastroscopie slijmvliesbeschadigingen van de oesofagus uitwijst door het inwerken van maagzuur.

De refluxklachten die niet reageren op zuurremming, de zogenoemde refractaire refluxklachten, kunnen berusten op gallige reflux of zijn functioneel en dus onverklaard. Deze klachten zijn aanleiding tot nadere diagnostiek (gastroscopie, pH-meting en/of motiliteitsonderzoek) en kunnen vervolgens al dan niet gericht worden behandeld.

Bij jonge mensen met refluxklachten komen, na verwijzing, eventueel geavanceerde endoscopische behandelingen of refluxchirurgie in aanmerking omdat chronisch gebruik van krachtige zuurremmers moet worden vermeden.

Zuurbranden gaat vaak samen met oprispen (regurgitatie) en met klachten van opboeren. Zeker bij eerste presentatie is er overlap tussen zuurbranden en dyspeptische maagklachten. Hoewel de internationale literatuur pleit voor een helder onderscheid tussen maagklachten

## 30.2 · Schema met therapeutische mogelijkheden bij zuurbranden

**Tabel 30.1** Therapeutische mogelijkheden bij zuurbranden

interventie	opmerkingen	winst	bewijs
<b>1. Sterke aanbeveling</b>			
antacida/algeldraat		gemiddeld	goed
H <sub>2</sub> -receptorantagonisten		groot	goed
protonpompremmers	cave: bijwerkingen bij gebruik op lange termijn	groot	goed
vermijden van klachtengenevende voedingsmiddelen		gemiddeld	expertpanel
<b>2. Matige/zwakke aanbeveling</b>			
gewichtsvermindering 10 %		klein	laag
slaaphouding aanpassen (hoofdeinde op klossen)	indien 's nachts klachten	klein	laag
mucosaprotectivum (sucralfaat)	mogelijke bijwerkingen	klein	laag
<b>3. Negatieve aanbeveling</b>			
prokinetica	gevaarlijke bijwerkingen	negatief	laag
<b>4. Geen aanbeveling mogelijk</b>			
stoppen met roken		klein	expertpanel
aanpassen voeding	minder vet, koffie, kruiden enz.	geen	laag
erytromycine	experimenteel	onduidelijk	geen

en reflux omdat de pathofysiologische verklarende mechanismen verschillen, is dat onderscheid in de praktijk vaak moeilijk te maken en zijn de eerste behandelstappen van beide klachtenclusters dan ook overeenkomstig [2, 3].

#### Alarmsignalen [2]

- dysfagie: slikklachten of passagestoornissen door obstructie
- haematemesis of melaena: duidend op slijmvliesbeschadiging
- aanwezigheid maagbandje of slokdarmoperatie in de voorgeschiedenis
- acute, zeer heftige bovenbuikpijn: maagperforatie

De therapie die we in dit hoofdstuk bespreken, is gericht op de behandeling van zuurgerelateerde klachten die hun oorsprong hebben in de oesofagus. Aan niet primair zuurgerelateerde klachten (maagklachten, al dan niet functionele dyspepsie) is ►H. 25 gewijd.

## 30.2 Schema met therapeutische mogelijkheden bij zuurbranden

Zie **tab. 30.1**.

### 30.3 Toelichting op het schema

---

Volgens het Farmacotherapeutisch kompas is het behandelplan geïndiceerd zoals weergegeven in kader Behandelplan eerste episode maagklachten [4] (zie [fig. 30.1](#)).

#### 30.3.1 Niet-medicamenteuze therapie

---

##### Voeding

Er zijn voedingsmiddelen die de LES (onderste slokdarmsfincter) 'open' zetten zoals peper-munt, koffie, chocolade, vet en alcohol. Indien iemand klachten heeft, is het zinvol tijdelijk die voedingsmiddelen weg te laten om te controleren of de klachten verminderen.

Ook roken, koolzuurhoudende drank en sterk gekruide gerechten zijn geassocieerd met refluxklachten. Onduidelijk is of eliminatie van deze factoren effect heeft op de klachten. Er is voornamelijk observationeel onderzoek naar verricht [2] en hierbij kon geen effect worden aangetoond van dieetaanpassing [5]. Afvallen verhoogt de pH in de oesofagus en zou het zuurbranden mogelijk verminderen [5]. Belangrijk is aan te sluiten bij de voedselintoleranties en leefstijlfactoren van de individuele patiënt.

##### Slaaphouding

Slaaphouding aanpassen (hoofdeinde op klossen) verhoogt de pH in de oesofagus en vermindert nachtelijk zuurbranden bij case-controlstudies [5]. Psychische factoren vormen geen direct oorzakelijke factor bij het ontstaan van maagklachten, maar spelen wel een rol bij de beleving van de klachten.

#### 30.3.2 Medicamenteuze therapie

---

Er zijn twee soorten medicatie die bij zuurbranden en refluxklachten worden ingezet: zuurremmers en refluxremmers.

##### Zuurremmers

De meest gebruikte medicijnen zijn antacida, histamine-2-receptorantagonisten (H2RA) en protonpompremmers (PPI) (zie ook ►kader Step-up-behandeling [2, 6, 7]).

Alle middelen die het maagzuur neutraliseren of de maagzuurproductie reduceren, zijn bij zuurbranden en refluxklachten effectief [8]. Naarmate de klachten ernstiger zijn of langer duren, is de kans groter dat er slijmvliesbeschadiging ontstaat. Als er geen twijfel is over de etiologie van de klachten, pleit vergelijkend onderzoek voor de inzet in een vroeg stadium van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten en protonpompremmers. Het verschil in effectiviteit tussen beide is met name gering als de kans op erosieve afwijkingen, oesofagitis, bij de betreffende patiënt klein is. In de groep patiënten met zuurbranden die empirisch wordt behandeld, dus zonder voorafgaande aanvullende diagnostiek, is de proportie patiënten met erosieve afwijkingen per definitie niet bekend. Rokers, mannen, ouder dan 50 jaar en hardnekkig recidiverende klachten zijn kenmerken die passen bij erosieve afwijkingen. Dit is de groep die het beste behandeld kan worden met PPI's, maar juist bij deze groep moet niet chronisch worden behandeld zonder aanvullende diagnostiek [9, 10].

## 30.3 · Toelichting op het schema

- 1 Bespreek niet-medicamenteus beleid**
  - verandering voedingspatroon
  - slaaphouding met hoofdeinde omhoog
  - geen gebruik NSAID's
  - stoppen met roken
  - verminderen van overgewicht
  
- 2 Start afhankelijk van voortraject met antacidum of sucralfaaf**
  - antacidum: algeldraat/magnesiumhydroxide  
evaluatie na 2–4 weken
  - sucralfaaf  
evaluatie na 2–4 weken
  - ga naar de volgende stap bij onvoldoende effect
  
- 3 Schakel over op een H<sub>2</sub>-receptorantagonist**
  - ranitidine  
evaluatie na 2–4 weken

Bij voldoende effect de medicatie reduceren in 3 weken, eerst met halve doses, daarna om de dag, indien nodig tijdens klachten een antacidum gebruiken en niet direct teruggrijpen op H<sub>2</sub>-receptorantagonist.

*Ga naar de volgende stap bij onvoldoende effect.*
  
- 4 Schakel over op een protonpompremmer**
  - omeprazol, 1 dd 20 mg (voorkeur)
  - pantoprazol, 1 dd 40 mg (bij clopidogrelgebruik)  
evaluatie na 2–4 weken

Bij voldoende effect de medicatie reduceren in 3 weken, eerst met halve doses, daarna om de dag, indien nodig bij klachten een H<sub>2</sub>-receptorantagonist of antacidum gebruiken.

*Ga naar de volgende stap bij onvoldoende effect.*
  
- 5 Verhoog de dosering**
  - omeprazol, 2 dd 20 mg (voorkeur)
  - pantoprazol, 2 dd 40 mg (bij clopidogrelgebruik)  
evaluatie na 2–4 weken.

Bij voldoende effect de medicatie afbouwen in 3 weken, eerst met halve doses, daarna om de dag, indien nodig bij klachten een H<sub>2</sub>-receptorantagonist of antacidum gebruiken.

■ **Figuur 30.1** Behandelplan eerste episode maagklachten. Geldt ook voor refluxklachten [4]. (Bron: Farmacotherapeutisch kompas. ► [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl). Geraadpleegd juni 2017)

**De step-up-behandeling [2, 6, 7]**

Bij de zowel bij maagklachten als bij zuurbranden geadviseerde step-up-behandeling wordt, afhankelijk van het voortraject met door de patiënt zelf gebruikte over-the-counter-medicatie, geadviseerd te starten met symptoombestrijding door het voorschrijven van successievelijk antacida (in vloeibare of tabletvorm) of beperkte zuurremming met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Protonpompremmers zijn de derde behandelstap. Een step-up-behandeling is bewezen kosteneffectief en sluit aan bij het natuurlijk beloop. Driekwart van de patiënten verbetert in het eerste jaar, ongeacht de behandeling. Ongeveer twee derde van de patiënten met maagklachten en/of zuurbranden wordt klachtenvrij naar aanleiding van de eerste stappen in de behandeling van een eerste episode van dyspepsie. Het voorschrijven van een protonpompremmer (PPI) is de daarna volgende behandelstap. Voordat die wordt gezet, moet opnieuw een andere afweging worden gemaakt. Een subgroep van de patiënten met maagklachten heeft een verhoogde kans op het hebben van een *Helicobacter pylori*-infectie in de maag. Het gaat vooral om de eerste generatie mensen die zijn geïmmigreerd vanuit Afrika, Azië of de landen rond de Middellandse Zee bij wie een *H. pylori*-prevalentie van 60–90 % kan worden verwacht. Een eenmaal aangetoonde infectie met *H. pylori* moet worden behandeld met de meest actuele tripeltherapie (een combinatie van een PPI met twee antibiotica). Diagnostiek gericht op het aantonen van een actieve infectie met *H. pylori* is tijdens het gebruik van PPI's onbetrouwbaar. Het advies is bij de risicogroepen vroeg in de step-up-fase van de behandeling tot *H. pylori*-diagnostiek over te gaan en ook bij andere groepen *H. pylori*-diagnostiek te doen *voordat* PPI's worden ingezet. Als de behandeling met PPI's eenmaal is gestart, kan bij onvoldoende effect de dosering geleidelijk worden verhoogd. Toepassing van een PPI voor chronisch gebruik zonder geverifieerde indicatie wordt afgeraden. Daarom wordt geadviseerd een PPI na 3 maanden te staken of uit te sluipen. Het verminderen van de dosis moet gestructureerd worden gedaan om het verwachte reboundeffect te kunnen neutraliseren. Een PPI geneest (eventueel aangetoonde) erosieve afwijkingen in slokdarm- of maagslijmvlies.

**Antacida en alginaten**

Antacida neutraliseren het maagzuur; toevoeging van alginaten verhindert reflux van maagzuur in de slokdarm. De voorkeur gaat uit naar algeldraat in combinatie met magnesiumoxide (Antagel), dat werkt langer en sneller bij zuurbranden dan een antacidum alleen [4]. Het effect is klein maar ze hebben weinig bijwerkingen.

In een recente systematische review en meta-analyse (14 RCT's;  $n = 2.095$ ) is aangetoond dat alginaten effectiever zijn dan placebo of antacida alleen voor behandeling van GERD-symptomen (OR 4,42). [11].

**Mucosaprotectivum**

Het mucosaprotectivum, sucralfaat, is een alternatief voor de antacida. Sucralfaat heeft geen therapeutische voordelen ten opzichte van de antacida. Het heeft meer mogelijke bijwerkingen en de veiligheid bij kinderen jonger dan 14 jaar wordt niet gegarandeerd [4].

### Histamine-2-receptorantagonisten

Histamine-2-receptorantagonisten (H2RA) onderdrukken de 24-uursmaagsapsecretie met ongeveer 70 %. Ze zijn effectief zowel ten aanzien van de klachten als van de eventuele erosieve afwijkingen die ermee gepaard gaan. Ze remmen vooral de basale nachtelijke maagzuursecretie (inname voor het slapen gaan) en zijn effectiever dan antacida omdat ze langer werken. Ze werken sneller dan een protonpompremmer en zijn om die reden relatief geschikt voor gebruik naar behoefte. De H<sub>2</sub>-receptorantagonisten famotidine, ranitidine, cimetidine en nizatidine ontlopen elkaar niet in werkzaamheid en bijwerkingen. Famotidine en nizatidine zijn duurder. Door een sterkere binding aan CYP450 heeft cimetidine een groter risico op interacties en daardoor een beperktere toepasbaarheid bij hogere doseringen en/of bij ouderen. Advies is om te starten met ranitidine [4].

Recentelijk is er een grote meta-analyse gepubliceerd over 13 RCT's met het gunstige effect van H2RA's. Ze bleken effectiever dan placebo. Verschillende middelen zijn vergeleken, in volgorde van effectiviteit: famotidine 40–80 mg dd (OR 0,17–0,23), ranitidine 330–1.200 mg dd (OR 0,27–0,32), cimetidine 1.600 mg dd (OR 0,36) en nizatidine 300–600 mg dd (OR 0,58–0,61) [12].

### Protonpompremmers

Protonpompremmers leggen de maagzuurproductie grotendeels stil en zijn in alle onderzoeken bij aangetoonde refluxziekte het effectiefst. Het belangrijkste nadeel is dat ze aanleiding geven tot chronisch gebruik door het reboundeffect bij stoppogingen [13]. Chronisch gebruik heeft, zo blijkt, op lange termijn, relevante nadelen: verminderde infectieresistentie, osteoporose en ook mogelijk nierfunctiestoornissen zijn beschreven [14–18].

Een systematisch review (34 artikelen;  $n = 1.314$ ) over de behandeling van refluxklachten liet zien dat een PPI het meest effectief is, effectiever dan H2RA's of prokinetica [8].

## Refluxremmers

### Prokinetica

Prokinetica zijn effectief om de peristaltiek te bevorderen, maar het effect bij refluxklachten is nauwelijks aangetoond en de middelen hebben ongewenste bijwerkingen. Net als bij functionele dyspepsie zijn ook bij reflux prokinetica in onbruik geraakt, zowel nationaal als internationaal [4].

### Erytromycine

Erytromycine (en derivaten) worden door specialisten toegepast bij aangetoonde maagontledigingsstoornissen. Er is geen onderzoek beschikbaar naar de effectiviteit. De keuze voor deze behandeling berust op ervaring [19]. Het wetenschappelijk bewijs moet nog worden geleverd. Momenteel is er slechts één advies vanuit de specialisten op het gebied van maag-, darm- en leverziekten op basis van consensus.

## Literatuur

- 1 Linden MW van der, Westert GP, Bakker D de, et al. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL; 2004.
- 2 Numans ME, Wit NJ de, Dirven JAM, et al. NHG-standaard Maagklachten. Tweede herziening. Utrecht: NHG, 2013. ► [www.nhg.org/NHG-standaarden](http://www.nhg.org/NHG-standaarden).



- 3 Numans ME, Lau J, Wit NJ de, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a diagnostic test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140:518–27.
- 4 Farmacotherapeutisch kompas. ► [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl). Geraadpleegd juni 2017.
- 5 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166:965–71.
- 6 Marrewijk CJ van, Mujakovic S, Fransen GAJ, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:215–25.
- 7 Jong E de, Numans ME, Wit NJ de, et al. Samenvatting van de NHG-standaard Maagklachten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(22):A6101.
- 8 Sigterman KE, Pinxteren B van, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD002095.
- 9 Velden AW van der, Wit NJ de, Quartero AO, et al. Patient selection for therapy reduction after long-term daily proton pump inhibitor treatment for gastro-oesophageal reflux disease: trial and error. *Digestion.* 2013;87:85–90.
- 10 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336:2–3.
- 11 Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30:1–9.
- 12 Zhao F, Wang S, Liu L, Wang Y. Comparative effectiveness of histamine-2 receptor antagonists as short-term therapy for gastro-esophageal reflux disease: a network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54:761–70.
- 13 Velden AW van der, Wit NJ de, Quartero AO, et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion.* 2010;81:43–52.
- 14 Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med.* 2016;176:172–4.
- 15 Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435–42.
- 16 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238–46.
- 17 Gomm W, Holt K von, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73:410–6.
- 18 Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955–60.
- 19 ► [www.barrett.nl/barrett/wp-content/uploads/2010/05/CBO-richtlijn-slokdarmkanker.pdf](http://www.barrett.nl/barrett/wp-content/uploads/2010/05/CBO-richtlijn-slokdarmkanker.pdf).