



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 31 mei 2018

Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten)



Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, F. DEMEULENAERE, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV/INAMI)

Deskundigen: C. DE GALOCSY, M. HIELE

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: A. BAITAR, B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER

Voorzitter van de jury: I. LEUNCKENS

Leden CEG: P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

RIZIV: P. CHEVALIER

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl + Leescomité (L. FERRANT (UA), G. HENRARD (ULg), M. VANHAEVERBEEK (ULB), A. VAN MEERHAEGHE (UMons), T. VANUYTSEL (KUL))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. COUNESON, L. FERRANT, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

P. DEPREZ, H. DE SCHEPPER, Y. HORMANS, S. KINDT, H. LOUIS, M. VAN DE CASTEELE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

31 mei 2018

Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten)

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)).
Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Corinne Boüüaert (huisarts)
Martine De Vos (specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Jean-Paul Mullier (specialist)
Thibaut Richard (specialist) Vicevoorzitter
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Geert Olaerts
Gauthier Vandeleene

Vertegenwoordigers van de apothekers

Julie Hias
Valérie Schaus

Vertegenwoordigers van de paramedici

Christine Heymans
Julie Vanderstappen

Vertegenwoordigers van het publiek

Jeroen Plessers

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING	3
i.1. Methodologie van de consensusvergadering.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen	7
i.4. Definities.....	8
i.4.1. <i>Algemene definities</i>	8
i.4.1. <i>Specifieke definities</i>	9
i.5. Overzicht van de specialiteiten	11
i.6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	12
i.6.1. <i>Algemene opmerkingen</i>	12
i.6.1.1. Definities	12
i.6.1.2. Dyspepsie.....	12
i.6.1.3. Reflux, gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en oesofagitis.....	12
i.6.1.4. Populatie.....	13
i.6.1.5. Vergelijkingen	13
i.6.1.6. Eindpunten.....	14
i.6.1.7. Studiekwaliteit en methodologische problemen	14
i.6.2. <i>Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken</i>	14
i.6.2.1. Richtlijnen	14
i.6.2.2. Dyspepsie.....	15
i.6.2.3. Reflux.....	15
i.6.2.4. Oesofagitis	15
i.6.2.5. Barrett-oesofagus	15
i.6.2.6. Deprescribing.....	15
i.6.2.7. Maagbescherming.....	15
i.6.2.8. Ongewenste effecten.....	16
i.6.3. <i>Enkele methodologische kwesties toegelicht</i>	17
i.6.3.1. Statistisch significant versus klinisch relevant.....	17
i.6.3.2. Meta-analyses.....	17
i.7. Cijfers over de terugbetaling van de PPI (Van de Casteele 2017).....	18
i.7.1. <i>Gebruik van PPI's binnen en buiten de ziekteverzekering</i>	18
i.7.2. <i>Aantallen patiënten met PPI's</i>	19
i.7.3. <i>PPI's vergoedbaar in categorie A – categorie B – categorie C</i>	21
i.7.4. <i>Kort- en langdurig gebruik van een PPI</i>	21
i.7.5. <i>Co-medicatie</i>	22
i.7.6. <i>De laatste hervorming der PPI-terugbetaling dd. 1 april 2017</i>	23
i.7.7. <i>OESO</i>	23
i.7.8. <i>Conclusie</i>	24
BESLUITEN	25
1. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie zonder klinisch typische reflux, de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?	25
1.1. <i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	25
1.1.1. <i>Wat zeggen de richtlijnen?</i>	25

1.1.2.	Wat zeggen de studies?	27
1.1.2.1.	IPP versus placebo.....	27
1.1.2.2.	PPI versus levensstijl	27
1.1.2.3.	PPI versus antacida.....	27
1.1.2.4.	PPI versus H2-antihistaminica	27
1.1.2.5.	PPI versus prokinetica	28
1.2.	Wat zegt de deskundige? (Kindt 2018)	29
1.2.1.	Therapeutische benadering	29
1.2.1.1.	Inleiding.....	29
1.2.1.2.	Leefstijladviezen	29
1.2.1.3.	PPI versus placebo.....	29
1.2.1.4.	PPI versus H2-antihistaminica	30
1.2.1.5.	PPI versus prokinetica	30
1.2.1.6.	Antidepressiva.....	31
1.2.1.6.1.	Tricyclisch antidepressivum (TCA)	31
1.2.1.6.2.	Mirtazapine	31
1.2.1.7.	Subgroep gebaseerde therapie	31
1.2.1.8.	Andere behandelingen	31
1.2.2.	Samenvatting en conclusie	31
1.3.	Wat besluit de jury?	32
1.3.1.	Inleidende opmerkingen	32
1.3.2.	Besluit van de jury.....	33
2.	Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux (pyrosis en/of regurgitatie) de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?	34
2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	34
2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	34
2.1.2.	Wat zeggen de studies?	35
2.1.2.1.	PPI's versus placebo	35
2.1.2.2.	PPI's versus levensstijl	35
2.1.2.3.	PPI's versus antacida	35
2.1.2.4.	PPI's versus H2-antihistaminica.....	36
2.1.2.5.	PPI's versus prokinetica	36
2.2.	Wat zegt de deskundige? (Louis 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	37
2.2.1.	Maatregelen op het vlak van leefhygiëne.....	37
2.2.2.	Medicamenteuze behandeling.....	37
2.2.2.1.	Onregelmatig optredende, weinig frequente en met tussenpozen optredende klachten (<1 x per week)	37
2.2.2.2.	Snel opeenvolgende symptomen (meerdere keren per week)	38
2.3.	Wat besluit de jury?	38
3.	Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux en gedocumenteerde oesofagitis (waarvan het stadium is bepaald), de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?	39
3.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	39
3.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	39
3.1.2.	Wat zeggen de studies?	40
3.1.2.1.	Acute behandeling van milde oesofagitis (graad A-B).....	40
3.1.2.2.	Acute behandeling van ernstige oesofagitis (graad C-D).....	41
3.1.2.2.1.	PPI's versus placebo	41
3.1.2.2.2.	PPI's versus levensstijl.....	42
3.1.2.2.3.	PPI's versus antacida	42
3.1.2.2.4.	PPI's versus H2-antihistaminica	42
3.1.2.2.	Onderhoudstherapie	43

3.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Louis 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	43
3.2.1.	Erosieve reflux.....	44
3.2.1.1.	Startbehandeling (voor genezing).....	44
3.2.1.2.	'On demand'-behandeling.....	44
3.2.1.3.	Onderhoudsbehandeling.....	44
3.2.2.	Refractaire reflux	44
3.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	45
4.	Wat is in geval van een Barrett-slokdarm de risico-batenverhouding van de PPI's (potentiële klinische winst) versus geen medicamenteuze behandeling, andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida), endoscopische of heelkundige behandeling en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne, afhankelijk van de vastgestelde endoscopische/histologische kenmerken?	46
4.1.	<i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	46
4.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	46
4.1.2.	Wat zeggen de studies?	46
4.1.2.1.	PPI's versus placebo	46
4.1.2.2.	PPI's versus levensstijl	47
4.1.2.3.	PPI's versus antacida	47
4.1.2.4.	PPI's versus H2-antihistaminica.....	47
4.1.2.5.	Endoscopische behandeling versus PPI's	47
4.1.2.6.	PPI's versus chirurgie.....	47
4.1.2.7.	PPI versus PPI	48
4.2.	<i>Wat zegt de deskundige? (Deprez 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)</i>	48
4.2.1.	Actuele gegevens inzake diagnose, evolutie en risico's	48
4.2.2.	Rol van de PPI's bij Barrett	49
4.2.2.1.	Indicatie van groep A: refluxcontrole	50
4.2.2.2.	Indicaties van groep B: behandeling van neoplastische letsels.....	51
4.2.2.3.	Indicaties van groep C: regressie van de Barrett-extensie	52
4.2.2.4.	Indicaties van groep D: preventie van kanker bij Barrett	52
4.2.2.5.	Indicaties van Groep E: genezing na ablatie of resectie van intra-epitheliale neoplasie of oppervlakkige kanker	53
4.2.3.	Andere behandelingen.....	53
4.2.4.	Conclusies van de deskundige.....	54
4.3.	<i>Wat besluit de jury?</i>	54
5.	Welke ongewenste effecten die voor de verschillende PPI's werden gerapporteerd zijn zeker en welke zijn onzeker? Wat is de frequentie van optreden ervan? Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?	56
5.1.	<i>Welke ongewenste effecten die voor de verschillende PPI's werden gerapporteerd zijn zeker en welke zijn onzeker? Wat is de frequentie van optreden ervan?</i>	56
5.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	56
5.1.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	56
5.1.1.2.	Wat zeggen de studies?	57
5.1.1.2.1.	Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep.....	57
5.1.1.2.2.	Cardiovasculaire ongewenste effecten	57
5.1.1.2.2.1.	PPI versus geen PPI	57
5.1.1.2.2.2.	Acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) + PPI versus acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)	58
5.1.1.2.2.3.	Clopidogrel/dubbele anti-aggregatie & PPI versus clopidogrel/dubbele anti-aggregatie ..	58
5.1.1.2.3.	Dementie	59
5.1.1.2.4.	Community-acquired pneumonie (CAP)	59
5.1.1.2.5.	Renale ongewenste effecten	60
5.1.1.2.6.	Gastro-intestinale infecties.....	61
5.1.1.2.6.1.	Clostridium difficile infecties.....	61
5.1.1.2.6.2.	Andere gastro-intestinale infecties	61
5.1.1.2.7.	Maagkanker	62
5.1.1.2.8.	Fracturen	63
5.1.2.	Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	63

5.1.2.1.	Samenvatting van het werkingsmechanisme van de PPI's	63
5.1.2.2.	Farmacokinetiek van de PPI's	64
5.1.2.3.	Ongewenste effecten	64
5.2.	<i>Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?</i>	66
5.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	66
5.2.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	66
5.2.1.2.	Wat zeggen de studies?	67
5.2.2.	Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	67
5.3.	Wat besluit de jury over ongewenste effecten van PPI's en risicopatiënten?	67
6.	Welke zijn de klinisch relevante medicamenteuze interacties met de verschillende PPI's? (clopidogrel, acetylsalicylzuur (ASA, aspirine), enz.)	72
6.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	72
6.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	72
6.1.2.	Wat zeggen de studies?	72
6.1.2.1.	Veranderingen in intestinale absorptie	72
6.1.2.2.	Effecten van PPI's op metabolisatie en excretie	73
6.2.	Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	73
6.3.	Wat besluit de jury?	75
7.	Moet men een PPI voorschrijven in geval van inname van een (al dan niet selectieve) NSAID, met inbegrip van acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) dat alleen of in combinatie (met clopidogrel bijvoorbeeld) wordt gebruikt:	77
	- systematisch (voor alle soorten patiënten)	77
	- afhankelijk van de kenmerken van de patiënt	77
	- voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?	77
7.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	77
7.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	77
7.1.2.	Wat zeggen de studies?	77
7.1.2.1.	Kritische beschouwing van het leescomité en de literatuurgroep	77
7.1.2.2.	Niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)) versus niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)) + PPI's	78
7.1.2.3.	Selectieve COX2-inhibitoren + PPI's versus selectieve COX2-inhibitoren	79
7.1.2.4.	Acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) + PPI versus acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)	79
7.1.2.5.	PPI's versus geen PPI's voor de preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten op clopidogrel	80
7.2.	Wat zegt de deskundige? (De Schepper 2018)	81
7.2.1.	NSAID en de gastro-intestinale tractus	81
7.2.2.	Rationale PPI als gastroprotectivum	81
7.2.3.	Wie heeft een verhoogd risico op NSAID gerelateerde gastro-intestinale ongewenste effecten?	81
7.2.4.	Verschillen tussen beschikbare NSAID	82
7.2.5.	Gastroprotectief effect van PPI's bij chronisch NSAID-gebruik	82
7.2.5.1.	Non-selectieve NSAID (inclusief acetylsalicylzuur) zonder of met PPI	82
7.2.5.2.	Selectieve COX2-inhibitor zonder of met PPI	82
7.2.5.3.	Acetylsalicylzuur zonder of met PPI	83
7.2.5.4.	PPI versus geen PPI bij patiënten die clopidogrel gebruiken	83
7.2.6.	PPI bij kortdurend NSAID-gebruik	83
7.2.7.	Discussie	83
7.2.8.	Aanbevelingen	84
7.3.	Wat besluit de jury?	84
8.	Hoe een behandeling met een PPI afbouwen en stopzetten (deprescribing)?	86
8.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	86
8.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	86
8.1.2.	Wat zeggen de studies?	86
8.1.2.1.	Een kritische noot van de bibliografiegroep	86
8.1.2.2.	PPI step-up versus step-down-behandeling	87
8.1.2.3.	Continu PPI's versus 'on demand' ('zo nodig') PPI's	88

8.1.2.4.	‘On demand’ PPI-gebruik versus voortzetting van PPI-gebruik.....	89
8.1.2.5.	Abrupte stop van PPI’s versus voortzetting van PPI-gebruik.....	90
8.2.	Wat zegt de deskundige? (De Schepper 2018)	90
8.2.1.	Inleiding	90
8.2.2.	Rationale deprescribing: ongepast PPI-gebruik	91
8.2.3.	Doelgroep deprescribing.....	91
8.2.3.1.	Bij wie wel volledige afbouw beogen?	91
8.2.3.2.	Bij wie is onderhoudstherapie aangewezen?	91
8.2.4.	Praktisch deprescribing.....	92
8.2.4.1.	‘On demand’-gebruik	92
8.2.4.2.	Volledig stoppen	92
8.2.4.3.	Step-down	92
8.2.5.	Factoren die deprescribing bemoeilijken	93
8.2.6.	Discussie.....	93
8.3.	Wat besluit de jury?	94
9.	Zijn er bij een te preciseren equivalente dosis klinisch relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?	96
9.1.	Wat zegt de literatuurstudie?	96
9.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?	96
9.1.2.	Wat zeggen de studies?	96
9.1.2.1.	PPI’s versus PPI’s (bij GORZ).....	96
9.1.2.1.1.	Pantoprazol versus esomeprazol	96
9.1.2.1.2.	Rabeprazol versus esomeprazol	97
9.1.2.1.3.	Lansoprazol versus esomeprazol	98
9.1.2.1.4.	Esomeprazol versus omeprazol	99
9.1.2.2.	PPI’s versus PPI’s (bij refluxoesofagitis)	99
9.1.2.2.1.	Esomeprazol versus lansoprazol	99
9.1.2.2.2.	Rabeprazol versus esomeprazol	100
9.1.2.2.3.	Omeprazol versus pantoprazol	100
9.1.2.2.4.	Pantoprazol versus esomeprazol	101
9.1.2.2.5.	Esomeprazol versus omeprazol	102
9.1.2.2.6.	Lansoprazol versus omeprazol.....	103
9.1.2.2.7.	Rabeprazol versus omeprazol.....	103
9.2.	Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	104
9.3.	Wat besluit de jury?	104
9.3.1.	Welke zijn de equivalente dosissen?.....	104
9.3.2.	Relevante verschillen tussen de verschillende PPI’s?	105
	ALGEMEEN BESLUIT	106
	BIBLIOGRAFIE	109



Lijst van gebruikte afkortingen

AIN	Acute interstitiële nefritis
AKI	Acute nierinsufficiëntie
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Anti H2	H2-antihistaminicum
ASA	Acetylsalicylzuur (acetyl salicylic acid) (aspirine)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSG	British Society of Gastroenterology
CAP	Community-acquired pneumonie
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CKD	Chronische nierinsufficiëntie
COPD	Chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
COX	Cyclo-oxygenase
DAPT	Duale antibloedplaatjestherapie (dual antiplatelet therapy)
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonucleïnezuur (Deoxyribonucleic acid)
EBM	Evidence Based Medicine
EBO	Endobrachyoesofagus
EMR	Endoscopische mucosale resectie
EPS	Epigastric pain syndrome
ESRD	End-stage renal disease
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease (= GORZ)
GORZ	Gastro-oesofageale refluxziekte
HAS	Haute Autorité de Santé
H2RA	H2-antihistaminicum
HR	Hazard ratio
LA	Los Angeles
MACE	Major adverse cardiovascular effects
mg	Milligram (10^{-3} g)
n	Aantal patiënten
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development (= OESO)
OESO	Organisatie voor Europese Samenwerking en Ontwikkeling
OR	Odds Ratio
PDS	Postprandial distress syndrome
PPI	Protonpompinhibitor
PSM	Propensity score matched
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SAL	Salicylaat

SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SS	Statistically significant
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 31 mei 2018 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten).

Deze consensusvergadering is de negenendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Tijdens een vorige consensusvergadering, op 15 mei 2003, werd het “Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie” onderzocht. In die geneesmiddelenklasse nemen de protonpompinhibitoren (PPI's) een belangrijke plaats in, zowel voor wat betreft het aantal originele geneesmiddelen en generieken die op de markt beschikbaar zijn, als ook door hun marktaandeel en het volume aan terugbetalingen door het RIZIV: in 2016 heeft het RIZIV 5,112 miljoen PPI-verpakkingen terugbetaald, hetzij bijna 378 miljoen DDD's, voor een totaalbedrag van 128,5 miljoen euro. Hierbij komen nog bijna 448.000 verpakkingen (17 miljoen DDD's) die zonder terugbetaling werden verkocht.

Anderzijds werd een steeds grotere waaier aan ongewenste effecten gelinkt aan het (langdurig) gebruik van die PPI's gepubliceerd alsook allerhande potentiële interacties. Het CEG heeft het bijgevolg nuttig geacht een stand van zaken op te maken over een rationeel gebruik van deze geneesmiddelen.

Deze consensusvergadering zal zich beperken tot het gebruik van de PPI's voor indicaties die betrekking hebben op courante gastro-oesofageale aandoeningen en hierbij de behandeling van gastroduodenale ulcus uitsluiten. Met het oog op een klinische benadering en om de zorgverleners precieze en uitgewerkte antwoorden te kunnen aanbieden, zullen op basis van de momenteel beschikbare wetenschappelijke gegevens de volgende specifieke onderwerpen concreet worden behandeld.

Wat is de rol van de PPI's in de behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux? Wat is de rol van de PPI's in het geval van niet-onderzochte dyspepsie of functionele dyspepsie? Wat is de rol van de PPI's in de behandeling van de Barrett-slokdarm? In die verschillende indicaties zal de risico-batenverhouding worden verduidelijkt waarbij onder meer de zekerheden en onzekerheden over de ongewenste effecten en de potentiële interacties van de PPI's en de eventuele verschillen tussen de verschillende geneesmiddelen van deze klasse behandeld worden.

Wij zullen ook twee elementen van bezorgdheid van de zorgverleners met betrekking tot het juiste gebruik van de PPI's behandelen: het voorschrijven van PPI's voor de preventie van gastroduodenale ulcera bij gebruik van een (al dan niet selectieve) NSAID (acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) inbegrepen) en de stopzetting van dergelijke behandeling.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op de artsen van andere medische specialismen, zoals gastro-enterologen, reumatologen en geriateren met

het oog op een verbetering van de samenwerking tussen de voorschrijvers van PPI's en alle andere zorgverleners in de klinische syndromen die aan bod komen.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#), [ADDENDUM](#))
4. De [deskundigen](#) hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 31 mei 2018. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de vragen

1. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie zonder klinisch typische reflux, de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?
2. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux (pyrosis en/of regurgitatie) de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?
3. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux en gedocumenteerde oesofagitis (waarvan het stadium is bepaald), de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?
4. Wat is in geval van een Barrett-slokdarm de risico-batenverhouding van de PPI's (potentiële klinische winst) versus geen medicamenteuze behandeling, andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida), endoscopische of heelkundige behandeling en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne, afhankelijk van de vastgestelde endoscopische/histologische kenmerken?
5. Welke ongewenste effecten die voor de verschillende PPI's werden gerapporteerd zijn zeker en welke zijn onzeker? Wat is de frequentie van optreden ervan? Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?
6. Welke zijn de klinisch relevante medicamenteuze interacties met de verschillende PPI's? (clopidogrel, acetylsalicylzuur (ASA, aspirine), enz...).
7. Moet men een PPI voorschrijven in geval van inname van een (al dan niet selectieve) NSAID, met inbegrip van acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) dat alleen of in combinatie (met clopidogrel bijvoorbeeld) wordt gebruikt:
 - systematisch (voor alle soorten patiënten)
 - afhankelijk van de kenmerken van de patiënt
 - voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?
8. Hoe een behandeling met een PPI afbouwen en stopzetten?
9. Zijn er bij een te preciseren equivalente dosis klinisch relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?

i.4. Definities

i.4.1. Algemene definities

Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2098>)

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

On demand

‘On demand’-behandeling betekent starten van behandeling bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole. (Naar Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

i.4.1. Specifieke definities

Barrett

Bij een endobrachyoesofagus (EBO) of Barrett-slokdarm wordt het gebruikelijk plaveiselepitheel in de distale slokdarm vervangen door een gespecialiseerd type intestinaal epitheel, via een metaplastisch proces. (Deprez 2018)

Dyspepsie

De jury benadrukt de problematiek betreffende deze definitie verwoord in de literatuurstudie: Cf i.6.1.2.

Twee richtlijnen formuleren aanbevelingen voor de behandeling van dyspepsie (NICE GORD 2014 en ACG/CAG DYSPEPSIA 2017).

Ze maken allebei een onderscheid tussen niet-onderzochte dyspepsie en functionele dyspepsie.

Bovendien merkt de jury op dat het begrip “functionele dyspepsie” een zeer precieze klinische entiteit is, die wordt gedefinieerd volgens de ‘Rome IV’-criteria en die met name een negatief endoscopisch onderzoek inhoudt, terwijl niet-onderzochte dyspepsie alleen een symptoom definieert.

De ROME IV criteria, die door de deskundigen geciteerd werden tijdens de consensusvergadering, zijn de volgende:

Moet ≥ 1 van de volgende hebben

- Gedurende 3 maanden met optreden symptomen ≥ 6 maanden geleden
- Storend vol gevoel na de maaltijd
- Storend vroegtijdig verzadigd gevoel
- Storende pijn in de maagstreek
- Storend branderig gevoel in de maag

Moeten ook het volgende hebben:

- Geen bewijs van enige organische, systemische, metabole of structurele ziekte die eventueel de symptomen zou kunnen verklaren
- Met inbegrip van endoscopie bovenste spijsverteringskanaal

Refluxoesofagitis (consensusvergadering van 15 mei 2003)

Classificatie van gastro-oesofagale reflux op grond van endoscopische bevindingen

De meest gebruikte classificatie voor oesofagitis in de literatuur, is de Los Angeles Classification. Het wordt aanbevolen deze ook in de praktijk te gebruiken.

Graad A	Eén of meerdere « mucosal breaks », kleiner of gelijk aan 5 mm.
Graad B	Minstens één « mucosal break » van meer dan 5 mm, maar niet doorlopend van de ene naar de andere top van een mucosale plooï.
Graad C	Minstens één « mucosal break » die doorloopt over twee of meerdere mucosale plooïen, maar niet circumferentieel.
Graad D	Circumferentiële « mucosal break »

Graad 0 werd recent toegevoegd. Deze graad komt overeen met een typische anamnese van reflux zonder endoscopisch opspoorbare mucosaletsels.

De meerderheid van de patiënten met reflux vertoont bij endoscopie een graad 0-A-B. Ernstige vormen worden slechts bij 5 tot 15 % vastgesteld.

Bij 10% wordt Barrett-mucosa gevonden.

i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

i.6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

De literatuurstudie vindt u terug op de RIZIV-website: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#), [ADDENDUM](#)

i.6.1. Algemene opmerkingen

i.6.1.1. Definities

De eerste twee vragen aan de jury maken een onderscheid tussen dyspepsie zonder typische reflux-symptomen en dyspepsie met typische reflux-symptomen zoals brandend maagzuur en regurgitatie.

In studies, en ook in de praktijk, is dit onderscheid niet zo eenvoudig te maken, omdat de symptomen vaak overlappen en patiënten op talloze manieren worden geclassificeerd.

i.6.1.2. Dyspepsie

De definitie van dyspepsie is niet universeel en is in de loop van de tijd gewijzigd. Dyspepsie werd oorspronkelijk gedefinieerd als een symptoom dat terug te voeren was naar het bovenste deel van het maagdarmkanaal, maar de definitie is de afgelopen jaren specifieker geworden, om de typische refluxklachten uit te sluiten (Moayyedi 2017). In de studies die de bibliografiegroep in de literatuurstudie heeft opgenomen, worden echter veel verschillende definities van dyspepsie gebruikt, soms met inbegrip van patiënten met zuurbranden. Het was niet mogelijk om dyspepsiepatiënten zonder typische refluxklachten afzonderlijk te analyseren.

Ten behoeve van dit document omvat het hoofdstuk "Dyspepsie" studies met patiënten met om het even welke definitie van dyspepsie.

Het is ook belangrijk om het verschil op te merken tussen dyspepsie als een symptoom, en functionele dyspepsie. Functionele dyspepsie is een uitsluitingsdiagnose, waarbij het symptoom dyspepsie grondig is onderzocht en er geen bewijs is gevonden van een organische ziekte die het symptoom kan verklaren.

i.6.1.3. Reflux, gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) en oesofagitis

Niet enkel dyspepsie is een uitdaging om nauwkeurig te diagnosticeren en te categoriseren. In de hoofdstukken "GORZ" en "Oesofagitis" worden veel verschillende patiëntengroepen bestudeerd en bij elke studie worden ze anders gegroepeerd.

Het hoofdstuk "GORZ" omvat patiënten met niet-onderzochte typische refluxklachten én patiënten met refluxklachten die een formele diagnose hebben gehad, meestal via gastroduodenoscopie. De laatste groep kan worden onderverdeeld in patiënten met normale endoscopische bevindingen (niet-erosieve refluxziekte) en patiënten met erosieve laesies (erosieve refluxoesofagitis). Alle vallen onder de paraplu van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

Het hoofdstuk "Oesofagitis" bevat alleen studies die specifiek zijn gericht op patiënten met erosieve refluxoesofagitis.

i.6.1.4. Populatie

Sommige studies gebruikten inlooperperioden van weken tot maanden, zodat patiënten die niet of gedeeltelijk reageerden op een PPI konden worden uitgesloten van de studie vóór randomisatie. De patiëntengroepen in de trials waren dus geselecteerd om maximaal te kunnen reageren op PPI's. Dit kan de toepasbaarheid van de resultaten bij een reële populatie beperken.

In de trials zijn ernstige comorbiditeiten en eerdere gastro-intestinale problemen over het algemeen een reden tot uitsluiting. De patiënten in de onderzoeken zijn over het algemeen gezonder dan patiënten met dezelfde symptomen in de echte populatie.

Veel oudere patiënten nemen chronisch PPI's. In de onderzoeken naar functionele dyspepsie en GORZ worden ouderen meestal uitgesloten. De meeste onderzoeken omvatten patiënten van 18 tot 70 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50. Daarentegen zijn ouderen in de studies naar maagbescherming en in de cohortstudies gericht op veiligheidseindpunten wel goed vertegenwoordigd.

i.6.1.5. Vergelijkingen

Een vraag aan de jury was of er belangrijke verschillen zijn tussen de verschillende PPI's in een equivalente dosis. Wat deze equivalente doses zijn, kan niet gemakkelijk worden beantwoord.

De doses die aanbevolen worden in richtlijnen, de doses gebruikt in onderzoeken die twee PPI's vergelijken, en de relatieve sterkte van de verschillende PPI's om de maag-pH te verhogen, zoals vastgesteld door Kirchheiner 2009, komen niet volledig overeen.

Tabel 1. Relatieve sterkte van verschillende PPI's voor het verhogen van de maag-pH, volgens Kirchheiner 2009, en de aanbevolen standaarddoses van verschillende PPI's voor GORZ, volgens de NICE 2014-richtlijn.

PPI	Relatieve sterkte (in vergelijking met omeprazol)	Standaarddosis
Pantoprazol	0,23	40 mg éénmaal per dag
Lansoprazol	0,90	30 mg éénmaal per dag
Omeprazol	1,00	20 mg éénmaal per dag
Esomeprazol	1,60	20 mg éénmaal per dag
Rabeprazol	1,82	20 mg éénmaal per dag

Esomeprazol heeft bijvoorbeeld een relatieve kracht van 1,6 in vergelijking met omeprazol voor het verhogen van de maag-pH. Men zou verwachten dat esomeprazol, in een lagere dosis, even krachtig zou zijn als omeprazol. In de NICE 2014-richtlijn wordt 20 mg esomeprazol echter beschouwd als een equivalente dosis voor omeprazol 20 mg. In sommige onderzoeken werd esomeprazol 40 mg/dag vergeleken met omeprazol 20 mg/dag. Dit geeft esomeprazol vermoedelijk een voordeel ten opzichte van omeprazol in de studie.

i.6.1.6. Eindpunten

Veel RCT's rapporteerden slechts een p-waarde, zonder puntschattingen of betrouwbaarheidsintervallen, waardoor het moeilijk is om de klinische relevantie van een statistisch significant resultaat te beoordelen.

Dyspepsie en reflux-symptomen zijn klachten die niet objectief kunnen worden gemeten. Er zijn veel manieren om de aanwezigheid en ernst van symptomen vast te leggen en te rapporteren, en deze zijn niet gemakkelijk te vergelijken. Er zijn veel gevalideerde symptoomscores beschikbaar, maar het is niet duidelijk hoe deze zich ten opzichte van elkaar verhouden. Soms worden onderdelen (subschalen) van deze scores gerapporteerd. Het is niet duidelijk of deze subschalen gevalideerd zijn.

Het is ook onduidelijk hoe meta-analyses zijn omgegaan met de pooling van deze uitkomsten. Veel studies hebben geen ongewenste effecten gemeld of hebben ze niet adequaat gerapporteerd.

i.6.1.7. Studiekwaliteit en methodologische problemen

Bijna alle studies werden door de industrie gesponsord. Vooral in de studies die PPI's onderling vergeleken, kan dit tot vertekening leiden.

De studieduur is vaak relatief kort, met een typische duur van 4 tot 8 weken. Dit is niet noodzakelijk een teken dat de studie slecht is opgezet, omdat een behandeling met PPI's vaak slechts voor korte duur bedoeld is. Veel echte patiënten nemen echter gedurende veel langere tijd PPI's. Het is niet duidelijk of het voordeel van protonpompinhibitoren voor het verlichten van symptomen ook geldt voor deze langere duur.

i.6.2. Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken

i.6.2.1. Richtlijnen

De richtlijnen voor dyspepsie en functionele dyspepsie bevelen aan om te testen voor *Helicobacter pylori* en, indien positief, een eradicatietherapie aan te bieden als eerste interventie na leefstijladvies. Omdat het geen vraag aan de jury was, heeft de bibliografiegroep niet gezocht naar studies die de plaats van *H. pylori*-eradicatie in (functionele) dyspepsie onderzochten. Aangezien de detectie en eradicatie van *H. pylori* voor dyspepsie een hoeksteen is van het beleid in de richtlijnen, evenals in de klinische praktijk van artsen, kan dit als een beperking van de literatuurstudie beschouwd worden. De bibliografiegroep verwijst naar de richtlijnen voor informatie over de rol van de detectie en eradicatie van *H. pylori* bij dyspepsie.

Indien symptomen van dyspepsie blijven bestaan bij een behandeling met PPI's, beveelt de ACG/CAG DYSPEPSIA 2017-richtlijn aan om (naast andere mogelijke behandelingen) tricyclische antidepressiva, of, als medicamenteuze behandeling faalt, een psychologische behandeling uit te proberen. De bibliografiegroep heeft niet naar onderzoeken gezocht die de plaats van tricyclische antidepressiva of psychologische behandeling in (functionele) dyspepsie beoordeelden.

i.6.2.2. Dyspepsie

De Cochrane meta-analyse van Pinto-Sanchez 2017 (Pinto-Sanchez 2017), die PPI's vergeleek met placebo, H2-antihistaminica en prokinetica, includeerde enkel studies bij patiënten met functionele dyspepsie.

In de RCT van Van Marrewijk 2009 (van Marrewijk 2009), waarbij een step-up-behandeling werd vergeleken met een step-down-behandeling, zijn de deelnemers patiënten die zich presenteerden aan de eerstelijnsgezondheidszorg met nieuwe symptomen van dyspepsie. Geen van hen was formeel gediagnosticeerd via endoscopie.

Zoals hierboven uitgelegd, zijn dit twee duidelijk verschillende patiëntengroepen.

Het leescomité heeft zijn bezorgdheid uitgesproken over de overconsumptie van PPI's, met name bij dyspepsie en functionele dyspepsie. In het licht van een groot waargenomen placebo-effect en twijfel of overmatige zuurproductie de oorzaak is van dyspeptische symptomen, moet de rol van PPI's bij (functionele) dyspepsie nauwkeurig onder de loep worden genomen.

i.6.2.3. Reflux

In dit hoofdstuk poolden meta-analyses een gemengde groep patiënten. Sommige studies omvatten patiënten met niet-onderzochte refluxklachten, sommige met niet-erosieve GORZ en anderen met erosieve reflux-oesofagitis.

i.6.2.4. Oesofagitis

Bij reflux-oesofagitis is het belangrijk om het onderscheid te maken tussen therapie voor genezing van oesophagitis (meestal 8 weken) en onderhoudstherapie (onderzoeken met een duur tot 12 maanden).

i.6.2.5. Barrett-oesofagus

De bibliografiegroep vond geen RCT's waarin PPI's met placebo werden vergeleken in Barrett-oesofagus. Dit maakt het moeilijker om de rol van PPI's bij het voorkómen van progressie naar slokdarmkanker te beoordelen.

i.6.2.6. Deprescribing

Er zijn geen onderzoeken gevonden, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, die het geleidelijk afbouwen van PPI's vóór het stoppen beoordeelden.

i.6.2.7. Maagbescherming

In de meta-analyse die niet-selectieve NSAID evalueert, wordt acetylsalicylzuur ook beschouwd als niet-selectief NSAID. Er is dus enige overlap van studies met de meta-analyse die acetylsalicylzuur evalueert.

Sommige van de geïnccludeerde studies werden gedaan bij patiënten die de combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel namen. Het risico op een gastro-intestinale complicatie en het beschermende effect van de PPI's kan worden gewijzigd door een of beide geneesmiddelen.

Veel van de RCT's en alle studies bij patiënten die COX2-selectieve NSAID's gebruikten, includeerden patiënten met een hoog risico op maagcomplicaties (patiënten met een eerdere maagzweer). Het is niet mogelijk om de resultaten te extrapoleren naar alle mensen die NSAID's, acetylsalicylzuur of clopidogrel gebruiken.

Omdat veel van de studies met betrekking tot maagbescherming uitgevoerd waren bij patiënten die medicatie gebruikten voor secundaire cardiovasculaire preventie, is de gemiddelde en maximale leeftijdsgrens van deze deelnemers hoger in vergelijking met de onderzoeken over dyspepsie /GORZ.

i.6.2.8. Ongewenste effecten

Voor de literatuurstudie werd een beperkte selectie gemaakt van mogelijke ongewenste effecten. Vermoedelijk kunnen PPI's een rol spelen bij het veroorzaken van vele andere ongewenste effecten, zoals tekorten aan micronutriënten (ijzer, vitamine B12, mogelijk leidend tot anemie), spontane bacteriële peritonitis, rhabdomyolyse, enz. (Vaezi 2017). Veel van deze eindpunten kunnen op dit moment echter onvoldoende onderbouwd worden.

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit ongewenste effecten die zijn gerapporteerd in RCT's, omdat deze meestal zo worden opgezet dat er zo weinig mogelijk ongewenste effecten kunnen optreden.

Sommige ongewenste effecten zijn ook zeldzaam. Hoe minder vaak ze voorkomen, hoe langer en/ of hoe groter de onderzoeken moeten zijn om een verschil tussen de actieve en de controlegroep te identificeren.

Om zeldzame ongewenste effecten te beoordelen, hebben we observationele studies (cohortonderzoeken) geïnccludeerd. Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband aantonen, ze kan enkel een associatie tussen de behandeling en een specifieke uitkomst aantonen. De kwaliteit van bewijskracht in de GRADE-benadering voor observationeel onderzoek is standaard LAAG, al is up-grading of down-grading volgens een aantal regels wel mogelijk.

Resultaten van observationele studies zijn erg gevoelig voor verborgen vertekening (bias). De resultaten worden meestal statistisch aangepast om te corrigeren voor confounders, maar niet alle mogelijke confounders zijn bekend of gemeten.

De Bradford-Hill-criteria (Hill 1965) kunnen worden gebruikt om te toetsen of een bepaalde associatie causaal zou kunnen zijn. Voor veel van deze criteria zijn echter geen of niet alle gegevens beschikbaar uit studies. Bovendien wordt de aannemelijkheid en haalbaarheid van sommige Hill-criteria zelf in vraag gesteld (Ioannidis 2016).

Tabel 2. Bradford-Hill criteria voor een causaal verband

1. Strength of association
2. Consistency
3. Specificity
4. Temporality
5. Biological gradient
6. Plausibility
7. Coherence
8. Experiment
9. Analogy

i.6.3. Enkele methodologische kwesties toegelicht

i.6.3.1. Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan non-inferioriteit aantonen, of superioriteit van een bepaald geneesmiddel, in vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van onze schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (Guyatt 2011). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE score reflecteert hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

Op deze manier worden de resultaten in de literatuurstudie weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een merkbaar verschil voor de patiënt zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde. Voor harde eindpunten wordt vaak een relatieve risicoreductie van 25% voorgesteld.

Het is aan de jury om de resultaten van de studies in dit rapport te beoordelen in het kader van de klinische relevantie.

i.6.3.2. Meta-analyses

De bibliografiegroep rapporteerde veel meta-analyses. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting toelaat dan een individuele RCT, is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende diagnostische criteria (bijv. endoscopisch vastgestelde refluxziekte versus niet-onderzochte refluxsymptomen), outcomes (bijv. "Verbetering van symptomen"), populaties (bijv. patiënten met niet-onderzochte refluxsymptomen en endoscopisch vastgestelde oesofagitis), en methodologische kwaliteit, worden soms gepoold. Het kan misleidend zijn om deze gepoolde resultaten te veralgemenen naar de volledige populatie.

i.7. Cijfers over de terugbetaling van de PPI

(Van de Castele 2017)

De hier gepresenteerde data over PPI's komen uit de databank Farmanet, tenzij anders aangegeven. Deze databank collecteert de vergoede farmaceutische specialiteiten in de openbare apotheken. Het gebruik via ziekenhuisapotheken, ten bedrage van 1,4 miljoen € jaarlijks, valt buiten dit bestek.

De databank Farmanet is geanonimiseerd; met andere woorden, wanneer we aantallen patiënten geven, gaat het om unieke (anonieme) patiënten. Het gaat om patiënten die minstens 1 verpakking in de loop van het jaar afgeleverd kregen via een publieke apotheek van het land. Er zijn geen dubbeltellingen van aantallen patiënten.

i.7.1. Gebruik van PPI's binnen en buiten de ziekteverzekering

In deze rubriek vergelijken we het gebruik van PPI's binnen de ziekteverzekering zoals geregistreerd via Farmanet, alsook het gebruik buiten de ziekteverzekering. De bron voor deze laatste data is de IMS-databank voor publieke apotheken in België. Het referentiejaar is 2017.

De klassen zijn breder genomen dan enkel de PPI: alle anti-ulcerosa en antacida. Voor de vergoedbare farmaca worden de omzetten genomen; dit is de som van de RIZIV-tussenkost en van het remgeld van de patiënt. Voor niet-vergoedbare PPI's zijn onder meer de over-the-counter PPI's te vermelden.

Tabel 3.

ATC-code ²	Klasse van farmaca	Buiten de ziekteverzekering		Binnen de ziekteverzekering	
		Omzetten (miljoen €)	Aantal verpakkingen	Omzetten (miljoen €)	Aantal verpakkingen
A02A	Antacida	9,7	995.289	-	-
A02BA	H2-antihistaminica	1,0	118.335	5,8	551.253
A02BB	Prostaglandines	0,1	2.092	0,0	5
A02BC	Protonpompinhibitoren	5,6	537.682	138,1	5.376.254
A02BD	Associaties ter eradicatie van <i>Helicobacter Pylori</i>	0,2	2.713	-	-
totaal		16,6	1.656.131	143,9	5.927.512

Er blijkt een duidelijk gebruik te zijn buiten de ziekteverzekering. De verhouding PPI-gebruik buiten:binnen de ziekteverzekering bedraagt 1:25 in kost en 1:10 in volume.

² ATC Anatomical Therapeutic Chemical. Dit is een klassificatie van farmaca volgens de Wereldgezondheidsorganisatie.

i.7.2. Aantallen patiënten met PPI's

De aantallen patiënten worden gegeven alsook de volumina, uitgedrukt in dagdoses of DDD (Defined Daily Dose) volgens de WHO³ en de RIZIV-uitgaven.

Tabel 4.

Jaar PPI	Aantallen patiënten (n)	Volumina (miljoen dagdoses)	RIZIV-kost (miljoen €)
2004	Niet geteld	142	134
2005	900.530	143	120
2006	781.539	133	106
2007	893.462	161	112
2008	1.079.033	210	134
2009	1.220.188	246	128
2010	1.355.041	270	110
2011	1.509.517	293	109
2012	1.610.833	315	100
2013	1.699.792	335	92
2014	1.798.542	355	94
2015	1.898.046	379	98
2016	1.993.652	418	106
2017	Nog onvolledig	Nog onvolledig	Nog onvolledig

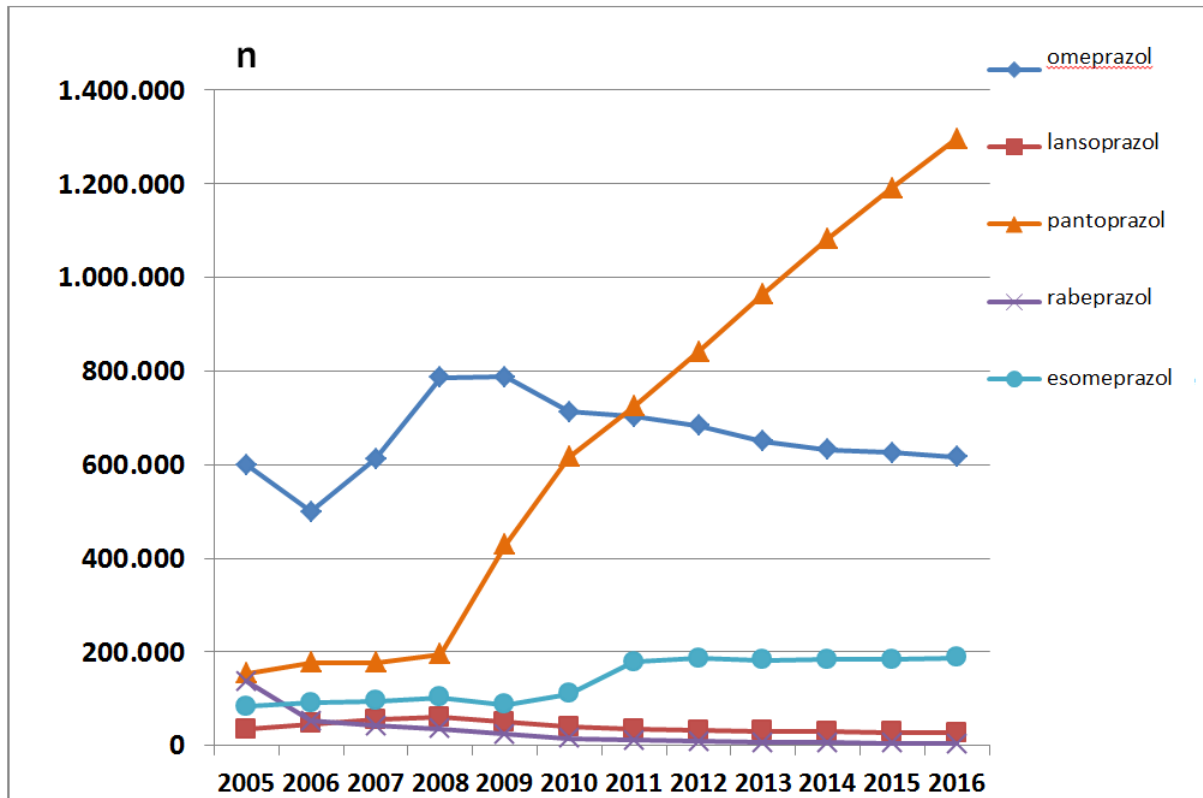
Over verloop van de voorbije decade is het aantal patiënten progressief verdubbeld naar 20% van de Belgische populatie. De consumptie, uitgedrukt in dagdoses, is verdrievoudigd in dezelfde periode. In de voorbije jaren zijn gradueel alle PPI-moleculen vergoedbaar geworden zonder attest Bf. Dit verklaart de belangrijke volumetoename van de PPI.

De kosten zijn sinds 2004 niet navenant gestegen. Integendeel, door herhaalde prijsdalingen en toenemend gebruik van generieken is het mogelijk geworden de factuur te dempen tot minder dan 100 miljoen € per jaar. De laatste hervorming van de PPI-terugbetaling (1.4.2017) had als aanleiding een nieuwe stijging van de kosten boven de 100 miljoen € per jaar. Tijdens de hervorming werden onder meer de grootste dozen aan de hoogste dosis PPI uit de terugbetaling geweerd.

³ De WHO bepaalde de dagdosis als een rekeneenheid van volume: omeprazol 20 mg; pantoprazol 40 mg; lansoprazol 30 mg; rabeprazol 20 mg; esomeprazol 30 mg. Met zulke rekeneenheden zijn volumes van consumptie te meten, ongeacht de verpakkingsgrootte of sterkte van de tabletten of de prijs. Zij laten een internationale vergelijking van consumptie toe.

De evolutie van het aantal patiënten per molecule PPI is als volgt:

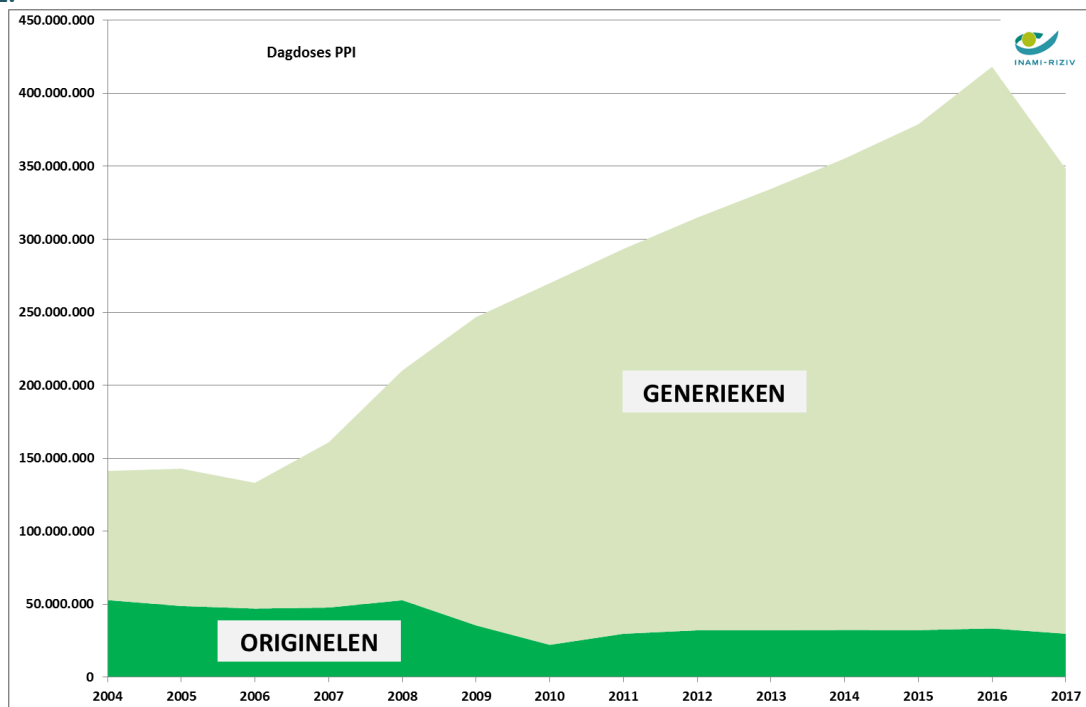
Figuur 1.



In de eerste decade van het millennium was omeprazol de belangrijkste molecule in termen van aantallen patiënten. Het jaar 2011 betekende een kentering. Sinds 2011 is pantoprazol de meest gebruikte molecule.

Het toenemend gebruik van generieken is grafisch als volgt weer te geven:

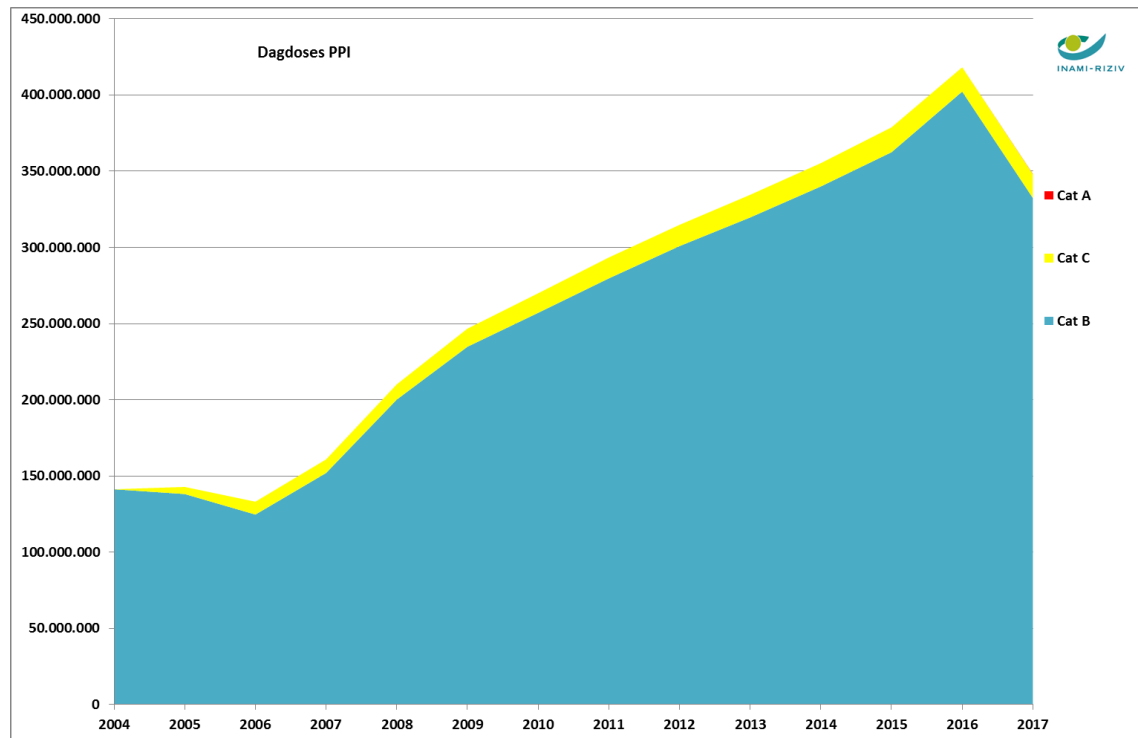
Figuur 2.



i.7.3. PPI's vergoedbaar in categorie A – categorie B – categorie C

Zoals grafisch weergegeven is het grootste gebruik in categorie B. De kleine dozen en kleine doses PPI, in categorie C, vormen een minderheid van het gebruik. De recent ingevoerde categorie A (1.4.2017) is nog erg beperkt; zie ook punt i.7.6. verder in de tekst.

Figuur 3.



i.7.4. Kort- en langdurig gebruik van een PPI

Enigszins arbitrair werd de volgende opdeling van patiënten gebruikt op basis van het aantal dagdoses per jaar, en dit als inschatting van de duur van hun PPI-behandeling. De gekozen tranches van gebruik per kalenderjaar zijn <100 dagdoses; tussen de 100 en 199 dagdoses; tussen de 200 en 365 dagdoses; méér dan 365 dagdoses. In de laatste groep zitten alvast de patiënten die hoge dagdoses heel het jaar door innemen.

Het is duidelijk dat patiënten die hun behandeling starten op het einde van het kalenderjaar in de kleinste tranche terecht komen; ook patiënten die een langdurige behandeling stoppen in het begin van het kalenderjaar (of overlijden) vallen in de kleinste tranche. Een verdere opdeling jonger dan 65 jaar en 65-plus is gemaakt. Het referentiejaar is 2017.

Tabel 5.

Molecules & dagdoses/jaar	< 65 jaar (n)				≥ 65 jaar (n)			
	<100	100-199	200-365	> 365	<100	100-199	200-365	> 365
omeprazol	189.086	72.735	59.710	61.432	49.419	38.081	63.238	73.058
lansoprazol	4.851	2.573	2.857	2.399	3.360	3.158	3.533	2.807
pantoprazol	398.913	168.523	143.840	51.781	157.203	149.715	169.895	56.130
rabeprazol	1.223	421	136	18	919	862	199	25
esomeprazol	51.185	27.995	23.699	9.943	21.029	21.287	23.832	9.055
Minstens 1 PPI	572.707	254.758	230.277	132.643	194.509	196.344	258.853	147.785

Opmerking over de term 'Minstens 1 PPI' in bovenstaande tabel. Wanneer een patiënt in de loop van 2017 eerst omeprazol nam en later pantoprazol, wordt deze in het vakje 'Minstens 1 PPI' als één enkele patiënt genomen, en niet als 2 patiënten.

Honderdduizenden patiënten nemen het gehele jaar door PPI's in. Deze vaststelling geldt nog méér voor de 65-plussers dan voor de jongere patiënten.

i.7.5. Co-medicatie

Wegens beknoptheid wordt enkel de volgende co-medicatie gegeven: niet-steroïdale antiflogistica (NSAID) en laag-gedoseerde salicylaten in de cardiovasculaire preventie (SAL). Een minimale drempel van 100 dagdoses/jaar werd genomen ter identificatie van patiënten met co-medicatie. Het referentiejaar is 2017.

Tabel 6.

Leeftijdsgroep met NSAID	Aantal patiënten met ≥ 100 dagdoses NSAID/jaar	Aantal van hen met ≥ 100 dagdoses PPI/jaar	Of in %
< 65 jaar	170.239	50.623	30%
≥ 65 jaar	104.981	40.794	39%

Vooral oudere patiënten nemen, tezamen met NSAID, weinig een PPI in bij risico op ulcus/ulceraties. Het gaat om 39% van dezen met een leeftijd van 65 jaar of meer. Dit % verschilt niet veel van deze in de jongere leeftijdstranche (30%).

Tabel 7.

Leeftijdsgroep met SAL	Aantal patiënten met ≥ 100 dagdoses SAL/jaar	Aantal van hen met ≥ 100 dagdoses PPI/jaar	Of in %
< 65 jaar	286.741	76.236	27%
≥ 65 jaar	673.945	217.150	32%

Bij het gebruik van laaggedoseerde salicylaten in cardiovasculaire preventie verschilt het co-gebruik van PPI's niet erg tussen oudere patiënten versus jongere patiënten: 32% versus 27%.

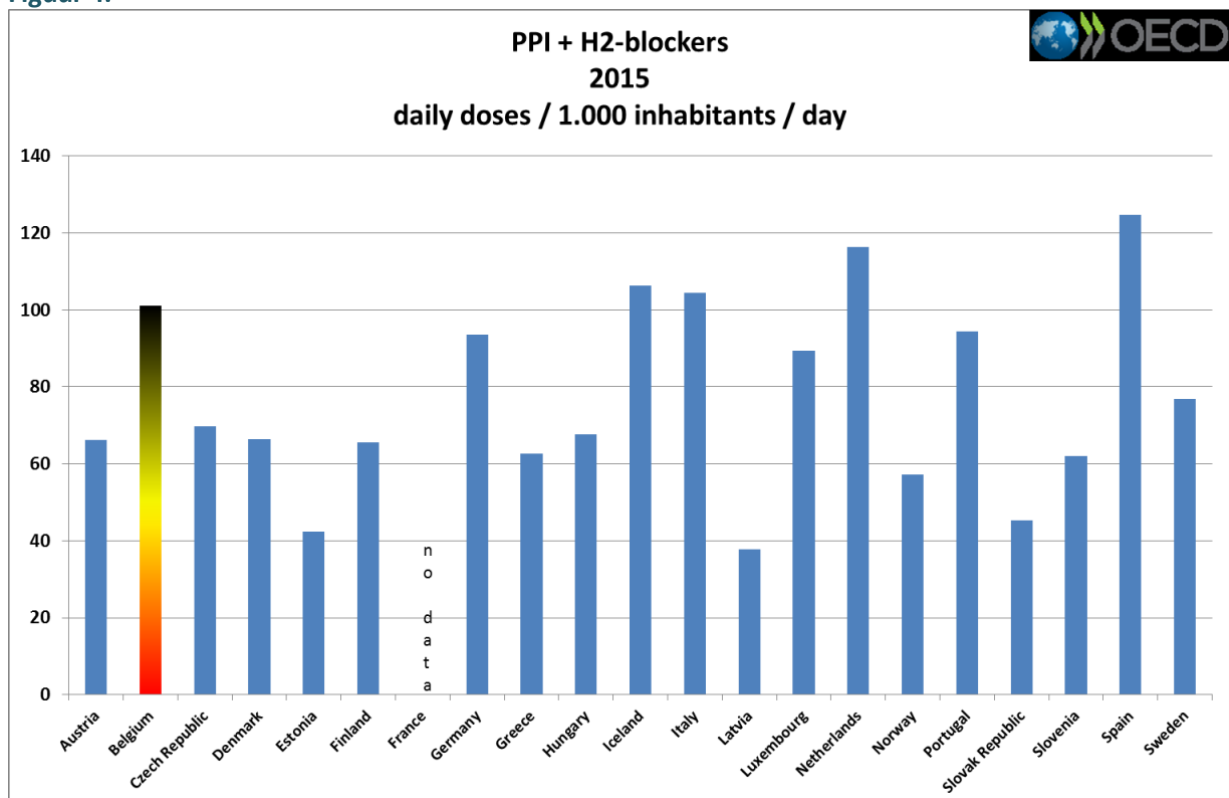
i.7.6. De laatste hervorming der PPI-terugbetaling dd. 1 april 2017

- Een nieuwigheid sinds de hervorming van 1.4.2017 is de introductie van categorie A (géén remgeld) bij 2 groepen patiënten. Het gaat om dezen met Zollinger-Ellison Syndroom en dezen na een mucosa-ablatie voor Barrett-mucosa. Op basis van de eerste raming zullen een 1.000-tal patiënten in 2017 hierbij betrokken zijn.
- De verdwijning van de zeer grote verpakkingen aan hoge dosis PPI was een andere maatregel. Er blijkt in de maanden voor 1.4.2017 een hamstering plaats gevonden te hebben op basis van stijgende verkoopcijfers. Na deze datum is, volgens de eerste raming, het volume à dagdoses met 12% gedaald, in vergelijking met eenzelfde periode in 2016. Dit wordt nader opgevolgd.

i.7.7. OESO

Waar staat het gebruik van PPI's in België ten opzichte van deze in Europese landen? Het antwoord op die vraag bieden de statistieken van de OECD (NL: OESO⁴). Het referentiejaar is hier 2015.

Figuur 4.



De maatstaf voor internationale vergelijking was het gebruik van PPI's en H2-antihistaminica in dagdoses/1.000 inwoners van het land/dag. België heeft een belangrijke consumptie in vergelijking met Duitsland en Oostenrijk bijv. Landen die een hogere consumptie dan België hebben, zijn in stijgende orde: Italië, IJsland, Nederland en, het land met de hoogste consumptie, Spanje.

⁴ Organisatie voor Europese Samenwerking en Ontwikkeling

i.7.8. Conclusie

De consumptie van PPI's in België is belangrijk en, is de laatste decade fors toegenomen. Enkel door een volgehouden prijzenpolitiek is de PPI-factuur voor de gemeenschap betaalbaar gebleven.



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 31 mei 2018 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie zonder klinisch typische reflux, de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?

1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Twee richtlijnen geven aanbevelingen over het beleid van dyspepsie (NICE GORD 2014 en ACG / CAG DYSPEPSIA 2017). Beide richtlijnen maken een onderscheid tussen niet-onderzochte dyspepsie en functionele dyspepsie.

Opmerking van de jury: het begrip “functionele dyspepsie” is een zeer precieze klinische entiteit, die wordt gedefinieerd volgens de ‘Rome IV’-criteria en die met name een negatief endoscopisch onderzoek inhoudt, terwijl niet-onderzochte dyspepsie alleen een symptoom definieert.

Niet-onderzochte dyspepsie:

NICE GORD 2014 raadt aan om leefstijl-advies te geven, onder andere advies over:

- gezonde voeding
- gewichtsreductie
- rookstop
- vermijden van gekende uitlokkende factoren
- het ophogen van het hoofd van het bed
- het ruim vóór bedtijd nemen van de hoofdmaaltijd

Beide richtlijnen bevelen aan voor te stellen om voor *H. pylori* te testen en deze te behandelen zo nodig.



Beide richtlijnen bevelen aan om een empirische behandeling met een PPI aan te bieden:

- ACG /CAG: indien H. pylori negatief test of als eradicatie de symptomen niet verlicht;
- NICE beveelt een empirische behandeling met een PPI aan een standaarddosis aan gedurende 4 weken, met of zonder H. pylori-test.

Als de symptomen terugkeren, raadt NICE GORD 2014 aan om de PPI af te bouwen naar de laagst effectieve dosis of naar een "zo nodig" -strategie.

Als de symptomen resistent zijn aan een PPI-behandeling, bevelen beide richtlijnen verschillende strategieën aan:

- NICE GORD 2014 raadt aan een behandeling met een H2-antihistaminicum te proberen.
- ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 adviseert om een tricyclisch antidepressivum of prokineticum te proberen, of, als de medicamenteuze behandeling faalt, om psychologische therapie aan te bieden.

Functionele dyspepsie:

NICE GORD 2014 raadt aan om leefstijl-advies te geven, onder andere advies over:

- gezonde voeding
- gewichtsreductie
- rookstop
- vermijden van gekende uitlokkende factoren
- het ophogen van het hoofd van het bed
- het ruim vóór bedtijd nemen van de hoofdmaaltijd

Beide richtlijnen bevelen aan voor te stellen om voor H. pylori te testen en deze te behandelen zo nodig.

Indien de eradicatie van H. pylori niet succesvol was, of H. pylori niet aanwezig was:

- beveelt NICE GORD 2014 aan om PPI's in een lage dosis, of een H2-antihistaminicum gedurende 4 weken aan te bieden;
- beveelt ACG/CAG een behandeling met PPI's aan.

Indien de symptomen aanhouden of terugkeren:

- beveelt NICE GORD 2014 PPI's of H2-antihistaminica aan in de laagst mogelijke dosis of *zo nodig*. NICE GORD 2014 adviseert ook om voor te stellen dat het aangewezen kan zijn om terug te keren naar zelfbehandeling met antacida of alginaten.

Als de symptomen niet beter worden met PPI-therapie:

- raadt ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 aan tricyclische antidepressiva aan te bieden. Als dit niet helpt, kunnen prokinetica worden geprobeerd. Als medicamenteuze therapie niet helpt, adviseert ACG/CAG om een psychologische behandeling aan te bieden.

ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 specificeerde de duur van de behandelingen niet.



1.1.2. Wat zeggen de studies?

1.1.2.1. IPP versus placebo

PPI vs placebo in dyspepsia

Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Blum 2000, Bolling-Sternevald 2002, Catapani 2015, Farup 1999, Fletcher 2011, Gerson 2005, Hengels 1998, Iwakiri 2013, Majewski 2016, Peura 2004, Suzuki 2013, Talley 1998, Talley 2007, Tominaga 2010, Van Zanten 2006, Wong 2002

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI's vergeleken met placebo bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.

Er werden 18 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 6 maanden.

Acht van de onderzoeken voldeden niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor duur of steekproefgrootte. Eén RCT had onduidelijke blindering. In zes studies was er een onduidelijk tot hoog risico op onvolledige uitkomstgegevens. Deze problemen kunnen tot bias leiden, en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in minder globale symptomen van dyspepsie in vergelijking met een placebo-behandeling.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van kwaliteit van leven tussen PPI's en placebo.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van ongewenste effecten tussen PPI's en placebo.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

1.1.2.2. PPI versus levensstijl

Er zijn geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijl vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

1.1.2.3. PPI versus antacida

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

1.1.2.4. PPI versus H2-antihistaminica

PPI vs ANTI H2 in dyspepsia

Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Blum 2000, Dillon 2004

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI's met H2-antihistaminica vergeleken bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.



Er werden 2 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 8 weken.

Eén studie had een zeer korte duur (2 weken). Er was zeer beperkte informatie over de andere studie, omdat er alleen een abstract beschikbaar was. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil van globale symptomen van dyspepsie tussen PPI's en H2-antihistaminica.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van ongewenste effecten tussen PPI's en H2-antihistaminica.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

1.1.2.5. PPI versus prokinetica

PPI vs prokinetics in dyspepsia
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Hsu 2011, Jiang 2011, Jung 2016, Kamiya 2017, Li 2003

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI met prokinetica vergeleken bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.

Er werden 5 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 4 weken.

Drie van de studies hadden een zeer korte duur (2 weken). Eén RCT was niet geblindeerd. Deze problemen kunnen tot bias leiden, en beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een behandeling met PPI resulteerde in minder globale symptomen van dyspepsie in vergelijking met prokinetica.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van kwaliteit van leven tussen PPI's en prokinetica.

(GRADE A. De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van ongewenste effecten tussen PPI's en prokinetica.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)



1.2. Wat zegt de deskundige? (Kindt 2018)

1.2.1. Therapeutische benadering

1.2.1.1. Inleiding

Ondanks het vaak voorkomen van dyspepsie als klacht en functionele dyspepsie als ziekte, bestaan er geen studies van goede kwaliteit. De kwaliteit wordt vaak negatief beïnvloed door het beperkt aantal geïncludeerde patiënten, een behandelduur van minder dan 4 weken, onduidelijkheid over de blindering of onvolledigheid van de resultaten. Ook bestaat er vaak inconsistentie in de resultaten tussen verschillende studies. De aanwezige evidentie wordt verder versnipperd door de wijzigingen in definitie van functionele dyspepsie over de loop der jaren (Rome II, Rome III, andere definities). Bovendien wordt het succes van behandeling niet op dezelfde manier beoordeeld. De Cochrane Foundation heeft voor functionele dyspepsie de behandeling met PPI's heeft vergeleken met placebo, H2-antihistaminica of prokinetica (Pinto-Sanchez 2017).

1.2.1.2. Leefstijladviezen

Uitleg over de aandoening en geruststelling van de patiënt kan bij milde klachten volstaan. Daarnaast kunnen algemene leefstijladviezen worden gegeven. Vreemd genoeg komen deze adviezen overeen met de adviezen die bij gastro-oesofageale reflux worden gegeven. Dit reflecteert de gelijkenissen in symptomen die tussen beide aandoeningen bestaan. Er zijn geen studies die aantonen dat opvolging van leefstijladviezen effectief is bij functionele dyspepsie.

1.2.1.3. PPI versus placebo

Eén meta-analyse die 6.172 patiënten zonder argumenten voor pyrosis uit 18 RCT's met een behandelduur variërend tussen 2 weken en 6 maanden groepeerd, toont een positief effect van PPI's versus placebo op globale symptoomscore van functionele dyspepsie (RR 0,88 (0,82 – 0,94)) (Pinto-Sanchez 2017). De kwaliteit van de studies is echter laag.

In dezelfde meta-analyse werd het effect van PPI's versus placebo op de levenskwaliteit bij een behandeling van 4 weken nagegaan door middel van de SF-36 (2 studies, 1.177 patiënten) en de *Psychological general well-being index* (1 studie, 453 patiënten). Er werd echter geen verschil aangetoond in levenskwaliteit tussen patiënten die behandeld werden met PPI's of placebo. De beschikbare evidentie werd hierbij als matig beschouwd.

6 studies die mogelijke ongewenste effecten van PPI's versus placebo onderzochten werden in de meta-analyse geïncludeerd, voor in totaal 2.693 patiënten en met een behandelduur van 2-8 weken. Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond. De kwaliteit van de evidentie wordt hierbij als matig gescoord.

Of PPI's meer effect hebben in *epigastric pain syndrome* (EPS) versus *postprandial distress syndrome* (PDS) werd - zoals opgenomen in de meta-analyse van Pinto-Sanchez - in 2 studies bestudeerd. Er werd geen verschil aangetoond tussen beide subgroepen van functionele dyspepsie met een RR van 0,99 (0,76 – 1,28) voor EPS, en 0,89 (0,77 – 1,03) voor PDS.

Ondanks de beperkte evidentie in het voordeel van PPI's raden zowel de NICE GORD 2014 als de ACD/ CAG dyspepsia 2017 guidelines een korte proeftherapie met PPI's (gedurende 4 weken volgens



NICE GORD) bij zowel niet-onderzochte dyspepsie als functionele dyspepsie aan. Er is geen evidentie dat een hogere dosis of tweemaal daags PPI effectiever is dan de standaard dosis.

In geval dat eradicatie van *Helicobacter pylori* aangewezen is, wordt een PPI geassocieerd gedurende 7-10 dagen. Verbetert de dyspepsie tijdens eradicatietherapie, maar met snelle recidief na stoppen ondanks succesvolle eradicatie, is het de ervaring van de auteur dat het opnieuw opstarten van een PPI in monotherapie vaak leidt tot voldoende klachtencontrole. De eradicatietherapie fungeerde als het ware als een korte proeftherapie. Er bestaan echter geen studies die dit hebben onderzocht.

1.2.1.4. PPI versus H2-antihistaminica

In dezelfde meta-analyse van Pinto-Sanchez werd de meerwaarde van PPI's versus H2-antihistaminica bestudeerd. Volgens 2 RCT's bij in totaal 740 patiënten bestaat er geen verschil in de globale symptomen van dyspepsie tussen beide behandelingen. Echter de kwaliteit van deze evidentie wordt opnieuw als laag beoordeeld.

1 meta-analyse in patiënten met symptoom dyspepsie die ook aanwezigheid van pyrosis als klachten toeliet, kon wel een meerwaarde van PPI's tegenover H2-antihistaminica (3 studies met in totaal 1.267 patiënten) of antacida (2 studies) aantonen (Delaney 2005). Het relatief risico bedraagt voor PPI's versus antacida 0,64 (0,58 – 0,72). Hierbij dient opgemerkt dat het effect op pyrosis groter was dan op epigastrische pijn: RR 0,46 (0,37 – 0,57) versus 0,69 (0,58 – 0,81).

1.2.1.5. PPI versus prokinetica

Tenslotte werden in de meta-analyse van Pinto-Sanchez PPI's vergeleken met prokinetica. Uit 5 studies die 1.033 patiënten tijdens een behandelduur van 2 tot 4 weken bestudeerden bleken PPI's meer doeltreffend dan prokinetica met een RR van 0,89 (0,81 – 0,99). Echter ook hier is de kwaliteit van de evidentie laag, voornamelijk door de heel korte behandelduur. Dezelfde 5 studies toonden geen verschil in ongewenste effecten tussen beide therapieën. Een goed onderbouwde studie in 262 patiënten merkte geen verschil in levenskwaliteit tussen beide behandelingen.

Interessant om weten is dat volgens de Cochrane review over de behandeling van functionele dyspepsie daterend van 2006 prokinetica de beste keuze vormden bij functionele dyspepsie in vergelijking met placebo. Echter liefst 18 van de 24 geïncludeerde RCT onderzochten het effect van cisapride. Cisapride bleek heel effectief zowel op symptomen als op gastroparese, maar werd afgevoerd omwille van ernstige cardiale ongewenste effecten. Sindsdien heeft de Cochrane Foundation beslist om de behandeling van functionele dyspepsie op te splitsen in verschillende luiken: PPI, prokinetica, H2-antihistaminica, antacida e.d. Enkel de Cochrane meta-analyse rond de rol van PPI's bij functionele dyspepsie werd intussen uitgebracht.

In België zijn de klassieke prokinetica metoclopramide en domperidon beschikbaar. Ook erythromycine heeft prokinetische eigenschappen, maar het kent daarnaast een belangrijke tachyfylaxis bij langdurig gebruik. De therapeutische waarde van nieuwe prokinetica zoals acotiamide en relamoreline wordt verder onderzocht.



1.2.1.6. Antidepressiva

1.2.1.6.1. Tricyclisch antidepressivum (TCA)

Volgens de richtlijnen dient er na falen van PPI, een tricyclisch antidepressivum zoals amitriptyline te worden gestart. Andere antidepressiva werden bestudeerd. Een meta-analyse van 8 RCT's die zowel TCA als SSRI (Selectieve serotonine-heropnameremmers) bevatten toonde een voordeel voor TCA bij subgroep analyse, terwijl dit niet het geval was voor SSRI (Lu 2016). Het blijkt uit dezelfde meta-analyse dat antidepressiva significant meer ongewenste effecten veroorzaakten dan placebo.

1.2.1.6.2. Mirtazapine

Meer recent toonden enkele kleine studies een gunstig effect van mirtazapine. Hierbij werd een effect aangetoond op zowel de klachten als de levenskwaliteit. Daarnaast blijkt mirtazapine ook gewichtstoename bij functionele dyspepsie patiënten met een gewichtsverlies van meer dan 10% voor inclusie teweeg te brengen. Deze resultaten dienen nog te worden bevestigd in grotere studies. Vergelijking met de beschikbare therapieën vond nog niet plaats.

1.2.1.7. Subgroep gebaseerde therapie

Gebaseerd op de positieve resultaten van prokinetica op de subscores van vroegtijdige verzadiging en postprandiaal volheidsgevoel wordt voorgesteld om PDS bij voorkeur te behandelen met prokinetica terwijl PPI's de eerste keuze vormen voor EPS (Talley 2015, Vanheel 2014). Zoals aangegeven blijft de evidentie hiervoor gering.

1.2.1.8. Andere behandelingen

De klinische waarde van nieuwere prokinetica zoals mosapride, acotiamide en relamoreline wordt nog onderzocht. Naast de prokinetische eigenschappen, verbeteren acotiamide en mosapride de maagaccommodatie. Buspirone induceert een belangrijke toename van de maagaccommodatie en verbetert de symptomen in functionele dyspepsie, maar het gebruik ervan wordt gehinderd door de ongewenste effecten. Er is geen studie die het effect van PPI's versus niet-medicamenteuze therapieën bestudeert. Denken we hierbij onder andere aan fytotherapie zoals SWT-5 (Iberogast) of gember, accupunctuur, psychotherapie, ...

1.2.2. Samenvatting en conclusie

Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen het symptoom dyspepsie (ook wel niet-geïnvestigeerde dyspepsie genoemd) en de diagnose functionele dyspepsie. Dit laatste wordt gedefinieerd op basis van de symptomen en niet op basis van een gemeenschappelijke onderliggende pathofysiologie of etiologie. Bovendien verschoof deze definitie in de voorbij 2 decennia waardoor de patiëntenpopulatie in studies niet dezelfde is gebleven.

Een grondige anamnese en klinisch onderzoek waarbij tekenen van potentieel levensbedreigende aandoeningen worden opgespoord, vormen de eerste benadering. In afwezigheid van dergelijke alarmsymptomen mag een proeftherapie met PPI's (of prokinetica volgens sommige richtlijnen) worden overwogen. Bij herval of falen van de proeftherapie is aanvullend onderzoek door middel van gastroscopie aan te bevelen, zo nodig aangevuld met biochemie en echografie van het abdomen. Hoewel het belang van *Helicobacter pylori* bij dyspepsie in België vermoedelijk lager ligt dan de literatuur aangeeft, behoudt het een waarde in de preventie van gastritis in bevolkingsgroepen met



een hogere prevalentie aan infectie. Aangezien maaglediging en pH/impedantiemeting (of ander onderzoek) niet voorspellen welke therapie het meest aangewezen is in de behandeling van functionele dyspepsie, is het niet aanbevolen om deze standaard uit te voeren bij functionele dyspepsie. Overig onderzoek is enkel aangewezen in tertiaire centra, liefst in studieverband.

Geruststelling van de patiënt kan volstaan in milde gevallen. De waarde van leefstijladviezen is niet onderzocht. Bovendien komen deze overeen met adviezen bij refluxklachten. Een recente meta-analyse wijst op het beperkt therapeutisch voordeel van PPI's in functionele dyspepsie. Wanneer patiënten met dyspepsie eerder dan functionele dyspepsie worden bestudeerd, is de meerwaarde van PPI's groter, door het effect op aanwezige klachten van pyrosis. Op basis van de kliniek alleen is het niet mogelijk om reflux volledig uit te sluiten. Een korte proeftherapie van 4 weken met PPI's valt daarom te verantwoorden. Het is mijn mening dat bij afwezigheid van enige respons op vlak van symptomen of levenskwaliteit na 4 weken proeftherapie met PPI, deze dienen te worden gestopt. Heeft de therapie wel effect, kan na 3-6 maanden getracht worden deze af te bouwen. Hierover zijn er echter geen studies voorhanden.

Overige medicamenteuze therapieën omvatten prokinetica en tricyclische antidepressiva, maar ook hier is de evidentie schaars. Mirtazapine lijkt veelbelovend, specifiek in patiënten met functionele dyspepsie met belangrijk gewichtsverlies. Er is geen studie die fytotherapie vergelijkt met PPI. Het afwegen van potentiële voor- en nadelen moet bij elke behandeling bewaakt worden. PPI's hebben in dit opzicht een gunstig profiel.

1.3. Wat besluit de jury?

1.3.1. Inleidende opmerkingen

De vraag heeft betrekking op een groep patiënten met gemeenschappelijke symptomen, dyspepsie zoals gedefinieerd door de zogenaamde 'ROME IV'-criteria, in de afwezigheid van typische refluxsymptomen, en het definiëren van een entiteit die functionele dyspepsie wordt genoemd. Het gaat dus om een heterogene groep. Indien de doeltreffendheid wordt bevestigd, zal die sterk afhangen van het type rekrutering voor de betreffende klinische studie. Er moet ook worden opgemerkt dat er tot op heden geen standaardbehandeling met formeel bevestigde doeltreffendheid bestaat voor functionele dyspepsie, wat duidelijk wordt weerspiegeld door de verscheidenheid van behandelingen in de comparatorgroep van klinische studies: placebo, maatregelen op gebied van leefhygiëne en voeding, H2-antihistaminica, antacida, prokinetica. Sommige studies vergeleken de strategieën ('step up' versus 'step down') in plaats van de geneesmiddelen zelf, wat geen antwoord biedt op vraag 1.

De methodologische kwaliteit van de klinische studies is zwak of matig, en de opvolgingsduur van de studies is kort (zelden langer dan 8 weken).

Het effect kan variëren volgens het gebruikte eindpunt: studies die gebaseerd zijn op symptoombestrijding kunnen soms aanzienlijke verschillen vertonen, terwijl studies die de levenskwaliteit vergelijken consequent geen verschil aantoonde.

Het ontbreken van enig verschil in effect tussen de PPI's en de actieve comparatorgroep, ongeacht de actieve comparator, is een indirect argument ten gunste van de nulhypothese (geen effect).

Wat tenslotte de zogenaamd 'prokinetische' comparatorgroep betreft, deze omvat een groep substanties met variabele farmacologische eigenschappen, waarvan er geen enkel in België



beschikbaar is en waarvan sommige deel uitmaken van dezelfde farmaceutische klasse als cisapride, dat van de Belgische markt werd gehaald omwille van het risico op ernstige hartritmestoornissen.

1.3.2. Besluit van de jury

De jury sluit zich aan bij de bevindingen van het literatuuronderzoek, dat wordt samengevat in onderstaande tabel:

Tabel 8.

PPI versus	Symptomen van dyspepsie	Kwaliteit van leven	Ongewenste effecten
Placebo	Minder symptomen (GRADE C)	Geen verschil	Geen verschil
H2-antihistaminica	Geen verschil		Geen verschil
Prokinetica	Minder symptomen (GRADE C)	Geen verschil	Geen verschil
Antacida	Geen studies		
Leefhygiëne	Geen studies		

De jury sluit zich ook aan bij de richtlijnen (NICE GORD 2014 en ACG/CAG DYSPEPSIA 2017), waarin wordt aanbevolen om de patiënt te adviseren inzake veranderingen aan leefhygiëne, en vooral dan: een gezonde voeding, gewichtsverlies, stoppen met roken, uitlokkende factoren vermijden, het hoofdeinde van het bed verhogen, het nemen van de hoofdmaaltijd van de dag lang voor het slapen gaan. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

In antwoord op de vraag besluit de jury bij een volwassene met dyspepsie **zonder** klinisch typische reflux, dat de risico/batenverhouding van een behandeling met PPI's niet gunstig is in vergelijking met andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne. De jury merkt op dat de risico/batenverhouding van vooral prokinetica erg twijfelachtig is (gezien het risico op ernstige hartritmestoornissen). (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

Als de behandeling met PPI's wordt voorgeschreven op empirische basis, mag de behandeling niet langer dan 4 à 8 weken duren. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



2. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux (pyrosis en/of regurgitatie) de risico-batenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?

2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Drie richtlijnen geven aanbevelingen over interventies voor GORZ en refluxklachten (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen aan om levensstijlwijzigingen te adviseren (NICE GORD 2014, GORD 2013). Beide bevelen aan:

- gewicht te verliezen
- het hoofd van het bed op te hogen
- de hoofdmaaltijd ruim vóór bedtijd te nemen

NICE GORD 2014 beveelt daarenboven aan:

- gezond te eten
- te stoppen met roken
- gekende uitlokkende factoren te vermijden; terwijl GORD 2013 afraadt om routinematig (algemene) triggers te vermijden.

Een PPI wordt in één richtlijn aanbevolen gedurende 4-8 weken (NICE GORD 2014), en gedurende 8 weken in een andere (GORD 2013).

Indien de symptomen terugkeren na de PPI-therapie:

- bevelen drie richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017) een onderhoudstherapie van PPI aan in de laagst mogelijke dosis, of *zo nodig*.
- beveelt één richtlijn (Long-term PPI 2017) aan om de patiënt door te verwijzen om een functioneel probleem uit te sluiten alvorens zich te verbinden aan levenslange PPI-therapie.

Indien er een gedeeltelijke respons is op PPI's, wordt in één richtlijn (GORD 2013) aanbevolen:

- PPI's tweemaal daags in plaats van eenmaal per dag nemen;
- om van PPI te wisselen;
- of om over te schakelen naar een H2-antihistaminicum, of om een H2-antihistaminicum toe te voegen.



Als er geen reactie is op PPI's:

- beveelt NICE aan H2-antihistaminica te proberen;
- beveelt GORD 2013 aan de patiënt door te verwijzen om andere oorzaken uit te sluiten.

Als PPI's effectief zijn maar niet worden verdragen, of als de patiënt niet doorlopend PPI wenst te nemen:

- wordt reflux-chirurgie aanbevolen door twee richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013)

2.1.2. Wat zeggen de studies?

2.1.2.1. PPI's versus placebo

PPI vs placebo in non-erosive reflux disease

Bibliography: Zhang 2013, including Bytzer 2004, Fass 2009, Kahrilas 2005, Kinoshita 2011, Lind 1997, Lind 1999, Miner 2002, Richter 2000, Talley 2001, Talley 2002a, Uemura 2008

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die protonpompinhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met niet-erosieve refluxziekte.

Er werden 11 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

Geen van de 11 RCT's rapporteerde adequaat over *allocation concealment*, en de methode van randomisatie werd onduidelijk gerapporteerd in 10 studies. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in een hoger percentage symptoomverlichting vergeleken met placebo.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen PPI's en placebo.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

2.1.2.2. PPI's versus levensstijl

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

2.1.2.3. PPI's versus antacida

Alginates versus PPI in non-erosive GORD

Bibliography: Chiu 2013

In deze dubbelblinde RCT werd een orale suspensie natriumalginaat (3x/dag) vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag bij 195 patiënten met niet-erosieve GORZ.



De gemiddelde leeftijd was 47 jaar en 20,5% van de patiënten was *H. pylori* positief. De patiënten ondergingen een endoscopische diagnose vóór de start van de studie. De duur van de follow-up was 4 weken.

Er waren geen belangrijke methodologische opmerkingen voor deze RCT.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden van het percentage patiënten met voldoende verlichting van brandend maagzuur of regurgitatie.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in de verandering ten opzichte van baseline van de 'refluxziekte-vragenlijst' tussen natriumalgiinaat en omeprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

2.1.2.4. PPI's versus H2-antihistaminica

PPI vs ANTI H2 in non-erosive reflux disease

Bibliography: Zhang 2013, including Armstrong 2001, Fujiwara 2005, Juul-Hansen 2009, Kobeissy 2012, Nakamura 2010, Richter 2000, Talley 2002b

In de systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die PPI's vergeleken met H2-antihistaminica bij patiënten met niet-erosieve refluxziekte.

Er werden 7 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

3 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep voor steekproefgrootte. Geen van de studies rapporteerde adequaat over *allocation concealment*, en de methode van randomisatie werd in de meeste studies onduidelijk gerapporteerd. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in een hoger percentage symptoomverlichting vergeleken met H2-antihistaminica.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen PPI's en H2-antihistaminica.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

2.1.2.5. PPI's versus prokinetica

PPI vs prokinetic in reflux symptoms or in endoscopy-negative reflux disease

Bibliography: Cochrane Sigterman 2013, including Galmiche 1997, Hatlebakk 1999
--

In de systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die PPI's vergeleken met prokinetica bij patiënten met refluxsymptomen of met endoscopie-negatieve refluxziekte. Deelnemers moesten deel uitmaken van een empirische behandelgroep (zonder endoscopie bij toewijzing van de behandeling) of van een endoscopie-negatieve refluxziekte-groep (geen tekenen van erosieve oesofagitis).

Er werden 2 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 tot 8 weken.



In beide RCT's was er onvoldoende informatie over *allocation concealment*, en was er een onduidelijk risico van selectieve rapportering. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een empirische behandeling met PPI's resulteerde in meer remissie van zuurbranden vergeleken met een empirische behandeling met een prokineticum bij patiënten met refluxsymptomen.
(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Een empirische behandeling met PPI's resulteerde in meer remissie van zuurbranden vergeleken met een behandeling met een prokineticum bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte.
(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

2.2. Wat zegt de deskundige? (Louis 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

2.2.1. Maatregelen op het vlak van leefhygiëne

- Gewichtsverlies voor patiënten met overgewicht of met recent toegenomen gewicht (matig niveau van bewijskracht)
- Verhoging met 45° van het hoofdeinde van het bed voor patiënten die 's nachts problemen hebben (regurgitatie) (laag niveau van bewijskracht)
- Respecteren van een tussenpoos van minimum 3 uur tussen het avondmaal en het naar bed gaan (laag niveau van bewijskracht)

Deze maatregelen maken deel uit van de behandeling van GORZ vooraleer een geneesmiddel voor te schrijven (Katz 2013). Vragen over voeding en over te mijden voedingsmiddelen worden eveneens vaak gesteld door de patiënten. Een evenwichtig dieet volgen en voedingsmiddelen vermijden waarvan de patiënt ondervindt dat ze refluxsymptomen kunnen uitlokken, zijn de te volgen aanbevelingen. Het is niet aan te bevelen om een lijst van te vermijden voedingsmiddelen of dranken op te stellen; dit heeft een negatieve invloed op de levenskwaliteit van de patiënt en is niet doeltreffend gebleken (Katz 2013). Een belangrijk punt betreft het gewicht en de gewichtstoename in de afgelopen maanden wat soms het optreden van symptomen kan verklaren. Uit één studie bleek dat een matig gewichtsverlies het risico op refluxsymptomen met 40% kan verminderen (Jacobson 2006).

2.2.2. Medicamenteuze behandeling

2.2.2.1. Onregelmatig optredende, weinig frequente en met tussenpozen optredende klachten (<1 x per week)

Antacida en H₂-antihistaminica spelen een rol bij de behandeling (1 tot 3 x per dag). PPI's worden niet als eerstelijnsbehandeling aangeboden gezien het weinig frequente karakter van de symptomen.



2.2.2.2. Snel opeenvolgende symptomen (meerdere keren per week)

PPI's zijn tot op vandaag de meest krachtige geneesmiddelen die op de markt beschikbaar zijn voor het remmen van de afscheiding van maagzuur. Ze hebben hun nut bewezen voor het behandelen en voorkomen van het terugkeren van complicaties van pathologische zuur reflux (pyrosis). Hun doeltreffendheid is het meest uitgesproken voor de genezing van oesofagitis (slokdarmontsteking) en neemt vervolgens geleidelijk af wat betreft het bestrijden van pyrosis (zuur reflux), regurgitaties (oprispingen) en voor de zogenaamd atypische manifestaties (Boeckxstaens 2014). De meeste studies over PPI's hebben betrekking op patiënten met een aangetoonde oesofagitis en de PPI's gaven een snellere symptoombestrijding van de H2-antagonisten of placebo en een beter symptomatisch responspercentage.

In geval van snel opeenvolgende typische symptomen van GORZ is het aan te bevelen om gedurende een korte periode een empirische behandeling met PPI's op te starten. Dit is een redelijke aanpak om de diagnose van GORZ te bevestigen in het geval van typische symptomen. De gevoeligheid van een empirische test voor PPI's is echter niet perfect en een negatief resultaat sluit reflux dus niet uit (Kahrilas 2012, Dent 2010). Een PPI-behandeling met halve doses of standaarddoses zal worden voorgeschreven gedurende 4 tot 8 weken.

In geval van recidief na stopzetting van de empirische behandeling, kan een 'on demand'-behandeling (de patiënt neemt zijn PPI's enkel tijdens de symptomatische perioden) of een intermitterende behandeling (maximum 4 weken) worden voorgesteld.

Langdurig voorschrijven van H2-antihistaminica is niet aanbevolen wegens tachyfylaxie.

Er mag niet worden vergeten dat in deze populatie respons op placebo vaak voorkomt en wordt opgemerkt bij meer dan 20% van de patiënten in klinische studies (Boeckxstaens 2014).

2.3. Wat besluit de jury?

Bij een volwassene met dyspepsie met klinisch typische reflux (pyrosis en/of regurgitatie) is de risico/batenverhouding van een PPI-behandeling gunstig vergeleken met placebo, H2-antihistaminica en prokinetica. Deze verhouding is onzeker in vergelijking met antacida. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)

Bij de keuze tussen PPI's en antacida moet men zich laten leiden door de frequentie van de symptomen. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Dezelfde opmerking betreffende de risico/batenverhouding van prokinetica is van toepassing (het risico op ernstige hartritme stoornissen). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Het effect van de testbehandeling met PPI's moet na 4 tot 8 weken opnieuw worden geëvalueerd (cfr. de-escalatiestrategie, antwoord op vraag 3). (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Op basis van de richtlijnen blijven niet-medicamenteuze maatregelen op het vlak van leefhygiëne aanbevolen (cfr. 1.3.2.: een gezonde voeding, gewichtsverlies, stoppen met roken, uitlokkende factoren vermijden, het hoofdeinde van het bed verhogen, het nemen van de hoofdmaaltijd van de dag lang voor het slapen gaan). (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)



3. Wat is bij een volwassene in geval van dyspepsie met klinisch typische reflux en gedocumenteerde oesofagitis (waarvan het stadium is bepaald), de risicobatenverhouding van een behandeling met een PPI (potentiële klinische winst) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?

Opmerking van jury: het gaat hier om patiënten met typische refluxziekte. De term dyspepsie (= symptoom) is hier minder op zijn plaats.

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Opmerking van de jury:

In de voorgelegde literatuurstudie leest de jury

3.1.3 Het hoofdstuk "Oesofagitis" bevat alleen studies die specifiek zijn gericht op patiënten met erosieve refluxoesofagitis.

3.2.4 Bij reflux-oesofagitis is het belangrijk om het onderscheid te maken tussen therapie voor genezing van oesophagitis (meestal 8 weken) en onderhoudstherapie (onderzoeken met een duur tot 12 maanden).

De jury merkt op dat ernstige erosieve oesofagitis, waarover deze vraag het heeft, wordt gedefinieerd als Los Angeles classificatie graad C – D. Zijn er geen letsels zichtbaar (non-erosieve refluxziekte) dan kan men refereren naar het antwoord op vraag 2.

Drie richtlijnen doen aanbevelingen over interventies voor oesofagitis (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen aan om levensstijlwijzigingen te adviseren (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Beide bevelen aan:

- gewicht te verliezen
- het hoofd van het bed op te hogen
- de hoofdmaaltijd ruim vóór bedtijd te nemen



NICE GORD 2014 beveelt daarenboven aan:

- gezond te eten
- te stoppen met roken
- gekende uitlokkende factoren te vermijden; terwijl GORD 2013 afraadt om routinematig (algemene) triggers te vermijden.

Een PPI, voor genezing van oesofagitis, wordt gedurende 8 weken aanbevolen in twee richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Als het effect van PPI's gedeeltelijk is:

- beveelt GORD 2013 aan om PPI's tweemaal per dag in plaats van eenmaal per dag in te nemen, of om een andere PPI te proberen.

Als er geen effect is van het PPI:

- beveelt NICE aan om ofwel dezelfde PPI in een dubbele dosis te nemen, ofwel over te schakelen naar een andere PPI (in een standaarddosis of in een dubbele dosis).
- beveelt GORD 2013 aan de patiënt door te verwijzen om andere oorzaken uit te sluiten.

Een langdurige onderhoudsbehandeling met PPI's wordt aanbevolen door drie richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

3.1.2. Wat zeggen de studies?

3.1.2.1. Acute behandeling van milde oesofagitis (graad A-B)

Voorafgaandelijke opmerking van de jury en reactie van de literatuurgroep

Opmerking van de jury:

De literatuurstudie heeft zich beperkt tot een analyse van de studies die het effect van PPI's bestudeerde bij ernstige oesofagitis en opgenomen waren in 2 richtlijnen (NICE GORD 2014 en GORD 2013). Er werd weinig aandacht besteed aan het onderscheid tussen acute behandeling versus onderhoudstherapie. Er werd geen literatuurstudie gedaan van de behandeling van milde oesofagitis. Tenslotte werd er geen evaluatie gedaan van baten-risico-analyse alhoewel een richtlijn hieromtrent geselecteerd werd (Long-term PPI). De jury heeft dan ook bepaalde aanbevelingen van deze richtlijn in zijn besluit opgenomen.

Reactie van de literatuurgroep:

Addendum

Tijdens de consensusvergadering kreeg de bibliografiegroep de opmerking dat het literatuuroverzicht de indruk wekt dat er onvoldoende onderbouwing is voor het voorschrijven van PPI's bij refluxoesofagitis, hetgeen de richtlijnen tegensprekt (de richtlijnen geven een hoge graad van evidentie aan deze aanbeveling).

Bij het plannen van het literatuuroverzicht heeft de bibliografiegroep inderdaad studies met de groep met patiënten met **refluxoesofagitis graad A & B** gemist voor de vergelijkingen **PPI versus controle**, **PPI versus H2-antihistaminica** en **PPI versus prokinetica**.

De systematische review die in het hoofdstuk "GORD" voor deze vergelijkingen wordt besproken, includeerde enkel studies bij patiënten met **niet-erosieve refluxziekte**, terwijl de systematische review in het hoofdstuk "Refluxoesofagitis" enkel patiënten met **refluxoesofagitis C & D** besprak.



Het blijft waar dat er weinig evidentie bestaat over patiënten met refluxoesofagitis graad C & D (wat overigens zeker niet wil zeggen dat PPI's daarom niet aanbevolen zijn bij deze groep), maar er is wél meer onderbouwing voor patiënten met refluxoesofagitis in het algemeen. Dit werd niet besproken in ons literatuuroverzicht, daarom volgen hier enkele bijkomende gegevens:

De **GORD 2013 aanbeveling** met betrekking tot PPI's bij oesofagitis door reflux was gebaseerd op een meta-analyse uit 1997 (Chiba 1997).

In deze meta-analyse werd een indirecte vergelijking gemaakt tussen PPI's, H2-antihistaminica en placebo, voor het genezen van oesofagitis.

- Percentage genezing met placebo: 28,2%
- Percentage genezing met PPI's: 83,6%
- Percentage genezing met H2-antihistaminica: 51,9%

De **NICE GORD 2014 richtlijn** voerde een systematische opzoeking uit tot 2004 en een meta-analyse van de geselecteerde studies met betrekking tot de farmacologische behandeling van GORZ. **Toepasbaar op lichte oesofagitis bij niet-erosieve refluxziekte.** Het werd door NICE niet nodig geacht om deze aanbevelingen te wijzigen of de opzoekingen te hernieuwen toen de richtlijn in 2014 werd bijgewerkt.

Tabel 9. Uitkomst: acute genezing van oesofagitis door reflux

PPI versus placebo	4 RCT's, 380 patiënten	SS meer genezing met PPI RR 3,53 (95% BI 2,17 tot 5,73)
H2-antihistaminica versus PPI	16 RCT's, 2.312 patiënten	SS meer genezing met PPI RR 0,57 (95% BI 0,52 tot 0,63)
PPI versus prokinetica	1 RCT, 272 patiënten	SS meer genezing met PPI 56% versus 26% genezen

Tabel 10. Uitkomst: relaps van oesofagitis door reflux (onderhoudsbehandeling)

PPI versus placebo	9 RCT's, 1.381 patiënten	SS minder relaps met PPI RR 0,25 (95% BI 0,15 tot 0,42)
PPI versus H2-antihistaminica	7 RCT's, 941 patiënten	SS minder relaps met PPI RR 0,35 (95% BI 0,26 tot 0,48)

3.1.2.2. Acute behandeling van ernstige oesofagitis (graad C-D)

Opmerking van de jury:

De jury wil ook verwijzen naar de studies die PPI's met PPI's vergelijken, die een effect van PPI's aantonen op ernstige oesofagitis en die opgenomen zijn onder punt [9.1.2.](#)

3.1.2.2.1. PPI's versus placebo

Pantoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis
Bibliography: NICE 2014, including Richter 2000

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden waarin pantoprazol werd vergeleken met placebo voor de genezing van ernstige oesofagitis. De RCT had een follow-up van 8 weken. Pantoprazole 20 of 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met placebo.



In deze RCT werd *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd, en werd de studie door de industrie gesponsord. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Een behandeling met pantoprazol resulteerde in meer door endoscopie bevestigde genezing vergeleken met placebo.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

3.1.2.2.2. PPI's versus levensstijl

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

3.1.2.2.3. PPI's versus antacida

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

3.1.2.2.4. PPI's versus H2-antihistaminica

Lansoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014; including Jansen 1999, Robinson 1995

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 2 RCT's gevonden die lansoprazol vergeleken met ranitidine voor de genezing van ernstige oesofagitis. De RCT's had een follow-up van 8 weken.

Lansoprazol 30 mg éénmaal per dag werd vergeleken met ranitidine 150 mg tweemaal per dag in één RCT, en met ranitidine 300 mg tweemaal per dag in de andere.

In deze meta-analyse werden enkel patiënten met oesofagitis graad C of D geëvalueerd. Als gevolg hiervan was de steekproefgrootte die gebruikt werd voor de meta-analyse zeer klein.

Er was een grotere proportie patiënten met endoscopisch bevestigde genezing met lansoprazol vergeleken met ranitidine in patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

Pantoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Koop 1995, Meneghelli 2002, Metz 2003, Richter 2004
--

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 4 RCT's gevonden die pantoprazol vergeleken met ranitidine. De duur van de RCT's varieerde van 8 weken tot 12 maanden.



Twee RCT's evalueerden de genezing van refluxoesofagitis en vergeleken pantoprazol 40 mg eenmaal daags met ranitidine 150 mg tweemaal daags. Twee RCT's evalueerden de onderhoudsbehandeling van refluxoesofagitis en vergeleken pantoprazol 20 of 40 mg eenmaal daags met ranitidine 150 mg tweemaal daags.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyses. Bovendien was bij één RCT de *allocation concealment* en methode van randomisatie onduidelijk, en werden alle RCT's door de industrie gesponsord. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Pantoprazol resulteerde in een hoger percentage patiënten die in remissie bleef vergeleken met ranitidine.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Pantoprazol resulteerde in meer endoscopisch bevestigd behoud van genezing vergeleken met ranitidine.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

3.1.2.2. Onderhoudstherapie

Lansoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Robinson 1996
--

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden waarbij lansoprazol vergeleken werd met placebo voor de onderhoudsbehandeling van ernstige refluxoesofagitis. De RCT had een follow-up van 12 maanden.

Lansoprazol 15 of 30 mg éénmaal per dag werd vergeleken met placebo.

In deze meta-analyse werden enkel patiënten met oesofagitis graad C of D geëvalueerd. Als gevolg hiervan was de steekproefgrootte die gebruikt werd voor de meta-analyse zeer klein.

Er was een grotere proportie patiënten die in remissie bleef na 12 maanden behandeling met lansoprazol in patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

3.2. Wat zegt de deskundige? (Louis 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Gastro-oesofageale reflux met gedocumenteerde (en gestadieerde) oesofagitis: wat is de risico/batenverhouding van een PPI-behandeling (mogelijk klinisch voordeel) versus andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne?



We willen even herinneren aan de doeleinden van de behandeling van GORZ:

- snelle symptoombestrijding en verbetering van de levenskwaliteit van de patiënten
- genezing van letsels bij ernstige oesofagitis en voorkomen van recidief
- voorkomen van eventuele complicaties

Bij door reflux veroorzaakte oesofagitis gebeurt de antisecretoire behandeling met PPI's aan volle dosis: de superioriteit van PPI's in vergelijking met H2-antihistaminica is bewezen ongeacht de ernst van de oesofagitis (Katz 2013). Symptomatische en endoscopische recidieven van oesofagitis na het stopzetten van de antisecretoire behandeling komen vaker voor naarmate de oesofagitis ernstiger is. De genezing van laaggradige oesofagitis is geen doel op zich. Ook wordt niet aanbevolen om zich te vergewissen van de genezing ervan door een endoscopie uit te voeren. Het gebeurt slechts zelden dat de graad van oesofagitis bij een patiënt in de loop van de tijd verergert indien er geen significante gewichtstoename is.

3.2.1. Erosieve reflux

3.2.1.1. Startbehandeling (voor genezing)

- Laaggradige oesofagitis (graad A of B): Halve dosis of standaarddosis van PPI gedurende 4 weken. In geval van persistentie van de symptomen, standaarddosis van PPI gedurende 4 extra weken.
- Ernstige oesofagitis (graad C of D): behandeling met standaarddosis gedurende 8 weken. Een dubbele dosis kan worden voorgeschreven in het geval van persistentie van de symptomen of niet genezing na de acute fase. Endoscopische controle is wenselijk om de behandeling op lange termijn te begeleiden en om de aanwezigheid uit te sluiten van een onderliggende intestinale metaplasie (Barrett slijmvlies) waarvoor opvolging vereist is.

3.2.1.2. 'On demand'-behandeling

Een 'on demand'-behandeling of intermitterende behandeling aan de kleinst mogelijke doeltreffende dosis wordt voorgesteld voor patiënten met een door reflux veroorzaakt oesofagitis van graad A of B, na onderbreking van de behandeling op het einde van de acute fase, de zogenaamde genezing.

3.2.1.3. Onderhoudsbehandeling

Een onderhoudsbehandeling wordt voorgesteld:

- in geval van snel of frequent terugkeren van de GORZ-klachten op het einde van de behandeling (PPI aan de kleinste doeltreffende dosis voor symptoombestrijding)
- in geval van ernstige oesofagitis (graad C of D) (standaarddosis PPI)
- in geval van een Barrett-slokdarm (standaarddosis PPI)

3.2.2. Refractaire reflux

In geval van gedeeltelijke symptomatische respons op een PPI-standaarddosis gedurende 4 tot 8 weken, kunnen verschillende opties worden voorgesteld:

- een 'on demand' H2-antihistaminicum 's avonds bij het slapengaan in geval van niet frequente plaatselijke symptomen (risico van tachyfylaxie bij continu gebruik)
- 'on demand' antacida naast de PPI-behandeling
- de PPI dosis verdubbelen
- van PPI veranderen



De niet-respondenten moeten opnieuw worden geëvalueerd voor GORZ of een andere pathologie (Katz 2013). Ambulante monitoring van GORZ door pH-impedantiemeting van de slokdarm zal toelaten om de persistentie van zure reflux (10 % van de patiënten) of licht zure reflux (30 tot 40% van de patiënten) te documenteren.

In geval van gedocumenteerde persisterende reflux,

- kan de PPI-dosis worden verhoogd en/of gecombineerd met antacida.
- Baclofen (dat werkt via een tijdelijke relaxatie van de onderste slokdarmsfincter) kan in sommige gevallen worden voorgesteld, maar wordt vaak slecht verdragen.
- Een chirurgische ingreep kan worden besproken.

3.3. Wat besluit de jury?

Bij een op endoscopie bewezen oesofagitis worden, naast levensstijlmaatregelen, een PPI in standaarddosis aangeraden aangezien PPI's efficiënter zijn dan placebo en H2-antihistaminica. (*GRADE A, sterke aanbeveling*) In de door de literatuurstudie geselecteerde richtlijnen Long-term PPI 2017 leest de jury dat de baten groter zijn dan de potentiële risico's in deze indicatie.

Er bestaat geen evidentie dat in acute setting andere maatregelen beter zijn dan PPI's in normale dosering waarvan aangetoond werd dat ze naast symptoomcontrole ook vaak de letsels helen.

Bij lichte vormen (graad A-B) kan gestart worden met een halve dosering PPI gedurende 4 weken, te verhogen naar de standaarddosis in geval van onvoldoende symptoomcontrole. Bij ernstige vormen wordt steeds de standaarddosis aangeraden. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Bij lichtere vorm van oesofagitis (A-B) en bij oesofagitis graad 0 (per definitie geen erosieve oesofagitis) is geen endoscopische controle nodig maar is symptoomcontrole voldoende. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Endoscopische controle na 8 weken is enkel aangewezen voor ernstige oesofagitis (graad C-D) waarbij heling nagestreefd wordt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Enkel voor graad C-D oesofagitis is een onderhoudstherapie met standaarddosis PPI aangewezen. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Voor lichtere vormen (graad A-B) wordt de behandeling best onderbroken na 4 weken symptoomcontrole. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Bij recidief van klachten worden PPI's herstart en doorgegeven in de laagst mogelijke dosering en frequentie van toediening om symptoomcontrole te behouden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Hierbij moet rekening worden gehouden met de individuele risico/baten balans gezien het hier vooral om comforttherapie gaat. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Langdurig gebruik van H2-antihistaminica wordt niet aangeraden omwille van gevaar voor tachyfylixie. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Als het effect van PPI's onvoldoende is en de klachten niet frequent optreden wordt een combinatie met antacida of een combinatie met een H2-antihistaminicum 's avonds aanbevolen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Bij meer uitgesproken klachten wordt een dubbele dosis PPI aangeraden en moet anti-refluxchirurgie overwogen worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



4. Wat is in geval van een Barrett-slokdarm de risico-batenverhouding van de PPI's (potentiële klinische winst) versus geen medicamenteuze behandeling, andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida), endoscopische of heelkundige behandeling en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne, afhankelijk van de vastgestelde endoscopische/histologische kenmerken?

4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De bibliografiegroep zocht aanbevelingen die de rol van PPI's in het beleid van Barrett-oesofagus specificeerden, en informatie over de vergelijking van PPI's met andere behandelingen. Hij heeft geen verdere aanbevelingen gezocht met betrekking tot opvolging van Barrett-oesofagus of gespecialiseerde behandelingen (bijvoorbeeld endoscopische therapie, heelkunde).

Vier richtlijnen vermelden het gebruik van PPI's in het beleid van Barrett-oesofagus (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017, ACG BARRETT 2016).

Drie richtlijnen bevelen PPI's aan voor de symptomatische behandeling van refluxklachten (Australië Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen langdurige PPI's aan als een preventieve maatregel tegen maligne progressie (ACG BARRETT 2016, Lange-termijn PPI 2017).

Twee richtlijnen vermelden specifiek dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik van een PPI als een preventief middel tegen maligniteit aan te bevelen (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014).

4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.2.1. PPI's versus placebo

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met placebo vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.



4.1.2.2. PPI's versus levensstijl

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

4.1.2.3. PPI's versus antacida

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

4.1.2.4. PPI's versus H2-antihistaminica

PPI vs H2RA in Barrett's oesophagus
--

Bibliography: Rees 2010, including Caldwell 1996, Weinstein 1996, Peters 1999

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die PPI's (omeprazol) vergeleken met H2-antihistaminica (cimetidine of ranitidine).

Er werden 3 RCT's gevonden die na 12 maand de reductie in de lengte van Barrett-oesofagus evalueerden. Er werden geen RCT's gevonden die het risico op oesofageale adenocarcinoma of een hoge graad dysplasie evalueerden. 2 RCT's werden enkel als abstract gepubliceerd. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Van de 3 RCT's evalueerden 2 studies ook de oppervlakte van de Barrett-oesofagus.

Er was geen statistisch significant verschil in de reductie van de lengte in Barrett-oesofagus tussen PPI's en H2-antihistaminica.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

PPI's resulteerden in een grotere afname van de oppervlakte Barrett-mucosa in vergelijking met H2-antihistaminica.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

4.1.2.5. Endoscopische behandeling versus PPI's

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met endoscopische behandeling vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

4.1.2.6. PPI's versus chirurgie

Antireflux surgery vs PPI in Barrett's oesophagus
--

Bibliography: Rees 2010 discusses Parrilla 2003

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die antireflux-chirurgie (Nissen funduplicatie) vergeleken met PPI's (H2-antihistaminica/PPI) bij patiënten met Barrett-oesofagus.

Er werd 1 RCT gevonden met een mediane follow-up van 6 jaar (range: 1-18) en 5 jaar (range: 1-18) bij patiënten die respectievelijk heelkunde hadden ondergaan en behandeld werden met H2-antihistaminica/PPI.



De interpretatie van de resultaten is moeilijk omdat patiënten in de groep waarbij maagzuursecretie werd onderdrukt, van 1982 tot 1992 ranitidine kregen en vanaf 1992 in de plaats hiervan omeprazol. Daarnaast werden vóór 1997 enkel patiënten geïnccludeerd met een Barrett-segment > 3 cm. Negen van de 56 (16%) chirurgische patiënten met terugkerende reflux, zoals bepaald door pH-monitoring, werden geëxcludeerd omdat hun operatie niet succesvol was. Ten slotte lijkt er enige inconsistentie te bestaan in de rapportering tussen de meta-analyse (Rees 2010) en de originele publicatie (Parrilla 2003).

Er was geen statistisch significant verschil na 12 maanden in de reductie/omkering van Barrett-oesofagus/dysplasie tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in de progressie naar kanker tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in complicaties tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Chirurgie resulteerde in minder patiënten met progressie naar de novo dysplasie in vergelijking met H2-antihistaminica/PPI.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in complete eradicatie van dysplasie (na 5-jaar follow-up) tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

4.1.2.7. PPI versus PPI

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's head-to-head vergeleken en die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep.

4.2. Wat zegt de deskundige? (Deprez 2018) *(vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

4.2.1. Actuele gegevens inzake diagnose, evolutie en risico's

Bij een endobrachyoesofagus (EBO) of Barrett-slokdarm wordt het gebruikelijk plaveiselepitheel in de distale slokdarm vervangen door een gespecialiseerd type intestinaal epitheel, via een metaplastisch proces.

De meest verspreide hypothese is dat de Barrett-slokdarm een verworven aandoening is die samenhangt met GORZ; ze stemt overeen met een abnormaal herstelproces van de door erosieve



oesofagitis veroorzaakte letsels, waardoor denudatie optreedt van het epithelium gevolgd door een re-epithelialisatie door glandulair slijmvlies. De meeste patiënten met een Barrett-slokdarm lijden aan ernstige reflux na grote veranderingen in de voornaamste fysiopathologische factoren van GORZ. Acido-peptische blootstelling is de belangrijkste etiologische factor, maar niet de enige, want ook secreties door de gal en door enterogastrische reflux spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van een Barrett-slokdarm en de complicaties ervan. Deze dubbele blootstelling veroorzaakt oxidatieve stress en wijzigingen aan het DNA van de epitheelcellen van de slokdarm. De anciënniteit van de refluxsymptomen, de mate van onvermogen van de onderste slokdarmsfincter en de wijziging van de oesofageale klaring zijn aanzienlijk groter bij patiënten met een lange Barrett-slokdarm dan bij hen die een korte Barrett-slokdarm hebben en er bestaat een correlatie tussen de lengte van de Barrett-slokdarm en de blootstelling van de slokdarm aan zuur en gal. Er wordt ook steeds meer gewezen op de rol van centrale (abdominale of buik) obesitas. Dit zou kunnen worden verklaard door een sterkere predispositie voor hiatushernia, door een verhoging van de intragastrische druk waardoor GORZ wordt bevorderd of door een bepaald hormonaal profiel. (Coron 2011)

Een Barrett-slokdarm komt veel voor in de algemene bevolking en vooral bij patiënten die lijden aan chronische GORZ. Een Barrett-slokdarm is echter vaak asymptomatisch en de prevalentie ervan is niet nauwkeurig bekend. Studies met grote populaties melden een prevalentie van 1% bij patiënten die een endoscopie ondergingen, voor alle indicaties samen. In een Europese studie was de totale prevalentie 1,6%; er dient opgemerkt te worden dat meer dan 40% van de patiënten geen refluxsymptomen had en dat de auteurs geen risicofactoren voor een Barrett-slokdarm identificeerden bij asymptomatische patiënten. (Ronkainen 2005)

Refluxsymptomen zijn slechte voorspellers van de aanwezigheid van een Barrett-slokdarm en hun intensiteit hangt niet samen met de aanwezigheid van een Barrett-slokdarm, terwijl de frequentie en de anciënniteit van de symptomen dat wel zijn. De lengte van een Barrett-slokdarm wordt beïnvloed door de mate van blootstelling aan zuur, en beide houden verband met de aanwezigheid en de grootte van een hiatushernia. De andere risicofactoren voor een Barrett-slokdarm zijn het geslacht, de leeftijd en etniciteit. Een Barrett-slokdarm treedt vaker op bij mannen dan bij vrouwen: de geslachtsverhouding varieert tussen 2 en 3:1. De prevalentie van een Barrett-slokdarm stijgt met de leeftijd en bereikt een plafond vanaf 60 jaar. Barrett-slokdarm komt meer voor bij patiënten van het blanke ras. De reden voor deze predispositie is niet duidelijk. Chronisch alcoholgebruik en roken zijn op zijn best kleine risicofactoren.

De voornaamste complicatie van een Barrett-slokdarm is de maligne ontaarding ervan in een adenocarcinoom. De meeste adenocarcinomen van de slokdarm worden laattijdig gediagnosticeerd wanneer ze dysfagie (voedselpassagestoornis) veroorzaken. Via endoscopie kan dan een Barrett-slokdarm worden ontdekt die tot dan toe onopgemerkt was gebleven. Het doel van monitoring van Barrett-slokdarm is het opsporen van letsels die voorafgaan aan het stadium van invasieve maligniteit en het diagnosticeren van een adenocarcinoom in een mogelijk nog geneesbaar stadium. De behandeling gebeurt in die gevallen door het wegsnijden (resectie) van de zichtbare letsels (endoscopische mucosectomie door EMR of submuceuze dissectie), daarna radiofrequentie ablatie van de dysplastische Barrett-slokdarm. Met deze behandelingen werd een hoog percentage genezing bereikt, maar dit vereist wel opvolging en een permanente anti-refluxbehandeling.

4.2.2. Rol van de PPI's bij Barrett

De mogelijke indicaties van PPI's bij een Barrett-slokdarm worden vaak door elkaar gehaald in de richtlijnen of tijdschriftartikels. Mijn voorstel is om ze op te splitsen in 5 grote gedifferentieerde indicatiegroepen naarmate ze samenhangen met goedaardige symptomen of letsels, neoplastische en pre-neoplastische letsels, mogelijke Barrett-regressie, preventie van kanker of re-epithelialisatie van het epidermoïde slijmvlies na ablatie of excisie van een neoplastische Barrett.



Sommige indicaties zijn niet of niet langer gevalideerd, andere worden momenteel nog bestudeerd, terwijl voor andere een optimalisering nodig is van de PPI-behandeling aan hogere doses dan die aanbevolen bij ongecompliceerde Barrett-reflux.

Groep A

- controle van de refluxsymptomen
- genezing van de met Barrett geassocieerde oesofagitis
- genezing van goedaardige zweren in het Barrett-slijmvlies
- behandeling van bloeding op Barrett-zweren
- behandeling van peptische stenose geassocieerd met Barrett

Groep B

- genezing van oesofagitis of zweren geassocieerd met neoplasie, vóór behandeling door ablatie of excisie
- genezing van zweren geassocieerd met een oppervlakkig adenocarcinoom, vóór excisie
- regressie van de ontsteking na een endoscopie + histologie die laaggradige of hooggradige dysplasie aantonen
- conditionering van Barrett-slokdarm vóór endoscopische behandeling

Groep C

- regressie van de Barrett-extensie

Groep D

- preventie van kanker op Barrett

Groep E

- genezing na ablatie of resectie van intra-epitheliale neoplasie of oppervlakkige kanker

4.2.2.1. Indicatie van groep A: refluxcontrole

De doeleinden van de behandeling van een Barrett-slokdarm zijn het verdwijnen van de symptomen en de ontstekingscomplicaties van GORZ. De anti-secretoire behandeling met PPI's moet de symptomen en de ermee gepaard gaande oesofagitis kunnen laten verdwijnen. De behandelingsprincipes zijn gelijkaardig aan degene die voorgesteld worden bij ernstige oesofagitis rekening houdend met de volgende factoren:

- het refluxvolume kan groter zijn dan bij patiënten met oesofagitis of symptomen zonder Barrett
- de reflux is zowel zuur als niet-zuur
- de refluxgevoeligheid van patiënten kan lager zijn dan bij patiënten met reflux zonder Barrett.

Dit houdt in dat de richtlijnen geen "typische" dosis voorstellen, maar suggereren om te verwijzen ofwel naar de symptomatische respons, ofwel naar de endoscopische respons (volledige genezing van de letsels (met inbegrip van de Barrett-maagzweren)), ofwel naar de pH-meting onder behandeling om de nuttige dosis te "titreren". In de praktijk kunnen doses van 40 tot 120 mg (of hoger) worden voorgesteld.

De Australische richtlijnen besluiten dat PPI's de meest doeltreffende systemische medische behandeling zijn voor refluxcontrole bij patiënten met Barrett en de symptomen duurzaam onder controle zullen houden bij de meeste patiënten (niveau van bewijskracht II). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten kan een hogere dosering dan de standaarddosering vereist zijn (niveau van bewijskracht IV). Er is echter onvoldoende bewijsmateriaal om een dubbele PPI-dosis aan te bevelen wanneer symptoomcontrole of genezing van oesofagitis wordt bereikt met een standaarddosis. (Whiteman 2015)



De indicaties voor anti-refluxchirurgie bij patiënten met een Barrett-slokdarm zijn dezelfde als bij patiënten met chronische reflux; de aanwezigheid van een Barrett-slokdarm mag niet worden beschouwd als een specifieke indicatie voor chirurgische behandeling. De Europese multicentrische LOTUS-studie toonde aan dat chirurgische behandeling de blootstelling van de slokdarm aan zuren beter onder controle houdt dan een behandeling met PPI's, maar dat de doeltreffendheid van de twee behandelingen op symptoombestrijding en levenskwaliteit na drie jaar niet statistisch verschilt.

De ACG richtlijnen stellen voor om anti-refluxchirurgie te overwegen wanneer de symptoomcontrole onvoldoende is bij een "geoptimaliseerde" PPI-dosis (sterke aanbeveling, hoog niveau van bewijskracht). (Shaheen 2016)

De Engelse richtlijnen bevelen (GRADE A) het gebruik van PPI's aan (beter klinisch profiel, GRADE A) voor symptoomcontrole. (Fitzgerald 2014) Anti-refluxchirurgie moet worden overwogen bij patiënten met onvoldoende symptoomcontrole door PPI's. Twee gerandomiseerde studies die PPI's en anti-refluxchirurgie vergeleken hebben een discrete superioriteit aangetoond van chirurgie wat symptoomcontrole betreft (bewijskracht Ib). (Watson 2013, Attwood 2008)

Praktische conclusie: De PPI-dosis moet worden "getitreerd" (40-80 mg, of zelfs meer), op basis van de symptomatische of endoscopische respons en de chirurgische anti-refluxoptie moet worden overwogen als de symptomen of de letsels onvoldoende onder controle zijn.

4.2.2.2. Indicaties van groep B: behandeling van neoplastische letsels

Deze groep omvat verschillende indicaties zoals de genezing van oesofagitis of zweren geassocieerd met neoplasie, genezing van zweren geassocieerd met een oppervlakkig adenocarcinoom (vóór excisie) en regressie van de ontsteking na een endoscopie waarvan de biopsies laaggradige of hooggradige dysplasie aantonen en de conditionering van de slokdarm vóór behandeling door middel van ablatie of excisie. Een Barrett-slokdarm kan inderdaad gecompliceerd worden door ontstekingsletsels met of zonder erosies of zweren die de differentiële diagnose tussen ontstekings- en neoplastische letsels moeilijk maken.

De klassieke behandeling in deze gevallen is een dubbele PPI-dosis met endoscopische controle voor het verifiëren van de genezing van de letsels en om het uitvoeren van nieuwe biopsies die niet gecontamineerd zijn door de ontsteking, mogelijk te maken.

Dysplasie bij Barrett kan worden gekwalificeerd als "onbepaald", licht of ernstig. Overmatige ontsteking veroorzaakt cellulaire afwijkingen waardoor differentiële diagnose tussen afwijkingen door herstel en dysplasie erg moeilijk wordt. Het wordt daarom aanbevolen om het uitvoeren van biopsies te vermijden in het geval van ontstekingsletsels en de patiënt terug onder controle te brengen met PPI's aan een "optimale" dosis. Bij een naïeve patiënt kan dit dus gebeuren zonder PPI's of bij een voor Barrett bekende patiënt met PPI's aan een suboptimale dosis. Het probleem stelt zich voornamelijk wanneer histologie een "onbepaalde" dysplasie aan het licht brengt, maar ook in sommige gevallen van lichte, en zelfs van ernstige, dysplasie.

De behandelingsrichtlijnen voor Barrett stellen daarom traditioneel voor om alleen nieuwe biopsies uit te voeren indien geen ontsteking aanwezig is, vooral bij de diagnose van "onbepaalde dysplasie" zelfs al is het niveau van bewijs relatief zwak (BSG GRADE C). (Shaheen 2016) Een dubbele dosis wordt voorgesteld zoals in alle studies waarin patiënten zijn opgenomen in endoscopische behandelingsprotocollen van ablatie/excisie. (Phoa 2015) Patiënten krijgen vaak ook nog een aanvullende behandeling met H2-antihistaminica bij het slapen gaan.



Praktische conclusie: In geval van vermoeden van dysplastisch of neoplastisch letsel moet op korte termijn een endoscopische controle worden uitgevoerd met een minimum PPI-dosis van 80 mg per dag, of zelfs meer, of gecombineerd met een H2-antihistaminicum voor het slapen gaan. Chirurgie hoort niet thuis bij deze indicatie.

4.2.2.3. Indicaties van groep C: regressie van de Barrett-extensie

Langdurige PPI-behandelingen kunnen een gedeeltelijke re-epithelialisatie van het plaveiselepitheel van de Barrett-slokdarm veroorzaken in de vorm van geïsoleerde eilandjes van epidermoïd slijmvlies in het hart van het glandulaire slijmvlies, maar brengen geen volledige regressie met zich mee van de Barrett-slokdarm; de frequentie van deze plaveiselepitheeilandjes hangt af van de behandelingsduur: ze worden vastgesteld in 25% van de gevallen na een behandeling van 3 jaar en in 100% van de gevallen na 12 jaar behandeling. (Cooper 2006)

Regressie van Barrett wordt gedefinieerd door een vermindering van de lengte of het oppervlak van de intestinale metaplasie. De betekenis van een eventuele regressie wat betreft het kankerrisico is niet duidelijk. Er is onvoldoende bewijs om aan te nemen dat dit tot een vermindering het risico zou leiden. De meta-analyses hebben geen significante regressie van Barrett-slokdarm aangetoond met PPI's of met medische of chirurgische behandeling. (Corey 2003) De richtlijnen komen tot het besluit dat er onvoldoende bewijs is om een PPI of chirurgie voor te schrijven met als doel regressie van de Barrett-slokdarm (niveau van bewijskracht 1, GRADE B-C) (Whiteman 2015).

Praktische conclusie: er is geen indicatie voor het voorschrijven van een PPI (of om anti-refluxchirurgie voor te stellen) bij een asymptomatische patiënt met als doel zijn Barrett-slokdarm te verkleinen.

4.2.2.4. Indicaties van groep D: preventie van kanker bij Barrett

In studies werd getracht de invloed te evalueren van medicamenteuze behandelingen op dysplasie en op het risico van maligne onttaarding van een Barrett-slokdarm. In meerdere studies was de gecumuleerde incidentie van dysplasie significant lager bij patiënten die werden behandeld met een PPI, dan bij hen die niet werden behandeld of die een behandeling met een H2-antagonist kregen; de duur van de behandeling was gerelateerd aan een daling van het risico op dysplasie (El-Serag 2004, Singh 2014, Kastelein 2013). Er kan echter niet worden bevestigd dat het voorschrijven van een PPI op lange termijn toelaat om kanker bij een Barrett-slokdarm te voorkomen, omdat de gepubliceerde studies betrekking hebben op heterogene reeksen en methodologische tekortkomingen vertonen (bias). Het fysiopathologische principe zou dat van een vermindering van de chronische ontsteking zijn.

De recent gepubliceerde aanbevelingen zijn tegenstrijdig: het ACG beveelt de inname aan van een eenmalige dosis PPI als chemische preventie (sterke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht), zelfs bij asymptomatische patiënten en baseert zich daarbij op de gepubliceerde cohorten, de lage kostprijs van de medicatie en het fysiopathologische principe van regressie van de ontsteking. De British Society (aanbeveling van GRADE C) en de Australische richtlijnen komen echter tot het besluit dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik van PPI's aan te bevelen als chemische preventie. Op dit moment is het bewijs inderdaad ontoereikend en zijn prospectieve studies aan de gang (ASPECT). Gezien de vooruitgang die is geboekt bij de endoscopische eradicatie van de dysplastische Barrett, zullen zij echter moeilijk te verwezenlijken zijn.



Praktische conclusie: er is momenteel onvoldoende bewijs om een anti-secretoire behandeling of anti-refluxchirurgie voor te stellen om progressie naar kanker te voorkomen.

4.2.2.5 Indicaties van Groep E: genezing na ablatie of resectie van intra-epitheliale neoplasie of oppervlakkige kanker

Het principe hier berust op initiële observaties na de ablatie van Barrett, waarbij een betere epidermoïde re-epithelialisatie met totale onderdrukking van de zure maagafscheiding werd aangetoond. Het doel was om elke zure reflux te onderdrukken om de stamcellen opnieuw in een niet-zure omgeving te brengen en zo een normale re-epithelialisatie te bevorderen.

Alle protocollen voor de resectie van zichtbare letsels bij Barrett-slokdarm en de vernietiging van het slijmvlies (door radiofrequentie) maakten gebruik van hoge PPI-doses (80 mg), aangevuld door H₂-antihistaminica bij het slapengaan en soms antacida of sucralfaat.

Volgens mijn ervaring zijn doses van 80 tot 240 mg nodig om gastrische achloorhydrie (ontbreken van zoutzuur in het maagsap) te bekomen, op basis van een test van maag-pH of pH-meting gedurende 24 uur. De normalisering van de pH garandeert trouwens niet de volledige onderdrukking van de duodeno-gastro-oesofageale reflux, vooral niet van de galcomponent. (Basu 2002) Dit verklaart het kleine percentage langzaam genezende patiënten na ablatie of resectie.

Praktische conclusie: hoge doses (getitreerd) van antisecretoire middelen, of zelfs anti-refluxchirurgie kunnen nodig zijn na excisie of ablatie van de Barrett-slokdarm om de duodeno-gastro-oesofageale reflux zo goed mogelijk onder controle te houden en een niet-metaplastische epidermoïde re-epithelialisatie toe te laten.

4.2.3. Andere behandelingen

In geen enkele gerandomiseerde studie werden PPI's vergeleken met placebo, met veranderingen aan de leefhygiëne, met antacida bij een Barrett-slokdarm. Daarentegen bleken PPI's superieur aan H₂-antihistaminica, zoals beschreven in het Cochrane review. (van Pinxteren 2010) De BSG besluit dat PPI's het beste klinische profiel hebben voor het controleren van refluxsymptomen bij Barrett-slokdarm (Niveau van bewijskracht GRADE 1a, aanbeveling GRADE A).

De plaats van chirurgie werd besproken bij elke indicatie. Samengevat kan worden gesteld dat er geen statistisch significant verschil is wat betreft de vermindering van Barrett-slokdarm, het optreden van dysplasie of de progressie naar kanker tussen chirurgie en PPI's/H₂-antihistaminica (zwak niveau van bewijskracht). (Parrilla 2003)

Wat vergelijkingen tussen verschillende PPI's betreft, werd nog geen enkele vergelijkende studie uitgevoerd bij Barrett.

Praktische conclusie: er is geen plaats voor antacida of H₂-antihistaminica bij de behandeling van een Barrett, tenzij als aanvulling op PPI's (als avonddosis) bij onvoldoende symptoomcontrole of na ablatie of excisie van een dysplastische Barrett. Chirurgie moet worden overwogen in geval van onvoldoende symptoomcontrole of gedeeltelijke werkzaamheid van PPI's bij de genezing van zweren (na ablatie of resectie van de Barrett-slokdarm).



4.2.4. Conclusies van de deskundige

De behandeling van een Barrett-slokdarm heeft tot doel de symptomen en de ontstekingscomplicaties van GORZ op te lossen. De anti-secretoire PPI-behandeling moet ervoor zorgen dat de symptomen en de ermee gepaard gaande oesofagitis verdwijnen. De behandelingsprincipes zijn gelijkaardig aan die voorgesteld bij ernstige oesofagitis rekening houdend met de volgende factoren: het refluxvolume kan groter zijn dan bij patiënten met oesofagitis of symptomen zonder Barrett, de reflux is zowel zuur als niet-zuur, de refluxgevoeligheid van patiënten kan lager zijn dan bij patiënten met reflux zonder Barrett.

Er is geen plaats voor antacida of H2-antihistaminica bij de behandeling van een Barrett, tenzij als aanvulling op PPI's (als avonddosis) bij onvoldoende symptoomcontrole of na ablatie of excisie van een dysplastische Barrett. Chirurgie moet worden overwogen in geval van onvoldoende symptoomcontrole of gedeeltelijke werkzaamheid van PPI's bij de genezing van zweren (na ablatie of resectie van de Barrett-slokdarm).

De PPI-dosis moet worden "getitreerd" (40-80 mg, of zelfs meer), op basis van de symptomatische of endoscopische respons en de chirurgische anti-refluxoptie moet worden overwogen als de symptomen of de letsels onvoldoende onder controle zijn.

In geval van vermoeden van dysplastisch of neoplastisch letsel moet op korte termijn een endoscopische controle worden uitgevoerd met een minimum PPI-dosis van 80 mg per dag, of zelfs meer, of gecombineerd met een H2-antihistaminicum voor het slapen gaan. Chirurgie hoort niet thuis bij deze indicatie.

Er is geen indicatie voor het voorschrijven van een PPI (of om anti-refluxchirurgie voor te stellen) bij een asymptomatische patiënt met als doel zijn Barrett-slokdarm te verkleinen.

Er is momenteel onvoldoende bewijs om een anti-secretoire behandeling of anti-refluxchirurgie voor te stellen om progressie naar kanker te voorkomen

Hoge doses (getitreerd) van antisecretoire middelen, of zelfs anti-refluxchirurgie kunnen nodig zijn na excisie of ablatie van de Barrett-slokdarm om de duodeno-gastro-oesofageale reflux zo goed mogelijk onder controle te houden en een niet-metaplastische epidermoïde re-epithelialisatie toe te laten.

4.3. Wat besluit de jury?

De jury stelt dat de diagnose van Barrett zorgvuldig moet gesteld worden en dat daartoe, bij histologisch onderzoek, de aanwezigheid van intestinale metaplasie vereist is.

De deskundige geeft volgende definitie: Bij een endobrachyoesofagus (EBO) of Barrett-slokdarm wordt het gebruikelijk plaveiselepitheel in de distale slokdarm vervangen door een gespecialiseerd type intestinaal epitheel, via een metaplastisch proces.

Wat is - afhankelijk van de vastgestelde endoscopische/histologische kenmerken - in geval van een Barrett-slokdarm de risico-batenverhouding van de PPI's (potentiële klinische winst) versus

1. geen medicamenteuze behandeling

- Bij geassocieerde refluxklachten en/of oesofagitis zijn PPI's effectief en aan te raden in een getitreerde dosis (40-80 mg per dag) voor het bekomen van een symptoomcontrole en een



genezing van de oesofagitis. (*GRADE B, sterke aanbeveling*) Routine gebruik van hoge dosis is niet vereist. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

- Bij vermoeden van dysplastisch of neoplastisch letsel is een controle endoscopie na korte behandeling met hoge dosis PPI (80 mg) vereist om de dysplasie al dan niet te bevestigen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Na resectie van een dysplastisch/neoplastisch letsel en ablatie van Barrett mucosa is een behandeling met hoge dosis PPI (80 – 240 mg) vereist om de genezing van de letsels en een niet-neoplastische re-epithelialisatie te bekomen. Nadien moet de dosis aangepast worden tot de dosering nodig om een volledige symptoomcontrole en mucosale heling te behouden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Het absolute risico op complicaties door langdurig gebruik van PPI's is in bovenstaande indicaties laag zodat de verhouding risico-baten zeer gunstig is. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Bij een asymptomatische patiënt zonder oesofagitis is er geen harde indicatie voor PPI's gezien er onvoldoende evidentie bestaat voor een effect op regressie van de Barrett mucosa of preventie van progressie tot carcinoom. Voor hen is de verhouding risico-baten niet duidelijk. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

2. andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida)

- PPI's hebben het beste klinisch profiel voor symptomatische behandeling
- er bestaat geen evidentie voor een superioriteit van H2-antihistaminica of antacida boven PPI's in de behandeling van Barrett oesofagus of oesofagitis. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- H2-antihistaminica kunnen in een avonddosis toegevoegd worden aan een behandeling met PPI's wanneer die onvoldoende blijkt te zijn. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)
- Combinatie PPI/H2-antihistaminica/antacida kan aangeraden worden na resectie van dysplastisch/neoplastisch letsel en ablatie van Barrett mucosa. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*).

3. endoscopische of heelkundige behandeling

- Anti-reflux chirurgie heeft geen plaats bij asymptomatische patiënten gezien er geen evidentie bestaat voor preventie van progressie tot carcinoom. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Anti-reflux chirurgie is niet beter dan zuurremmende medicatie in de preventie van progressie van Barrett oesofagus. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Anti-reflux chirurgie moet overwogen worden bij onvoldoende symptoomcontrole of onvoldoende heling van letsels. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Anti-reflux chirurgie moet desnoods overwogen worden om, na excisie van een neoplastisch letsel en ablatie van Barrett mucosa, een optimale controle te krijgen op de duodeno-gastro-oesofageale reflux en genezing van de letsels. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

4. en/of maatregelen op het vlak van leefhygiëne

- Levensstijlmaatregelen worden aangeraden, ondanks het ontbreken van evidentie voor effect op Barrett progressie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



5. Welke ongewenste effecten die voor de verschillende PPI's werden gerapporteerd zijn zeker en welke zijn onzeker? Wat is de frequentie van optreden ervan? Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?

5.1. Welke ongewenste effecten die voor de verschillende PPI's werden gerapporteerd zijn zeker en welke zijn onzeker? Wat is de frequentie van optreden ervan?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Twee richtlijnen doen aanbevelingen over ongewenste effecten die geassocieerd zijn met PPI's (GORD 2013 en Long-term PPI 2017).

Eén richtlijn beveelt aan om van PPI te veranderen bij het vaststellen van ongewenste effecten (GORD 2013), de andere richtlijn niet (Long-term-PPI 2017).

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt aan voorzichtig te zijn met PPI-gebruik bij:

- personen die risico lopen op een Clostridium difficile-infectie;
- patiënten met gekende osteoporose en bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur.

Eén richtlijn (GORD 2013) stelt vast:

- Kortdurend PPI-gebruik kan het risico op community-acquired pneumonie vergroten. Het risico lijkt niet hoog bij de langdurige gebruiker. (Voorwaardelijke aanbeveling, matig niveau van bewijskracht)

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt af de PPI-behandeling aan te passen in:

- patiënten met osteoporose (zonder bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur);
- clopidogrel-gebruikers.

Eén richtlijn raadt af routinematig probiotica, extra calcium, vitamine B12 of magnesium in te nemen om risico's te vermijden die verband houden met langdurig PPI-gebruik (Long-term 2017).

Eén richtlijn raadt af systematisch de botmineraaldichtheid, serumcreatinine, magnesium of vitamine B12 bij PPI-gebruikers te screenen of op te volgen (Long-term 2017).



5.1.1.2. Wat zeggen de studies?

5.1.1.2.1. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Voor de literatuurstudie werd een beperkte selectie gemaakt van mogelijke ongewenste effecten. Vermoedelijk kunnen PPI's een rol spelen bij het veroorzaken van vele andere ongewenste effecten, zoals tekorten aan micronutriënten (ijzer, vitamine B12, mogelijk leidend tot anemie), spontane bacteriële peritonitis, rhabdomyolyse, enz. (Vaezi 2017). Veel van deze eindpunten kunnen op dit moment echter onvoldoende onderbouwd worden.

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit ongewenste effecten die zijn gerapporteerd in RCT's, omdat deze meestal zo worden opgezet dat er zo weinig mogelijk ongewenste effecten kunnen optreden.

Sommige ongewenste effecten zijn ook zeldzaam. Hoe minder vaak ze voorkomen, hoe langer en/of hoe groter de onderzoeken moeten zijn om een verschil tussen de actieve en de controlegroep te identificeren.

Om zeldzame ongewenste effecten te beoordelen, hebben we observationele studies (cohortonderzoeken) geïnccludeerd. Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband aantonen, ze kan enkel een associatie tussen de behandeling en een specifieke uitkomst aantonen. De kwaliteit van bewijskracht in de GRADE-benadering voor observationeel onderzoek is standaard LAAG, al is up-grading of down-grading volgens een aantal regels wel mogelijk.

Resultaten van observationele studies zijn erg gevoelig voor verborgen vertekening (bias). De resultaten worden meestal statistisch aangepast om te corrigeren voor confounders, maar niet alle mogelijke confounders zijn bekend of gemeten.

5.1.1.2.2. Cardiovasculaire ongewenste effecten

Dit hoofdstuk gaat in op de link tussen PPI's en cardiovasculaire ongewenste effecten. De bibliografiegroep behandelt twee vragen: doen PPI's op zichzelf het risico verhogen op cardiovasculaire ongewenste effecten; en verhoogt de combinatie PPI en antiaggregantia het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten?

5.1.1.2.2.1. PPI versus geen PPI

De bibliografiegroep identificeerde systematische reviews en meta-analyses waarbij gekeken werd naar het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten en PPI's. De bibliografiegroep selecteerde de recente systematische review van Shiraev als brondocument en vond nog bijkomende observationele studies.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis and observational studies
--

Bibliography: Shiraev 2018, Sehested 2018, Wang 2017, Yoshihisa 2017
--

In de systematische review en meta-analyse van Shiraev werden observationele studies gezocht die het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten vergeleken tussen patiënten met en zonder PPI's.

7 cohortstudies werden gevonden. De duur van de studies varieerde van 14 dagen tot 3 jaar.



Geen van de opgenomen observationele studies gebruikte dezelfde inclusiecriteria. In sommige studies werden patiënten op clopidogrel en andere antiaggregantia geëxcludeerd, in andere niet. Sommige van de opgenomen observationele studies rapporteerden een samengesteld eindpunt terwijl anderen dat niet deden. Sommige studies rapporteerden dat de patiënten in de groep waarbij PPI's werden voorgeschreven anders waren dan de groep waarbij geen PPI's werden voorgeschreven. Dit vermindert het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

De bibliografiegroep vond 3 bijkomende observationele studies die het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten vergeleek tussen patiënten met en zonder PPI's. Geen van de studies rapporteerde dezelfde uitkomsten. Dit vermindert verder het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.2. Acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) + PPI versus acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)

Risk for cardiovascular adverse events with PPI + ASA use

Bibliography: Fortuna 2016

Deze observationele studie werd opgenomen in de meta-analyse van Shiraev et al. Er wordt gekeken naar het risico op MACE (*major adverse cardiovascular effects*) en mortaliteit bij patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken, met of zonder een PPI. Er is geen statistisch significant verschil.

Charlot 2011 is een retrospectieve, *propensity score* gematchte cohortstudie, die een verhoogd risico van ongewenste cardiovasculaire events vond (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of beroerte) van een behandeling met PPI's bij patiënten die acetylsalicylzuur namen na een eerste myocardinfarct.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.3. Clopidogrel/dubbele anti-aggregatie & PPI versus clopidogrel/dubbele anti-aggregatie

Clopidogrel behoort tot de antiaggregantia en wordt gebruikt in de behandeling van patiënten met coronaire hartaandoeningen. Het wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen (CYP2C19) om zijn anti-aggregerende eigenschappen te verkrijgen. PPI's worden ook door CYP-enzymen gemetaboliseerd, wat zou kunnen leiden tot een interactie waarbij het CYP2C19-enzym competitief wordt geïnhibeerd door het PPI en dus de activering van clopidogrel vermindert.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis

Bibliography: Cardoso 2015

Risk for cardiovascular adverse events with PPI + clopidogrel – observational studies

Bibliography: Ayub 2016, Chandrasekhar 2017, Hsieh 2015, Jackson 2016, Leonard 2015, Zhu 2017

Er zijn een aantal reviews gepubliceerd over dit onderwerp. De bibliografiegroep selecteerde de review van Cardoso et al. vanwege de zoekdatum, de opgenomen artikelen en de afzonderlijke analyse met data van RCT's of *propensity score matched* (PSM) observationele studies, en vanwege de niet-samengestelde eindpunten.

Een belangrijke methodologische opmerking werd gegeven door Cardoso et al. omtrent de I²-scores die de heterogeniteit van de gepoolde studies weerspiegelt. Deze heterogeniteit was hoog voor pooling van alle observationele studies (77%, 79%, 98% en 0% voor de hierboven weergegeven



uitkomsten), maar laag voor de RCT's en PSM cohortstudies (0% voor alle uitkomsten). Dit heeft een invloed op onze interpretatie omdat het lijkt te suggereren dat het type onderzoek en de randomisatie (en eventuele blinding) een effect hebben op de resultaten.

Er werden 6 extra cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de zoekdatum van Cardoso et al. De duur van de studies varieerde van 6 maanden tot 2 jaar. Er was veel variatie in de gerapporteerde uitkomsten. Sommige resultaten zijn statistisch significant, andere niet. De variatie in uitkomsten en het gebrek aan een duidelijk effect, maken het moeilijk om tot een conclusie te komen over de invloed van PPI's op cardiovasculaire uitkomsten.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.3. Dementie

De studies die de associatie tussen PPI en dementie evalueren, vertonen tegenstrijdige resultaten.

De systematische review van 11 studies van Batchelor 2017 toonde aan dat de meerderheid van de studies een verhoogd risico op dementie en acute cognitieve stoornissen rapporteerden bij PPI-gebruik. De auteurs concludeerden echter dat de gerapporteerde associatie tussen PPI-gebruik en dementie wordt beperkt door methodologische problemen en tegenstrijdige resultaten. Met uitzondering van 1 RCT, waren alle studies observationeel.

De populatie-gebaseerde cohortstudie van Tai 2017 vond een verhoogd risico op dementie bij Aziatische patiënten die PPI innemen. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 55 jaar en de gemiddelde follow-up was ongeveer 8-9 jaar. Bij de discussie van de beperkingen van dit retrospectieve onderzoek, vermelden de auteurs het gebrek aan gedetailleerde informatie over mogelijke 'confounders' zoals rookgewoonten, opleidingsniveau en socio-economische status.

De prospectieve populatie-gebaseerde cohortstudie van Gray 2017 vond geen significante associatie tussen PPI-gebruik en dementie of de ziekte van Alzheimer. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 74 jaar en de gemiddelde follow-up was 7,5 jaar.

De longitudinale observationele studie van Goldstein 2017 vond een lager risico op milde cognitieve stoornissen of dementie bij continu en intermitterend PPI-gebruik. Deze studie werd niet uitgevoerd in de eerste lijn maar in een tertiair academisch instituut voor de ziekte van Alzheimer. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was ongeveer 74 jaar en op basis van het aantal jaarlijkse bezoeken, schatten we een mediane follow-up van 3,5 en 4 jaar voor respectievelijk 'altijd PPI gebruikers', 'intermittente PPI gebruikers', en 'nooit PPI gebruikers'.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.4. Community-acquired pneumonie (CAP)

De systematische review en meta-analyse van Lambert 2015 zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en *community-acquired* pneumonie (CAP) evalueerden.

Er werden 32 studies gevonden, waarvan 10 cohortstudies, 17 case-control studies, en 1 case-crossover studie. De cohortstudies werden uitgevoerd in verschillende populaties: sommige bij (relatief) gezonde volwassenen, anderen bij personen met specifieke comorbiditeit of risicofactoren zoals astma of COPD, of ouderen die werden opgenomen op afdelingen interne geneeskunde.



Deze studie vond meer CAP diagnoses en meer hospitalisaties voor CAP in PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers. Er was echter een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2 = 99,2\%$), wat de vraag oproept of het poolen van deze resultaten van deze studies wel geschikt was.

De associatie tussen PPI-gebruik en meer CAP diagnoses was consistent voor verschillende leeftijden (>65 of <65 jaar) en dosissen (lage of hoge dosis). De analyse van de verschillende behandelingsduur met PPI's toonde echter aan dat enkel een korte behandeling (<1 maand) statistisch significant geassocieerd was met een diagnose van CAP.

Lambert 2015 evalueerde ook de associatie tussen H2-antihistaminica en CAP, en vond geen statistisch significante associatie.

Estborn 2015, een meta-analyse van individuele patiëntendata van 24 RCT's (zowel gepubliceerd als niet gepubliceerd), afkomstig van de AstraZeneca-veiligheidsdatabase, vond geen hoger risico op pneumonie tussen esomeprazol en placebo. De studie vond wel een statistisch significant hoger risico in de subgroep van 65-plussers maar dit werd niet duidelijk gerapporteerd.

Er werden zes aanvullende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van Lambert 2015. Deze studies keken naar zeer verschillende populaties. Vijf van de cohortstudies maakten gebruik van een Taiwanese veiligheidsdatabase en evalueerden het risico op pneumonie in populaties met specifieke comorbiditeiten:

- Ho 2014 vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in volwassenen met *niet-traumatische intracraniele bloedingen*.
- Lee 2015 vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *recent gediagnosticeerde COPD*.
- Chen 2015 vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *chronische nieraandoeningen*.
- Ho 2017 vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *dementie*.
- Hsu 2017 vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers met een recente GORZ diagnose versus niet-PPI gebruikers in de algemene populatie.

Eén cohortstudie uit het Verenigd Koninkrijk (Othman 2016) vergeleek volwassen patiënten met een nieuw voorschrift voor PPI's met individueel gemaakte controles en vond meer pneumonie bij PPI-gebruikers. Hiernaast werden in deze studie twee verschillende analysemethoden gebruikt om het effect van confounders tot een minimum te beperken, en werd geconcludeerd dat het verhoogde risico volledig kon worden verklaard door een onderliggend verhoogd risico op pneumonie in de periode vóór er een PPI werd voorgeschreven.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.5. Renale ongewenste effecten

De systematische review en meta-analyse van Nochaiwong 2017 zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en negatieve nieruitkomsten, zowel acuut als chronisch, evalueerden.

Er werden 9 cohortstudies met 11 unieke cohorten gevonden.

De meeste cohortstudies werden uitgevoerd bij volwassenen zonder specifieke comorbiditeiten of risicofactoren, met uitzondering van één studie bij ernstig zieke patiënten.



Er werd meer acute interstitiële nefritis (AIN) en meer acute nierinsufficiëntie (AKI), evenals meer chronische nierinsufficiëntie (CKD) en meer 'end-stage renal disease' (ESRD) gezien bij PPI-gebruikers in vergelijking met niet-PPI gebruikers.

Er werd ook meer AKI, meer CKD en meer ESRD gezien bij PPI-gebruikers in vergelijking met gebruikers van H2-antihistaminica.

Er werden twee aanvullende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van Nochaiwong 2017. Beide studies vergeleken het gebruik van PPI's met H2-antihistaminica.

- Gezien AKI een risicofactor is voor CKD, evalueerde Xie 2017 of PPI-gebruik ook geassocieerd was met CKD bij patiënten zonder bewijs van AKI. Er werd zowel meer CKD als meer ESRD gezien bij gebruik van PPI's vergeleken met H2-antihistaminica.
- Klante 2017 zag meer progressie van CKD (gedefinieerd als de verdubbeling van creatinine) en meer AKI bij gebruik van PPI's versus H2-antihistaminica, maar geen verschil voor ESRD.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.6. Gastro-intestinale infecties

5.1.1.2.6.1. Clostridium difficile infecties

De systematische review en meta-analyse van Trifan 2017 vond 40 case-controle en 16 cohortstudies. De auteurs concludeerden dat er een verhoogd risico was voor een infectie met Clostridium difficile bij patiënten op PPI's. Er was een aanzienlijke statistische heterogeniteit tussen de studies en er was bewijs van publicatiebias. Andere beperkingen die werden gerapporteerd omvatten het gebrek aan aanpassingen voor belangrijke 'confounders' (e.g. comorbiditeit) en het gebrek aan informatie met betrekking tot de dosering en duur van PPI-gebruik.

De populatie-gebaseerde cohortstudie van Wei 2017 vond een associatie tussen maagzuurremmers en een verhoogd risico op infectie met Clostridium difficile, zowel in de gemeenschap als in een ziekenhuissetting. Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor PPI's en H2-antihistaminica. De resultaten werden enkel afzonderlijk gerapporteerd in hun analyse om een dosis-respons-relatie te evalueren. In deze analyse werd geen dosis-respons-relatie waargenomen.

De auteurs vermelden een aantal mogelijke bronnen van 'confounding' in hun bespreking van de beperkingen van de studie, waaronder het gebrek aan een aanpassing van de analyse voor *over-the-counter* PPI's, NSAID-gebruik, informatie over roken, alcohol en andere niet-geregistreerde 'confounding' factoren.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.6.2. Andere gastro-intestinale infecties

De systematische review van Bavishi 2011 concludeert, gebaseerd op case-controle evaluaties, dat PPI-gebruik geassocieerd is met een verhoogde vatbaarheid voor infecties met Campylobacter en Salmonella. Een aantal studies rapporteerde resultaten voor bacteriële gastro-enteritis in het algemeen en niet voor elk pathogeen afzonderlijk.

Het is mogelijk dat, zoals aangegeven door andere auteurs (Hassing 2016), er een '*healthy control bias*' aanwezig was in deze case-controlestudies. Er werden vergelijkbare cijfers van infectie gezien bij 'niet-gezonde controles' en personen op PPI's.



De cohortstudie van Brophy 2013 concludeerde dat er geen bewijs is dat het verhoogd risico op infectie toe te schrijven is aan PPI's. Patiënten met een voorschrift voor PPI's, hadden een hogere frequentie van infecties met Salmonella en Campylobacter al vóór ze een PPI voorgeschreven hadden gekregen in vergelijking met patiënten die nooit een voorschrift voor PPI's hadden gekregen tijdens de studieperiode. Zowel degenen die een PPI voorgeschreven hadden gekregen en degenen die geen PPI hadden voorgeschreven gekregen, hadden met de tijd een stijgende frequentie van infecties met Salmonella en Campylobacter.

De prospectieve studie van Hassing 2016 steunt een associatie tussen PPI's en een verhoogd risico op bacteriële gastro-enteritis. Door het risico op selectie - en informatie bias in hun studie design te verminderen, toonden de auteurs echter aan dat het verhoogde risico lager is dan eerder werd aangenomen. De auteurs vermelden enkele mogelijke bronnen van 'confounding' waarmee geen rekening werd gehouden zoals het voedingspatroon, het gebrek aan informatie over reizen, diagnostische nauwkeurigheid en de oudere populatie in deze studie.

De studie van Wei 2017 vond een associatie tussen maagzuurremmers en een verhoogd risico op bacteriële gastro-enteritis, zowel in de gemeenschap als in een ziekenhuissetting. Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor PPI en H2-antihistaminica. De resultaten werden enkel afzonderlijk gerapporteerd in hun analyse om een dosis-respons relatie te evalueren.

Zowel Brophy 2013 als Wei 2017 probeerden risicoveranderingen over de tijd aan te pakken in hun analyse, met name voor 'PPI-blootstelling'. Er worden echter inconsistente resultaten gerapporteerd. Beide studies zijn moeilijk te vergelijken omwille van verschillen in analysetechniek, duur van follow-up, en de wijze waarop 'PPI-blootstelling' werd gedefinieerd.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.7. Maagkanker

De systematische review en meta-analyse van Tran-Duy 2016 identificeerde 3 retrospectieve studies die het risico op maagkanker met PPI-gebruik evalueerden. Deze studie vond een verhoogd risico op maagkanker. De auteurs concluderen echter dat deze associatie mogelijks beïnvloed werd door bias vanwege het beperkte aantal studies en mogelijke 'confounding' factoren. De studies hadden bijvoorbeeld niet gecontroleerd voor H. pylori-status. Bovendien werd geen rekening gehouden met 'protopathic bias'.

De nationale populatie-gebaseerde studie van Brusselaers 2017 vond een verhoogd risico op maagkanker bij patiënten op een onderhoudsbehandeling met PPI's. Ondanks het gebrek aan informatie over een aantal potentiële 'confounders', probeerde deze studie rekening te houden met indicatiebias en 'protopathic bias'. Een analyse bij patiënten op H2-antihistaminica vond geen significante associatie met maagkanker. De gemiddelde follow-up van het PPI-cohort was 4,9 jaar.

De populatie-gebaseerde studie van Cheung 2018 vond een verhoogd risico op maagkanker bij PPI-gebruik in patiënten geïnfecteerd met H. pylori die een eradicationbehandeling hadden gekregen. Bovendien was dit verhoogd risico dosisafhankelijk en tijdsafhankelijk. Er werd geen significante associatie waargenomen bij mensen op H2-antihistaminica. De analyse werd aangepast om 'protopathic bias' te vermijden. Er werd echter geen rekening gehouden met verschillende andere potentiële 'confounders'. De mediane follow-up van het PPI-cohort was 7,4 jaar.

De retrospectieve subgroepanalyse van Niikura 2017 vond een verhoogd risico op maagkanker bij PPI-gebruik in patiënten die een H. Pylori-eradicationbehandeling hadden gekregen. Er werd geen associatie gevonden voor H2-antihistaminica. De gemiddelde follow-up was 6,9 jaar.



De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.1.2.8. Fracturen

De systematische review en meta-analyse van Zhou 2016 zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en fractuurrisico evalueerden.

Er werden 18 studies gevonden, waarvan 9 cohortstudies en 9 case-controlestudies.

De meeste cohortstudies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen zonder specifieke comorbiditeiten of risicofactoren.

Er werden meer heup-, 'any-site' - en wervelfracturen gezien bij PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers. Zowel een lang (>1 jaar) als een kort (<1 jaar) gebruik van PPI's waren geassocieerd met meer fracturen.

Er werden drie bijkomende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van de systematische review. Deze studies kijken naar drie zeer verschillende populaties:

- Eén cohortstudie (van der Hoorn 2015) die het fractuurrisico evalueerde bij *oudere vrouwen*, zag een statistisch significant verhoogd aantal fracturen bij PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers.
- Eén cohortstudie (Chen 2016) evalueerde *patiënten met GORZ* op PPI's en een gematchte cohort uit de algemene populatie. Er werd geen significant verschil gezien tussen PPI-gebruikers en niet-PPI gebruikers voor heupfracturen.
- Eén cohortstudie (Lin 2018) evalueerde het fractuurrisico bij *patiënten met een recent gediagnosticeerde beroerte*. Het gebruik van PPI's was geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico op heupfracturen en wervelfracturen, in vergelijking met niet-PPI gebruikers.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.1.2. Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

5.1.2.1. Samenvatting van het werkingsmechanisme van de PPI's

De laatste fase die leidt tot de afscheiding van zuur is de afscheiding van waterstofionen door de pariëtale cel dankzij een lumaal enzym, H^+K^+ -ATPase.

Er zijn twee soorten H^+K^+ -ATPase-remmers ontwikkeld.

- 1) de benzimidazolen die een covalente disulfidebrug met het enzym vormen.
- 2) de imidazopyridinen die de kaliumstimulatie van dit enzym competitief blokkeren.

Bij de benzimidazolen treffen we de protonpompremmers aan die momenteel op de markt zijn, zoals omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol en esomeprazol.

Deze protonpompremmers bereiken de pariëtale cel via de bloedstroom, verspreiden zich doorheen het plasma en worden vervolgens geactiveerd en gevangen als sulfenamide in de zure omgeving van het secretoire kanaal.



Sulfenamide reageert snel met de cysteïneresiduen die aanwezig zijn ter hoogte van de a-subeenheid van H^+K^+ -ATPase om een covalente disulfidebrug te vormen.

Aangezien deze protonpompremmers de onomkeerbare remmers van H^+K^+ -ATPase zijn, wordt de zure afscheiding geremd totdat een nieuw enzym wordt gesynthetiseerd en ingebracht in het kanaal. Dit duurt enkele tientallen uren.

Het is belangrijk op te merken dat de protonpomp zich bijna uitsluitend ter hoogte van de pariëtale cellen van de maag bevindt. Ze is ook te vinden op nier- en koliekniveau.

5.1.2.2. Farmacokinetiek van de PPI's

PPI's zijn instabiel bij lage pH en daarom zijn ze beschikbaar als globuli ingekapseld in een capsule of in de vorm van tabletten die in de darm oplossen. Dit maakt het oplossen bij een alkalische pH mogelijk en voorkomt zo hun afbraak door de in de maag en de slokdarm aanwezige zuurgraad.

PPI's worden snel geabsorbeerd, hebben een hoge binding met bloedeiwitten en worden op grote schaal gemetaboliseerd door cytochroom P450 (met name CYP2C19 en CYP3A4). De gesulfateerde metabolieten worden geëlimineerd via de urine of de stoelgang.

Hun halfwaardetijd is 1 tot 2 uur, maar hun werkingsduur is veel langer (cf. hun werkingsmechanisme (hoofdstuk 5.1.2.1.)).

5.1.2.3. Ongewenste effecten

Lijst in tabelvorm van de ongewenste effecten van omeprazol.

De volgende ongewenste effecten zijn tijdens klinische studies met omeprazol en sinds het in de handel brengen ervan, vastgesteld of vermoed. Geen van de ongewenste effecten was dosisafhankelijk (bron cbip.be).

De hieronder genoemde ongewenste effecten zijn ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentie wordt bepaald door volgende conventie:

- zeer vaak (> 1/10),
- vaak (> 1/100 tot < 1/10),
- soms (> 1/1.000 tot 1/100),
- zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000),
- zeer zelden (< 1/10 000),
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 11.** Ongewenste effecten van omeprazol (volgens de SKP van omeprazol)

Frequentie en systeem/orgaanklasse	Ongewenst effect
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Frequentie niet bekend	Hypomagnesiëmie; een ernstige hypomagnesiëmie kan hypokaliëmie veroorzaken. Hypomagnesiëmie kan ook samengaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Agitatie, verwarring, depressie
Zeer zelden:	Agressiviteit, hallucinaties
Aandoeningen van het zenuwstelsel	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Draaiduizeligheid (vertigo)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, maagpoliepen
Zelden:	Droge mond, mondslijmvliesontsteking, gastro-intestinale candidose
Frequentie niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoging van de leverenzymen
Zelden:	Hepatitis, met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een vooraf bestaand leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritis (jeuk), huiduitslag (rash), netelroos
Zelden:	Haarverlies, fotosensibiliteit
Zeer zelden:	Polymorf erytheem, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermische necrolyse
Frequentie niet bekend	Subacute lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms:	Fractuur van de heup, de pols of de wervelkolom
Zelden:	Gewrichtspijnen, spierpijnen



Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie (overmatige borstontwikkeling bij mannen)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Algemeen onwel gevoel (malaise), perifeer oedeem
Zelden:	Bovenmatig zweten

Op basis van de SKP van vier andere PPI's die beschikbaar zijn in België, vinden we dezelfde soorten ongewenste effecten en dezelfde frequentie van deze ongewenste effecten als waargenomen met omeprazol. Er zijn enkele heel kleine, en hoogstwaarschijnlijk onbeduidende, verschillen. Bijvoorbeeld, microscopische colitis wordt gemeld als een ongewenst effect van omeprazol, lansoprazol, rabeprazol en esomeprazol, maar niet van pantoprazol. Niettemin kan men in de literatuur een overzicht vinden waarin wordt gesteld dat de 5 PPI's die in België beschikbaar zijn, verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van colitis.

(<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1060028016673859>).

Naast alle ongewenste effecten die in de SKP's worden beschreven, blijkt uit het systematisch onderzoek van de op verzoek van de jury opgestelde literatuur over het mogelijke optreden van de volgende zeldzame ongewenste effecten: cardiovasculaire voorvallen, gastro-intestinale infecties, extramurale longontsteking, breuken, acuut en chronisch nierfalen, dementie en maagkanker, dat deze literatuur eerder onbeduidend is (met name door methodologische tekortkomingen en vooral door tegenstrijdige resultaten) en zeer weinig bewijs tot zelfs geen bewijs levert. Voor de totaliteit van deze zeldzame ongewenste effecten laten deze gegevens niet toe om tot een duidelijk oorzakelijk verband te besluiten. Bovendien mag niet worden vergeten dat negatieve studies minder vaak worden gepubliceerd dan de zogenaamd positieve studies die een mogelijk oorzakelijk verband aantonen. Tenslotte, zelfs als het werkingsmechanisme van de PPI's het optreden zou kunnen verklaren van sommige ongewenste effecten die mogelijk verband houden met de wijziging van de intra-gastrische pH, dan kunnen andere mogelijke ongewenste effecten vanuit fysiopathologisch oogpunt niet afdoende worden verklaard.

5.2. Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?

5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt aan voorzichtig te zijn met PPI-gebruik bij:

- personen die risico lopen op een Clostridium difficile-infectie;
- patiënten met gekende osteoporose en bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur.

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt af de PPI-behandeling aan te passen in:

- patiënten met osteoporose (zonder bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur);
- clopidogrel-gebruikers.



5.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Charlot 2011 is een retrospectieve, *propensity score* gematchte cohortstudie, die een verhoogd risico van ongewenste cardiovasculaire events vond (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of beroerte) van een behandeling met PPI's bij patiënten die acetylsalicylzuur namen na een eerste myocardinfarct.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

De populatie-gebaseerde cohortstudie van Tai 2017 vond een verhoogd risico op dementie bij Aziatische patiënten die PPI innemen. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 55 jaar en de gemiddelde follow-up was ongeveer 8-9 jaar. Bij de discussie van de beperkingen van dit retrospectieve onderzoek, vermelden de auteurs het gebrek aan gedetailleerde informatie over mogelijke 'confounders' zoals rookgewoonten, opleidingsniveau en socio-economische status.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

Lambert 2015 vond meer CAP diagnoses en meer hospitalisaties voor CAP in PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers. Er was echter een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2=99,2\%$), wat de vraag oproept of het poolen van deze resultaten van deze studies wel geschikt was. De associatie tussen PPI-gebruik en meer CAP diagnoses was consistent voor verschillende leeftijden (>65 of <65 jaar) en dosissen (lage of hoge dosis). De analyse van de verschillende behandelingsduur met PPI's toonde echter aan dat enkel een korte behandeling (<1 maand) statistisch significant geassocieerd was met een diagnose van CAP. (Lambert 2015)

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Met betrekking tot potentiële risicogroepen en het optreden van ongewenste effecten zijn er geen duidelijke gegevens die wijzen op een verhoogd risico voor een bepaalde groep, hoewel farmacologisch en klinisch bewijs om voorzichtigheid vraagt bij personen onder polymedicatie, oudere personen en patiënten met gedecompenseerde levercirrose.

5.3. Wat besluit de jury over ongewenste effecten van PPI's en risicopatiënten?

De ongewenste effecten van de verschillende PPI's die geïdentificeerd of vermoed worden tijdens klinische studies en sinds hun in de handel brengen, worden per frequentie en systeem/orgaanklasse vermeld in de SKP's van de verschillende PPI's die in de handel zijn. We treffen praktisch dezelfde soorten ongewenste effecten en dezelfde frequentie van deze ongewenste effecten aan voor alle moleculen (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol). Er zijn enkele heel kleine, en hoogstwaarschijnlijk onbeduidende, verschillen. Geen van de in de SKP van omeprazol genoemde effecten is dosisafhankelijk.

We beschikken niet over solide gegevens uit de literatuur over ongewenste effecten: de meeste studies zijn van korte duur en vertonen methodologische tekortkomingen. De bewijsniveaus zijn laag.

**Tabel 11.** Ongewenste effecten van omeprazol (volgens de SKP van omeprazol)

Frequentie en systeem/orgaanklasse	Ongewenst effect
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Frequentie niet bekend	Hypomagnesiëmie; een ernstige hypomagnesiëmie kan hypokaliëmie veroorzaken. Hypomagnesiëmie kan ook samengaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Agitatie, verwarring, depressie
Zeer zelden:	Agressiviteit, hallucinaties
Aandoeningen van het zenuwstelsel	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Draaiduizeligheid (vertigo)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, maagpoliepen
Zelden:	Droge mond, mondslijmvliesontsteking, gastro-intestinale candidose
Frequentie niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoging van de leverenzymen
Zelden:	Hepatitis, met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een vooraf bestaand leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritis (jeuk), huiduitslag (rash), netelroos
Zelden:	Haarverlies, fotosensibiliteit
Zeer zelden:	Polymorf erytheem, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermische necolyse
Frequentie niet bekend	Subacute lupus erythematodes
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms:	Fractuur van de heup, de pols of de wervelkolom



Zelden:	Gewrichtspijnen, spierpijnen
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie (overmatige borstontwikkeling bij mannen)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Algemeen onwel gevoel (malaise), perifeer oedeem
Zelden:	Bovenmatig zweten

1. Vaak optredende ongewenste effecten

PPI's kunnen onmiddellijk en frequent optredende ongewenste effecten veroorzaken zoals: hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken. Het voorschrijven ervan aan patiënten die lijden aan een eenvoudige dyspepsie of het prikkelbaredarmsyndroom moet worden afgewogen tegen de te verwachten voordelen (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

2. Zelden optredende ongewenste effecten

Er zijn mogelijke ongewenste effecten gemeld op gebied van hart- en vaatziekten, neurologie (dementie), ademhaling, nieren, maagdarmklachten (infectie, kanker), osteo-articulaire aandoeningen (breuken). De gepubliceerde studies leveren echter weinig bewijs van deze ongewenste effecten. Op basis van de kennis van het werkingsmechanisme van de PPI's en de aanwezigheid van protonpompen op nier- en koliekniveau, en volgens het advies van de deskundigen, formuleert de jury volgende voorzorgsmaatregelen:

Cardiovasculaire ongewenste effecten

PPI's op zich lijken geen cardiovasculaire ongewenste effecten te veroorzaken.

Er kan een verhoogd risico op cardiovasculaire ongewenste effecten zijn (overlijden als gevolg van cardiovasculaire oorzaak, hartinfarct of beroerte) bij patiënten die worden behandeld met PPI's en die acetylsalicylzuur nemen na een eerste hartinfarct. Op grond van het ontbreken van een oorzakelijk verband (lage kwaliteit van het bewijs) dat in de studies is vastgesteld, is de jury echter van mening dat de combinatie van PPI's met acetylsalicylzuur niet mag worden verboden wanneer de klinische situatie dit rechtvaardigt (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Als concurrerende remmers van het enzym CYP2C19 hebben PPI's theoretisch het potentieel om de metabolisering van clopidogrel in zijn actieve vorm te remmen en zo de werkzaamheid ervan te verminderen. Op basis van de beschikbare gegevens is het echter niet mogelijk om te bepalen of de combinatie van PPI's en clopidogrel alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten verhoogt. (Cf. vraag 6)

Infecties van maag en darmen

De door PPI's veroorzaakte daling van de zuurgraad van de maag verhoogt de microbiële woekering in de darm.

De jury beveelt voorzichtigheid aan bij het voorschrijven van PPI's bij patiënten die het risico lopen op Clostridium Difficile-infectie: oudere patiënten, immuungecompromitteerde patiënten die zijn behandeld met breed spectrumantibiotica (extra risico's). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten die al een eerste episode van Clostridium-infectie hebben gehad. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



Wat het risico van besmetting met andere pathogenen (bijv. Campylobacter en Salmonella) betreft, zijn de gegevens in de literatuur niet eenduidig. Bij gebrek aan bewijs beveelt de jury niet aan probiotica voor te schrijven om darminfecties te voorkomen. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

In geval van gevorderde levercirrose (CHILD C) is het voorschrijven van PPI's niet geïndiceerd voor de preventie van bloedingen in het bovenste spijsverteringskanaal; dit is zelfs gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op superinfectie van ascites. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Fracturen

Fracturen van de heup, de pols of de wervelkolom worden in de SKP's opgenomen als soms optredende ongewenste effecten en bevestigd in klinische studies die echter van een lage tot zeer lage methodologische kwaliteit zijn.

Gezien het risico op een verstoorde opname van calcium, raadt de jury voorzichtigheid aan bij het voorschrijven op lange-termijn van PPI's bij patiënten die risico lopen op osteoporose of fractuur. *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

Als calciumsuppletie moet worden voorgeschreven, lijkt het beter om citraat voor te schrijven waarvan de resorptie niet wordt beïnvloed door maagzuur, in plaats van carbonaat. Het wordt echter niet aanbevolen om systematisch botdensitometrie of bloedonderzoek uit te voeren. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

Ongewenste effecten op de nieren

Verschillende studies melden een zeldzaam, maar ernstig risico op interstitiële nefritis. Hoewel studies geen duidelijk verband aantonen met de progressie naar chronisch nierfalen, lijkt het verstandig om de nierfunctie bij risicopatiënten te monitoren (verminderde glomerulaire filtratie) wanneer PPI's worden gecombineerd met andere potentieel nefrotoxische moleculen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Er zijn echter geen indicaties voor het systematisch bepalen van het gehalte aan serumcreatinine. *(GRADE C, zwakke aanbeveling)*

Maagkanker

Sommige studies melden een verhoogd risico op maagkanker in verband met het langdurig voorschrijven van PPI's. Het niveau van bewijskracht is echter onvoldoende wegens methodologische tekortkomingen. Dit probleem zal ongetwijfeld opnieuw moeten worden bekeken in het licht van het Helicobacter pylori-probleem dat in deze consensus niet aan de orde komt.

Extramurale longontstekingen

Sommige studies tonen een verhoogd risico van extramurale longontstekingen in verband met kortetermijngebruik van PPI's. Er zijn onvoldoende gegevens om een aanbeveling te doen.

Dementie

Wat de risico's van dementie in verband met het voorschrijven van PPI's betreft, zijn de studies tegenstrijdig en van lage tot zeer lage kwaliteit. Het is niet mogelijk om een aanbeveling te doen.

Gezien de onzekerheid over mogelijke ongewenste effecten op lange termijn, is het in het algemeen aan te raden om voor een beperkte tijd de kleinste effectieve PPI-dosis voor te schrijven. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



Met betrekking tot potentiële risicogroepen volgt de jury het advies van de deskundige die schrijft dat er geen duidelijke gegevens zijn die wijzen op een verhoogd risico voor een bepaalde groep, hoewel farmacologisch en klinisch bewijs om voorzichtigheid vraagt bij personen onder polymedicatie, oudere personen en patiënten met gedecompenseerde levercirrose.



6. Welke zijn de klinisch relevante medicamenteuze interacties met de verschillende PPI's? (clopidogrel, acetylsalicylzuur (ASA, aspirine), enz.)

6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De interactie tussen clopidogrel en PPI's krijgt de meeste aandacht. Sommige richtlijnen vermelden deze interactie, maar wijzen dit effect van de hand (GORD 2013). Eén richtlijn stelt zelfs dat een RCT "zekerheid bood dat PPI's niet op betekenisvolle wijze interageren met clopidogrel" (Freedberg 2017 Long-term PPI richtlijn).

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt af de PPI-behandeling aan te passen in:

- clopidogrel-gebruikers.

6.1.2. Wat zeggen de studies?

Interacties tussen PPI's en andere geneesmiddelen kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: veranderingen in de intestinale absorptie van medicatie, effecten van PPI's, en additieve effecten.

6.1.2.1. Veranderingen in intestinale absorptie

PPI's verhogen de pH van het maagzuur en kunnen de absorptie van bepaalde geneesmiddelen veranderen. Het grootste deel van de beschikbare informatie gaat over omeprazol (Prescire 2017).

Tabel 12. Veranderingen in intestinale absorptie

Medication class	Molecules	Effect
Antifungal azole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole</i>	↓ Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	



6.1.2.2. Effecten van PPI's op metabolisatie en excretie

PPI's worden gemetaboliseerd door CYP450 enzymen, meestal door CYP2C19. Hoeveel van dit enzym in het cytochroom P450 aanwezig is, verschilt van persoon tot persoon. Daarenboven is omeprazol (de molecule met de meeste onderbouwing) slechts een zwakke inhibitor van CYP2C19.

Tabel 13. Effecten van PPI's op metabolisatie en excretie

Medication class	Molecules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

De interactie tussen clopidogrel en PPI's krijgt de meeste aandacht. Er is een veelvoud aan studies over dit onderwerp gepubliceerd (zie ook deel 5.1.1.2.2.).

Clopidogrel behoort tot de antiaggregantia en wordt gebruikt in de behandeling van patiënten met coronaire hartaandoeningen. Het wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen (CYP2C19) om zijn anti-aggregerende eigenschappen te verkrijgen. PPI's worden ook door CYP-enzymen gemetaboliseerd, wat zou kunnen leiden tot een interactie waarbij het CYP2C19-enzym competitief wordt gehinderd door het PPI en dus de activering van clopidogrel vermindert.

Het eigen onderzoek van de bibliografiegroep voor deze review van de literatuur was niet in staat om sterke onderbouwing te vinden voor een effect van PPI's op clopidogrel.

6.2. Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Aangezien de protonpompremmers de onomkeerbare remmers van H^+K^+ -ATPase zijn, wordt de zure afscheiding geremd totdat een nieuw enzym wordt gesynthetiseerd en ingebracht in het kanaal. Dit duurt enkele tientallen uren.

Farmacokinetiek van de PPI's

PPI's zijn instabiel bij lage pH en daarom zijn ze beschikbaar zijn als globuli ingekapseld in een capsule of in de vorm van tabletten die in de darm oplossen. Dit maakt het oplossen bij een alkalische pH mogelijk en voorkomt zo hun afbraak door de in de maag en de slokdarm aanwezige zuurgraad.

PPI's worden snel geabsorbeerd, hebben een hoge binding met bloedeiwitten en worden op grote schaal gemetaboliseerd door cytochroom P450 (met name CYP2C19 en CYP3A4). De gesulfateerde metabolieten worden geëlimineerd via de urine of de stoelgang.

Hun halfwaardetijd is 1 tot 2 uur, maar hun werkingsduur is veel langer (cf. hun werkingsmechanisme (hoofdstuk 5.1.2.1.)).

Vanuit theoretisch oogpunt kan de inname van PPI's een effect hebben op de absorptie van andere moleculen door het wijzigen van de intragastrische pH, een effect op cytochroom P450-enzymen (voornamelijk CYP2C19 en in mindere mate CYP3A4) en een effect op het niveau van de nieren. Zoals



blijkt uit het systematisch onderzoek van de literatuur, is er geen klinisch significante interactie met de verschillende PPI's, met uitzondering van sommige antiretrovirale geneesmiddelen die niet langer algemeen worden gebruikt.

Op basis van het in-vitrometabolisme van verschillende PPI's en de interventie van verschillende cytochroom P-450 enzymen (voornamelijk CYP2C19) wordt niettemin aanbevolen om geen PPI's te gebruiken met geneesmiddelen die de activiteit van CYP2C19 of CYP3A4 drastisch kunnen wijzigen: fluvoxamine, rifampicine en sint-janskruid. Deze aanbeveling is gebaseerd op farmacokinetische gegevens en er zijn geen aanwijzingen voor significante klinische risico's als gevolg van een van deze interacties met geneesmiddelen.

Op basis van in-vitrogegevens en de SKP van elke PPI wordt vermoed dat omeprazol, lansoprazol en esomeprazol mogelijk interageren met bepaalde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index: digoxine (gekoppeld aan een effect op de intragastrische pH), theofylline (CYP2C19) en tacrolimus (CYP3A4) worden het vaakst aangehaald. Er moet echter op worden gewezen dat vanuit farmacologisch oogpunt de kennis van dit soort interacties het mogelijk maakt een klinisch risico te vermijden door middel van een eenvoudige biologische controle, die systematisch wordt aanbevolen wanneer dergelijke geneesmiddelen met een smalle therapeutische index worden gebruikt.

Zoals in het literatuuroverzicht is benadrukt, is het voorbeeld van de mogelijke interactie tussen PPI en clopidogrel bij CYP2C19 illustratief voor een theoretisch risico dat niet is bevestigd door de verschillende tot dusver uitgevoerde klinische studies. Deze niet-bevestiging hangt waarschijnlijk samen met de complexiteit van deze mogelijke interactie.

In een poging om deze resultaten te verklaren, moet eraan worden herinnerd dat CYP2C19 betrokken is bij de metabolisering van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet en tot 2-oxo-clopidogrel, een tussenmetaboliet. De actieve metaboliet en zijn effecten op de bloedplaatjesaggregatie werden ex vivo bepaald door bloedplaatjesaggregatietesten die een verschillend effect vertoonden afhankelijk van het CYP2C19 genotype.

Het CYP2C19*1-allel komt overeen met het volledige functionele metabolisme, terwijl het CYP2C19*2- en *3-allel niet-functioneel zijn, waarbij deze laatsten de allelen zijn die het vaakst worden aangetroffen bij het Kaukasische en Aziatische ras die een slechte metabolisering kennen: de frequentie van personen met een traag metabolisme is 2% bij het Kaukasische ras, 4% bij het zwarte ras en 14% bij Chinezen.

Een afname van de concentratie van de actieve metaboliet geassocieerd met een daling van het effect op de bloedplaatjesaggregatie werd waargenomen bij personen met een traag metabolisme in vergelijking met anderen, waaronder ook in klinische studies. Bovendien werd de relatie tussen het genotype CYP2C19 en het lot van de met clopidogrel behandelde patiënten retrospectief geëvalueerd in CHARISMA (n=2.428) en TRITON-TIMI (n=1.277) en in verschillende andere studies die aantoonen dat in de groep met de combinatie van een traag en een intermediair metabolisme een hoger percentage cardiovasculaire voorvallen zoals overlijden, hartinfarct en beroerte of stentrombose voorkwam in vergelijking met de groep met een snel metabolisme of in de groep met enkel en alleen een traag metabolisme.

Uit deze studies met alleen clopidogrel (zonder PPI) blijkt hoe moeilijk het is een formeel oorzakelijk verband vast te stellen, ook al wordt dit gesuggereerd tussen het genotype CYP2C19 en de impact van clopidogrel. Toevoeging van een PPI met een gering remmend effect op CYP2C19 bij gebruik van clopidogrel zou daarom een effect kunnen hebben dat varieert afhankelijk van het genotype CYP2C19 van de betrokken patiënt, waarbij cardiovasculaire therapeutische effectstudies worden uitgevoerd met veel patiënten die dezelfde klinische kenmerken hebben, met uitzondering van het niveau van



hun genotype CYP2C19, en waarbij geen andere moleculen worden gebruikt die de activiteit van CYP2C19 zouden kunnen beïnvloeden.

6.3. Wat besluit de jury?

Verschillende werkingsmechanismen kunnen verantwoordelijk zijn voor de interacties tussen PPI's en andere geneesmiddelen. In sommige gevallen kan dit klinische gevolgen hebben. Omeprazol lijkt meer interacties te veroorzaken dan andere PPI's, maar het is ook de molecule waarvoor de meeste gegevens beschikbaar zijn.

6.3.1. PPI's worden hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP450, met name CYP2C19 en, in mindere mate, CYP3A4. Omeprazol en waarschijnlijk andere PPI's zijn zwakke remmers van CYP2C19 (en zelfs nog zwakkere remmers van CYP3A4). Dit voorspelt theoretisch farmacokinetische geneesmiddeleninteracties die niet noodzakelijk klinisch worden vertaald.

Er zijn significante individuele variaties in de snelheid van het metabolisme (genetisch polymorfisme van CYP2C19).

PPI's kunnen de werking van clopidogrel verminderen. Toevoeging van een PPI waarvan de remmende werking op CYP2C19 bij gebruik van clopidogrel gering is, kan daarom een effect hebben dat varieert afhankelijk van het genotype CYP2C19 van de betrokken patiënt. Op dit moment is dit een theoretisch risico dat niet wordt bevestigd door de verschillende klinische studies. Er is onvoldoende bewijs om aan te bevelen (zoals sommige auteurs doen) om clopidogrel te vervangen door prasugrel, van PPI te veranderen of het medicijngebruik in de loop der tijd te scheiden. (*Expert opinion, geen aanbeveling mogelijk*)

Verschillende gegevens wijzen erop dat PPI's (voornamelijk omeprazol, lansoprazol en esomeprazol) de plasmaspiegels van sommige geneesmiddelen (onder meer door hun effect op CYP450), waaronder fenytoïne, tacrolimus, anti-vitamine K en digoxine, kunnen verhogen. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index is monitoring noodzakelijk, in het bijzonder door middel van sermbepalingen. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Het kan nodig zijn de dosis levothyroxine aan te passen.

Monitoring is nodig wanneer methadon wordt voorgeschreven.

PPI's kunnen het methotrexaatgehalte in het plasma verhogen door remming op het niveau van de nieren.

PPI's zouden de biologische beschikbaarheid van sommige antiretrovirale middelen veranderen. Het is best ze niet met elkaar te combineren. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Op basis van farmacokinetische gegevens (het klinische risico is niet aangetoond) wordt aanbevolen te vermijden dat PPI's worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die de activiteit van CYP2C19 of CYP3A4 drastisch kunnen wijzigen: fluvoxamine, rifampicine en sint-janskruid. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tabel 13. Effecten van PPI's op metabolisatie en excretie

Medication class	Molecules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methotrexate plasma levels due to competition for renal excretion



6.3.2. PPI's verlagen de zuurgraad in de maag wat de absorptie van bepaalde geneesmiddelen, zoals azolderivaten, vitamine B12 en ulipristal kan verstoren. Het kan nuttig zijn om het tijdstip van inname van de 2 stoffen van elkaar te scheiden (met ongeveer 12 uur). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Voor calcium zou het voorschrift van citraat, waarvan de absorptie niet wordt beïnvloed door de pH van de maag, de voorkeur verdienen boven carbonaat. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Tabel 12. Effecten van PPI's op de absorptie in de darmen

Medication class	Molecules	Effect
Antifungal azole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole</i>	↓ Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

6.3.3. Er bestaat een risico van toevoeging van schadelijke effecten (additieve effecten, derde type interactie): risico van hyponatriëmie met thiazidediuretica en SSRI's in het bijzonder; risico van pseudomembraneuze colitis met breed spectrum antibiotica en risico van smaakstoornissen.

In het algemeen moet dan ook voorzichtigheid in acht worden genomen bij personen onder polymedicatie waarvoor slechts weinig goede gegevens in de literatuur beschikbaar zijn. In elk geval moet het verwachte voordeel van het voorschrijven van PPI's worden afgewogen tegen het potentiële risico op ongewenste effecten. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



7. Moet men een PPI voorschrijven in geval van inname van een (al dan niet selectieve) NSAID, met inbegrip van acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) dat alleen of in combinatie (met clopidogrel bijvoorbeeld) wordt gebruikt:

- systematisch (voor alle soorten patiënten)**
- afhankelijk van de kenmerken van de patiënt**
- voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?**

7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

7.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Vier richtlijnen bevelen aan om een PPI voor te schrijven aan personen die NSAID's nemen, zolang als het NSAID wordt genomen (Long-term PPI 2017, NICE Rheumatoid arthritis 2009, NICE Osteoarthritis 2014, NICE NSAID 2015).

Eén richtlijn beveelt dit aan voor patiënten met een hoog risico op maagzweer-gerelateerde bloedingen door NSAID's, maar geeft niet aan hoe te bepalen of een patiënt een hoog risico loopt (Long-term PPI 2017).

De NICE-richtlijnen bevelen aan om:

- bij patiënten met reumatoïde artritis of osteoarthritis die NSAID gebruiken, een PPI te associëren.
- te overwegen een PPI te associëren bij patiënten die NSAID gebruiken voor lage rugpijn.

De bibliografiegroep heeft in de geselecteerde richtlijnen geen aanbevelingen gevonden over het gebruik van PPI's bij het nemen van lage doses acetylsalicylzuur of clopidogrel.

7.1.2. Wat zeggen de studies?

7.1.2.1. Kritische beschouwing van het leescomité en de literatuurgroep

In de meta-analyse die niet-selectieve NSAID evalueert, wordt acetylsalicylzuur ook beschouwd als niet-selectief NSAID. Er is dus enige overlap van studies met de meta-analyse die acetylsalicylzuur evalueert.



Sommige van de geïncludeerde studies werden gedaan bij patiënten die de combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel namen. Het risico op een gastro-intestinale complicatie en het beschermende effect van de PPI kan worden gewijzigd door een of beide geneesmiddelen.

Veel van de RCT's en alle studies bij patiënten die COX2-selectieve NSAID's gebruikten, includeerden patiënten met een hoog risico op maagcomplicaties (patiënten met een eerdere maagzweer). Het is niet mogelijk om de resultaten te extrapoleren naar alle mensen die NSAID's, acetylsalicylzuur of clopidogrel gebruiken.

Omdat veel van de studies met betrekking tot maagbescherming uitgevoerd waren bij patiënten die medicatie gebruikten voor secundaire cardiovasculaire preventie, is de gemiddelde en maximale leeftijdsgrens van deze deelnemers hoger in vergelijking met de onderzoeken over dyspepsie/GORZ.

7.1.2.2. Niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)) versus niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)) + PPI's

Nonselective NSAID (including aspirin) + PPI vs nonselective NSAID (including aspirin)

Bibliography: Yuan 2016, including Cullen 1998, Ekstrom 1996, Goldstein 2010, Graham 2002, Hawkey 1998, Lai 2002, Lai 2003, Li 2009, Scheiman 2011, Sugano 2012, Xie 2013, Yeomans 2008, Yuan 2010
--

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten vergeleken bij patiënten die niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur), COX2-selectieve NSAID's of niet-selectieve NSAID's/COX2-selectieve NSAID's plus maagbeschermende middelen (PPI's, H2-antihistaminica, misoprostol) innamen.

Er werden 14 RCT's gevonden die niet-selectieve NSAID's vergeleken met niet-selectieve NSAID's plus PPI's. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 52 weken.

3 RCT's hadden een zeer kleine steekproefgrootte (<40 deelnemers per studie-arm). De meeste studies waren gesponsord door de industrie. 6 studies hadden een onduidelijke randomisatie en/of allocation concealment. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Het is belangrijk op te merken dat de auteurs van deze systematische review RCT's includeerden bij patiënten die acetylsalicylzuur namen voor cardiovasculaire preventie (vermoedelijk in een lage dosis) in deze evaluatie.

Behandeling met niet-selectieve NSAID's + PPI's resulteerde in minder ulcus complicaties vergeleken met behandeling met niet-selectieve NSAID's alleen.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Behandeling met niet-selectieve NSAID's + PPI's resulteerde in minder symptomatische ulcera vergeleken met behandeling met niet-selectieve NSAID's alleen.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)



7.1.2.3. Selectieve COX2-inhibitoren + PPI's versus selectieve COX2-inhibitoren

Selective COX2-inhibitor + PPI vs selective COX2-inhibitor

Bibliography: Yuan 2016, including Chan 2007, Scheiman 2006

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten vergeleken bij patiënten die niet-selectieve NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur), COX2-selectieve NSAID's of niet-selectieve NSAID's /COX2-selectieve NSAID's plus maagbeschermende middelen (PPI's, H2-antihistaminica, misoprostol) innamen.

2 RCT's werden gevonden die COX2-selectieve NSAID's vergeleken met COX2-selectieve NSAID's plus PPI's. De duur van de RCT's varieerde van 26 weken tot 52 weken.

Beide studies werden gesponsord door de industrie. Beide studies hadden een onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Het is belangrijk op te merken dat alle deelnemers aan deze studies patiënten waren met een eerdere maagzweer en dat deze resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle patiënten die COX2-selectieve NSAID's gebruiken.

Behandeling met COX2-selectieve NSAID's + PPI resulteerde in minder ulcus complicaties vergeleken met een behandeling met COX2-selectieve NSAID's alleen.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

7.1.2.4. Acetylsalicylzuur (ASA, aspirine) + PPI versus acetylsalicylzuur (ASA, aspirine)

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI

Bibliography: Mo 2015, including Bhatt 2010, Lai 2002, Ren 2011, Scheiman 2011, Yeomans 2008
--

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het effect van PPI's evalueerden in vergelijking met een controlegroep (placebo, cytoprotectieve middelen of H2-antihistaminica) op het verminderen van ongunstige gastro-intestinale effecten (bloeding, maagulcus, perforatie of obstructie) in volwassen patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur namen.

Er werden 5 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerden van 30 dagen tot 12 maanden.

Er waren geen belangrijke methodologische opmerkingen over deze RCT's. Het is echter belangrijk op te merken dat bij 2 van de opgenomen studies patiënten acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel namen. Het is mogelijk dat het risico op gastro-intestinale complicaties en/of het beschermende effect van PPI's werd beïnvloed door de toevoeging van clopidogrel.

Behandeling met een lage dosis acetylsalicylzuur + PPI resulteerde in minder hoge gastro-intestinale ulcera vergeleken met alleen een lage dosis acetylsalicylzuur.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Behandeling met een lage dosis acetylsalicylzuur + PPI resulteerde in minder gastro-intestinale bloedingen vergeleken met alleen een lage dosis acetylsalicylzuur.



(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI

Bibliography: Sugano 2014 LAVENDER

In deze dubbelblinde RCT werd esomeprazol 20 mg/dag vergeleken met placebo bij 430 patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur (81-314 mg/dag) kregen en een voorgeschiedenis van ulcera hadden.

De gemiddelde leeftijd was 67 jaar, 44,8% van de patiënten was *H. pylori*-positief. De patiënten ondergingen diagnostische endoscopie vóór de start van de studie en patiënten met een actief ulcus of oesofagitis werden geëxcludeerd. De duur van de follow-up was 72 weken, maar de primaire uitkomst werd geregistreerd na 48 weken.

De interpretatie van de resultaten wordt enigszins beperkt door de hoge en onevenwichtige uitval.

Een behandeling met esomeprazol resulteerde in minder herval van ulcera vergeleken met placebo bij patiënten op een lage dosis acetylsalicylzuur.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

7.1.2.5. PPI's versus geen PPI's voor de preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten op clopidogrel

PPI vs no PPI for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel

Bibliography: Cardoso 2015, including Aihara 2012, Bhatt 2010, Hsu 2012

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's en observationele studies gezocht die PPI's vergeleken met geen PPI's bij patiënten die clopidogrel kregen en die een follow-up van ten minste 6 maanden hadden.

Er werden 2 RCT's en 1 cohortstudie gevonden. De duur van de follow-up varieerde van 180 dagen tot 1 jaar.

Er werd één cohortstudie in de analyse opgenomen. Voor één RCT hadden we enkel een abstract. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Het is belangrijk om op te merken dat de meeste geïnccludeerde patiënten dubbele anti-aggregerende behandeling kregen en dat het mogelijk is dat de toevoeging van acetylsalicylzuur het risico op gastro-intestinale complicaties en/of het preventieve effect van PPI's heeft beïnvloed.

Behandeling met PPI's resulteerde in minder gastro-intestinale bloedingen vergeleken met geen PPI's bij patiënten op clopidogrel.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)



7.2. Wat zegt de deskundige? (De Schepper 2018)

7.2.1. NSAID en de gastro-intestinale tractus

Gastro-intestinale ulcera worden gevonden bij 15-30% van de patiënten die chronisch NSAID gebruiken, 2-4% van deze ulcera kennen een gecompliceerd verloop (bloeding, perforatie, strictuur). Ook bij chronisch gebruik van acetylsalicylzuur is er een verhoogd risico op deze complicaties (RR 2 voor bloeding), zelfs bij lage doses zoals die gebruikt worden bij cardiovasculaire profylaxie.

NSAID en acetylsalicylzuur zijn inhibitoren van cyclo-oxygenase (COX), enzymen die instaan voor de synthese van prostaglandines. Hierdoor worden er minder mucosale prostaglandines aangemaakt, met nadelige effecten op prostaglandine-gemedieerde zuursecretie, mucus- en bicarbonaatsecretie, celproliferatie en vascularisatie. Het isoenzym COX1 is constitutief actief en aanwezig in de digestieve tractus, COX2 is het induceerbare isoenzym dat onder normale omstandigheden amper tot expressie komt en vooral wordt opgereguleerd bij chronische inflammatoire aandoeningen. Hierdoor worden COX2 remmers algemeen als veiliger beschouwd in vergelijking met COX1 remmers.

Bovendien kunnen NSAID ook rechtstreeks de gastro-intestinale mucosa beschadigen door aantasting van de mucus-barrière en toename van de epitheliale permeabiliteit waardoor potentieel schadelijke luminele factoren (zuur, pepsine, galzouten) kunnen doordringen in de subepitheliale weefsels en daar schade veroorzaken (Bjarnason 2018). Deze farmaca kunnen de epitheelcellen zelf ook invaderen en door mitochondriale ontkoppeling celdood en apoptose induceren.

Helicobacter pylori infectie is een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van gastroduodenale ulcera. De aanwezigheid van Helicobacter in de maag van de patiënt verhoogt het risico op NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale complicaties. De NSAID-richtlijn van het ACG poneert dat proactief opsporen en eradiceren van Helicobacter pylori aangewezen zou kunnen zijn bij patiënten die opgestart worden met langdurige NSAID-therapie. Een hardere richtlijn bestaat hieromtrent nog niet.

Gezien al het bovenstaande en gezien er ook belangrijke cardiovasculaire en nefrologische ongewenste effecten kunnen optreden bij chronisch NSAID gebruik, wordt steeds aangeraden de indicatie van het NSAID voorschrift af te wegen tegen het risicoprofiel bij de individuele patiënt, en indien NSAID's absoluut noodzakelijk zijn steeds de laagst effectieve dosis te gebruiken in combinatie met een zo kort mogelijk behandelingsduur.

7.2.2. Rationale PPI als gastroprotectivum

Het onderdrukken van de maagzuursecretie neutraliseert de belangrijkste luminele factor in de pathogenese van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale schade, en kan zo de ontwikkeling van ulcera of de progressie naar complicaties van ulcera beïnvloeden. PPI's zijn efficiënter dan H2-antihistaminica als gastroprotectivum, en veroorzaken minder ongewenste effecten dan het prostaglandine analoog misoprostol (in casu diarree en abdominale pijn).

De belangrijkste en nog steeds moeilijk te beantwoorden vraag is bij wie PPI's gestart moeten worden wanneer men een behandeling met NSAID instelt.

7.2.3. Wie heeft een verhoogd risico op NSAID gerelateerde gastro-intestinale ongewenste effecten?

Hier bestaat geen internationale consensus over. De NICE-richtlijn stelt dat alle patiënten met reumatoïde artritis en osteoartritis die behandeld worden met NSAID, ook een PPI-voorschrift moeten krijgen zolang



deze therapie loopt (NICE 2015). Voor andere NSAID-indicaties (bijv. lage rugpijn) moet volgens NICE het risicoprofiel van de patiënt bekeken worden.

Voor de Amerikaanse richtlijn (AGA en ACG) is het risicoprofiel van de patiënt de dominante factor om te bepalen of een patiënt PPI-co-therapie behoeft. Volgende risicofactoren werden geïdentificeerd: concomitant gebruik van anti-aggregantia en/of anticoagulantia, concomitant gebruik van systemische corticosteroïden, >70 jaar, hoge dosis NSAID, voorgeschiedenis peptisch ulcus en ernstige medische comorbiditeiten (voornamelijk cardiovasculaire belasting) (Lanza 2009).

Het blijft erg onduidelijk aan hoeveel risicofactoren men moet voldoen om een indicatie te stellen voor PPI-gebruik. Indien er helemaal geen risicofactoren aanwezig zijn, is PPI-co-therapie niet noodzakelijk. Indien men 2 of meer risicofactoren combineert, is PPI-gebruik absoluut wel aan te raden. Zeker bij patiënten met recent doorgemaakt peptisch ulcus is behandeling met NSAID te mijden, en indien toch absoluut noodzakelijk zeker te combineren met een PPI of misoprostol.

7.2.4. Verschillen tussen beschikbare NSAID

In principe kunnen alle NSAID (dus ook de COX2-selectieve inhibitoren!) gastro-intestinale ulcera veroorzaken. Het risico op ulcera en ulceratieve complicaties is wel groter voor piroxicam en ketorolac. Met ibuprofen, COX2-selectieve NSAID (celecoxib, parecoxib en etoricoxib) en misschien nabumeton zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID.

Het relatieve gastroprotectieve effect inherent aan COX2-selectieve NSAID vervalt des te meer wanneer deze genomen worden in combinatie met een lage dosis acetylsalicylzuur. COX2-selectieve NSAID veroorzaken bovendien ook vaker cardiovasculaire ongewenste effecten in vergelijking met de COX1-remmers. Derhalve wordt het gebruik van COX2-selectieve NSAID enkel aangeraden indien er een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel bestaat.

7.2.5. Gastroprotectief effect van PPI's bij chronisch NSAID-gebruik

Het gunstig effect van PPI's bij chronisch NSAID-gebruik staat niet ter discussie. PPI's doen het in deze significant beter dan H2-antihistaminica en misoprostol.

7.2.5.1. Non-selectieve NSAID (inclusief acetylsalicylzuur) zonder of met PPI

Combinatie therapie resulteerde in minder ulceratieve complicaties (RR 0,23, 95% BI: 0,14-0,44) t.o.v. NSAID monotherapie) en in minder symptomatische ulcera (RR 0,11, 95% BI: 0,05-0,24), gebaseerd op 14 RCT's met globaal matige kwaliteit van evidentie (Yuan 2016).

7.2.5.2. Selectieve COX2-inhibitor zonder of met PPI

Er is slechts beperkte evidentie voor het voordeel van het voorschrijven van een PPI bij opstarten van een COX2-receptor antagonist (2 RCT's, allemaal patiënten met maagulcera in antecedenten). Er werden minder ulceratieve complicaties gerapporteerd bij COX2-behandelde patiënten met PPI's in vergelijking met placebo (bloeding, perforatie, obstructie: RR 0,06, 95% BI: 0,01-0,48 met matige kwaliteit van evidentie) (Yuan 2016).



7.2.5.3. Acetylsalicylzuur zonder of met PPI

Gebaseerd op 5 RCT's met matige kwaliteit van evidentie kan men stellen dat PPI's gastroprotectief werken bij chronisch acetylsalicylzuur-gebruik (Mo 2015). PPI-gebruik resulteerde in minder gastroduodenale ulcera (RR 0,20, 95% BI: 0,13-0,30) ten opzichte van placebo en in minder gevallen van gastro-intestinale bloeding (RR 0,26, 95% BI: 0,14-0,49) bij patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken. Deze resultaten werden grosso modo bevestigd in een andere meta-analyse met iets bredere inclusiecriteria waarbij ook minder kwalitatieve cohort studies werden geïncludeerd: RR 0,27, 95% BI: 0,17-0,42 voor ontstaan van ulcera, RR 0,50, 95% BI: 0,32-0,80 voor optreden van digestieve bloeding) (Tran-Duy 2015).

Bij patiënten met voorgeschiedenis van maagzweer was er een lagere kans op recidief bij de patiënten met bitherapie.

In de recente LAVENDER-studie werd esomeprazol 20 mg/dag vergeleken met placebo bij 430 Oost-Aziatische patiënten onder lage dosis acetylsalicylzuur en met een voorgeschiedenis van hoge gastro-intestinale ulcera (Sugano 2014). Het risico op recidief ulcus was beduidend lager in de PPI-groep vergeleken met placebo (HR 0,09, 95% BI: 0,02-0,41).

7.2.5.4. PPI versus geen PPI bij patiënten die clopidogrel gebruiken

Het potente anti-aggregantium clopidogrel verhoogt het risico op gastro-intestinale bloedingen, ook in afwezigheid van lage dosis acetylsalicylzuur (Abraham 2010).

De evidentie voor PPI-gebruik bij patiënten onder clopidogrel is voornamelijk gebaseerd op 2 RCT's en 1 cohortstudie, algemeen lage kwaliteit van evidentie (Cardoso 2015). Minstens 6 maanden opvolging. De meeste patiënten stonden onder dubbele plaatjesremmers, en dus ook onder het potentieel ulcerogene acetylsalicylzuur. Het risico op bloeding in deze studies bij clopidogrel in combinatie met PPI's was beduidend lager dan bij clopidogrel met placebo (OR 0,24, 95% BI: 0,09-0,62). De combinatie PPI en clopidogrel resulteerde niet in een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties.

7.2.6. PPI bij kortdurend NSAID-gebruik

Het risico op gastro-intestinale complicaties is constant in de tijd, en aanwezig bij zowel kortdurend gebruik als bij chronisch gebruik. Daarom gelden dezelfde preventieve voorschriften en indicaties voor PPI's als bij chronisch NSAID-gebruik, waarbij het gastro-intestinaal risicoprofiel van de patiënt het meeste doorweegt.

7.2.7. Discussie

Er bestaat geen discussie over het nut van PPI's ter preventie van NSAID-geïnduceerde gastro-intestinale inflammatie en ulceratie, en van complicaties ten gevolge deze ulcera. Er is echter geen eenduidige richtlijn die aangeeft bij wie PPI-therapie ook effectief aangewezen en zinvol is.

De Engelse NICE-richtlijn adviseert een PPI te gebruiken gedurende NSAID-therapie bij alle patiënten met osteoartritis en reumatoïde artritis gedurende de volledige duur van de behandeling (NICE 2015). Voor alle andere indicaties wordt het gebruik van PPI's geadviseerd bij aanwezigheid van gastro-intestinale risicofactoren.

De richtlijn van het ACG en AGA zegt dat PPI gastroprotectie aangewezen is bij alle patiënten die chronisch NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken en die verhoogd risico hebben om een gecompliceerd peptisch ulcus door te maken (Lanza 2009, Freedberg 2017). Bij patiënten met verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel die



geen cardiovasculair risico kennen, kan de voorkeur gegeven worden aan een COX2-selectieve NSAID in combinatie met PPI's (Yuan 2016).

Chronisch gebruik van lage doses acetylsalicylzuur (bijv. om cardiovasculaire redenen) verhoogt net zo goed als de klassieke NSAID de kans op gastro-intestinale complicaties zoals bloedingen (RR 2,07 in de grootste meta-analyse tot heden (Lanza 2009)). Specifiek voor patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken zijn er eveneens aanwijzingen dat PPI's het ontstaan van ulcera en hun complicaties kunnen voorkomen. Gezien de omvang van de populatie die preventief acetylsalicylzuur gebruikt, is er geen concrete aanbeveling om onder alle omstandigheden PPI's te gebruiken, tenzij er effectief een patiëntgebonden verhoogd risico bestaat.

In een gemeenschappelijk consensus document uitgaande van de ACG en de AHA, wordt het gebruik van PPI's bij patiënten onder clopidogrel en met een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel aangeraden, routinegebruik bij patiënten zonder risicoprofiel wordt afgeraden (Abraham 2010). Een verhoogd risicoprofiel omvat hier de volgende factoren: voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen, hogere leeftijd, concomitant gebruik van corticosteroiden, anticoagulantia of NSAID inclusief lage dosis acetylsalicylzuur, en *Helicobacter pylori* infectie.

Gezien de meeste patiënten die behandeld worden met clopidogrel eveneens acetylsalicylzuur gebruiken, zal men bij dubbele anti-aggregantia therapie vrij snel beslissen om een PPI te associëren.

7.2.8. Aanbevelingen

- Patiënten met gastro-intestinaal risicoprofiel: voorgeschiedenis peptisch ulcus, leeftijd >70 jaar, gebruik van bloedverdunners, gebruik van corticosteroiden en ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. Het is niet duidelijk aan hoeveel factoren men moet voldoen om aan een hoog risico te komen. Een voorgeschiedenis van peptisch ulcus weegt het zwaarste door (indien aanwezig steeds hoog risico).
- PPI's worden best voorgeschreven bij patiënten die worden opgestart met NSAID en die een verhoogd gastro-intestinaal risicoprofiel kennen, ongeacht de duur van de NSAID-therapie. Indien er geen cardiovasculair risicoprofiel bestaat kan voorkeur worden gegeven aan een COX2-selectieve NSAID, opnieuw in combinatie met een PPI zo er een verhoogd gastro-intestinaal risico bestaat. Bij cardiovasculaire risicofactoren kunnen non-selectieve NSAID gebruikt worden in combinatie met een PPI bij gastro-intestinaal risico.
- Deze aanbevelingen gelden ook voor het chronisch gebruik van lage dosis acetylsalicylzuur.
- PPI's worden best voorgeschreven aan patiënten die clopidogrel gebruiken in combinatie met lage dosis acetylsalicylzuur, en aan patiënten die clopidogrel gebruiken in aanwezigheid van gastro-intestinale risicofactoren.

7.3. Wat besluit de jury?

De jury wil erop wijzen dat het antwoord op vraag 5 in de consensusvergadering '**Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie**' van 15 mei 2003 overeenstemt met de actuele consensus (zie [juryrapport](#)).

De jury maakt een onderscheid tussen NSAID's (inclusief anti-inflammatoire dosis van acetylsalicylzuur) en de lage dosis acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie.

NSAID's (inclusief anti-inflammatoire dosis acetylsalicylzuur): gezien de belangrijke cardiovasculaire en nefrologische ongewenste effecten die kunnen optreden bij chronisch NSAID-gebruik, wordt steeds aangeraden de indicatie van het NSAID-voorschrift af te wegen tegen het risicoprofiel bij de individuele patiënt en indien NSAID's absoluut noodzakelijk zijn steeds de laagst effectieve dosis te gebruiken in



combinatie met een zo kort mogelijk behandelingsduur. De jury adviseert om zeker bij ouderen het gebruik van NSAID te vermijden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij het gebruik van NSAID's ongeacht de dosis, toedieningsweg en duur van de therapie, is het belangrijk om het risico op gastro-intestinale complicaties in te schatten van de patiënt.

Risicofactoren voor gastro-intestinale ongewenste effecten zijn:

- Voorgeschiedenis peptisch ulcus
- Leeftijd >70 jaar
- Gebruik van antitrombotica (antiaggregantia en anticoagulantia)
- Systemisch gebruik van corticosteroiden
- Ernstige cardiovasculaire comorbiditeit

De jury raadt aan bij de aanwezigheid van minstens 1 van deze risicofactoren een PPI in standaarddosering te associëren en enkel voor de duur van inname van het NSAID. De jury wil benadrukken dat de PPI's enkel de kans op gastro-oesofagale complicaties van het NSAID verkleinen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

Bij patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis en zonder cardiovasculair risicoprofiel kunnen, indien het voorschrijven van NSAID niet te vermijden is, selectieve COX2 inhibitoren een alternatief bieden om het gastro-intestinaal risico te verminderen, maar ook hier wordt aanbevolen om deze te combineren met een PPI om het gastro-intestinaal risico te verlagen. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*) De jury wijst wel op het feit dat COX2 selectieve inhibitoren niet terugbetaald worden als ze gecombineerd worden met een PPI (<http://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/RequestForm>).

Lage dosis acetylsalicylzuur: Ook hier is het belangrijk om de indicatie en risk/benefit steeds in vraag te stellen. Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen primaire preventie en secundaire preventie eventueel in overleg tussen huisarts en specialisten. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Bij het gebruik van acetylsalicylzuur ongeacht de dosis en duur van de therapie is het belangrijk om het risico op gastro-intestinale complicaties in te schatten van de patiënt.

Risicofactoren voor gastro-intestinale ongewenste effecten zijn:

- Voorgeschiedenis peptisch ulcus
- Leeftijd >80 jaar
- Gebruik van antitrombotica (antiaggregantia (DAPT - duale antiplaatjetherapie) en anticoagulantia)
- Systemisch gebruik van corticosteroiden

De jury raadt aan bij de aanwezigheid van minstens 1 van deze risicofactoren een PPI in standaarddosering te associëren en enkel voor de duur van inname van acetylsalicylzuur of zolang de risicofactor aanwezig is. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury herhaalt nogmaals dat bij **DAPT** (acetylsalicylzuur + een P2y12-inhibitor) het sterk aan te bevelen valt om een PPI te associëren bij iedereen zolang de combinatie gegeven wordt (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



8. Hoe een behandeling met een PPI afbouwen en stopzetten (deprescribing)?

8.1. Wat zegt de literatuurstudie?

8.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Drie richtlijnen vermelden *deprescribing* van PPI's (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Twee van deze richtlijnen vermelden dat deze deprescribing bedoeld is voor patiënten met dyspepsie (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017), milde tot matige GORZ of genezen oesofagitis (Deprescribing 2017).

Drie richtlijnen bevelen aan om de PPI-dosis te verlagen wanneer PPI's voor lange termijn worden voorgeschreven (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Eén richtlijn (NICE GORD 2014) beveelt stapsgewijze vermindering aan:

- Gebruik van de laagste effectieve dosis;
- vervolgens een "zo nodig"-gebruik;
- daarna terugkeren naar zelfbehandeling met een antacidum of alginaten.

Eén richtlijn beveelt aan om ofwel de dosis te verlagen, ofwel een "zo nodig"-benadering te gebruiken (Deprescribing 2017).

H2-antihistaminica worden voorgesteld als een alternatief voor PPI's in één richtlijn (Deprescribing 2017).

8.1.2. Wat zeggen de studies?

8.1.2.1. Een kritische noot van de bibliografiegroep

Er zijn geen onderzoeken gevonden, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, die het geleidelijk afbouwen van PPI's vóór het stoppen beoordeelden.

Tijdens de consensusvergadering werd in de volgende slides door de deskundige van de bibliografiegroep verwezen naar Boghossian 2017.



Deprescribing

- On-demand PPI vs voortzetting van PPI-gebruik

Outcome	Result (95%CI)	GRADE
Lack of symptom control	RR 1.71 (1.31 to 2.21) SS in favour of continued use	⊕⊕⊖⊖ LOW

- Absolute cijfers** voor onvoldoende symptoomcontrole:
 - 16,3% vs 9,2%

83,7% heeft **wel** voldoende symptoomcontrole met on-demand gebruik

Boghossian et al. 2017

Deprescribing

- Abrupte stop van PPI's vs voortzetting van PPI's

Outcome	N° studies	Result (95%CI)	GRADE
Lack of symptom control	1 study n= 105	RR 3.02 (1.74 to 5.24) SS in favour of continued use	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW
Oesophagitis	1 study n= 105	RR 3.41 (1.91 to 6.09) SS in favour of continued use	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW

- Absolute cijfers** voor voldoende symptoomcontrole:
 - 67,9% vs 22,4%

32,1% heeft **wel** voldoende symptoomcontrole na een abrupte stop

Boghossian et al. 2017

8.1.2.2. PPI step-up versus step-down-behandeling

Step up versus step-down in dyspepsia

Bibliography: van Marrewijk 2009 DIAMOND

In deze dubbelblinde RCT werd een step-up-behandeling (stapsgewijze behandeling met een antacidum, vervolgens een H2-antihistaminicum als het antacidum onvoldoende was om de symptomen te beheersen en hierna een PPI als het H2-antihistaminicum onvoldoende bleek) vergeleken met een step-down-behandeling (omgekeerde volgorde: PPI, H2-antihistaminicum, antacidum) bij 664 patiënten met nieuwe symptomen van dyspepsie.



De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 55 jaar, 35% van de patiënten waren H. pylori-positief. De patiënten ondergingen geen endoscopische diagnose vóór de start van het onderzoek. De duur van opvolging was 6 maanden.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt omdat alleen patiënten werden geanalyseerd waarbij het eindpunt op 6 maanden vastgesteld was.

Er was geen statistisch significant verschil van behandelingssucces tussen step-up en step-down-behandeling.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van kwaliteit van leven tussen step-up en step-down-behandeling.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van ongewenste effecten tussen step-up en step-down-behandeling.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

8.1.2.3. Continu PPI's versus 'on demand' ('zo nodig') PPI's (werkzaamheid)

Continuous PPI vs on demand PPI in GORD

Bibliography: Ip 2011, including Szucs 2009, Sjosted 2005, Morgan 2007, Bour 2005, Pace 2005

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werden 5 RCT's gevonden die continu (dagelijks) PPI-gebruik vergeleken met 'on demand' ('zo nodig') PPI-gebruik voor GORZ. De duur van alle RCT's was 6 maanden.

All RCT's waren open-label en gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Eén studie ging over endoscopisch bevestigde refluxoesofagitis. De andere vier studies werden uitgevoerd bij patiënten met GORZ of met symptomen van GORZ.

Continu PPI-gebruik resulteerde in een hoger percentage patiënten zonder symptomen vergeleken met 'on demand'-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil van globaal symptomatisch herstel tussen continu PPI-gebruik en 'on demand'-gebruik.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Continu PPI-gebruik resulteerde in een hoger percentage van dagen vrij van zuurbranden vergeleken met 'on demand'-gebruik.



(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten met symptoomverlichting tussen continu PPI-gebruik and 'on demand'-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Continu PPI-gebruik resulteerde in een hogere Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) score vergeleken met 'on demand'-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Continu PPI-gebruik resulteerde in een hogere levenskwaliteit vergeleken met 'on demand'-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Continu PPI-gebruik resulteerde in een hoger percentage patiënten met endoscopische remissie vergeleken met 'on demand'-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

8.1.2.4. 'On demand' PPI-gebruik versus voortzetting van PPI-gebruik (bij deprescribing)

Deprescribing PPI : on demand use vs continued use

Bibliography: Boghossian 2017, including Bour 2005, Janssen 2005, Morgan 2007, Van der Velden 2010, Bayerdörffer 2016

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die de deprescribing van PPI-gebruik ('on demand') vergeleek met de voortzetting van PPI-gebruik.

Er werden 5 RCT's gevonden, met een totaal van 1.653 patiënten. De duur van de RCT's varieerde van 13 weken tot 6 maanden.

Verschillende methodologische problemen waren aanwezig met betrekking tot de kwaliteit van de studies, de directheid van de evidentie en de nauwkeurigheid van de resultaten van de geïncludeerde RCT's. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Deprescribing van PPI's ('on demand') resulteerde in meer patiënten met een gebrek aan symptoomcontrole in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Deprescribing van PPI's ('on demand') resulteerde in het gebruik van minder pillen in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Deprescribing van PPI's ('on demand') resulteerde in een verhoogd risico op de ontwikkeling van oesofagitis in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.



(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Deprescribing van PPI's ('on demand') resulteerde in minder tevredenheid bij de deelnemers in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

8.1.2.5. Abrupte stop van PPI's versus voortzetting van PPI-gebruik

Deprescribing PPI : abrupt stop vs continued use

Bibliography: Boghossian 2017, including Pilotto 2003

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die deprescribing van PPI's (een abrupte stop) vergeleek met de voortzetting van PPI-gebruik.

Er werd 1 RCT gevonden met een totaal van 105 patiënten. De duur van de RCT was 6 maanden.

Verskillende methodologische problemen waren aanwezig met betrekking tot de kwaliteit van de studie, de directheid van de evidentie en de nauwkeurigheid van de resultaten. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Deprescribing van PPI's (een abrupte stop) resulteerde in meer patiënten met een gebrek aan symptoomcontrole in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Deprescribing van PPI's (een abrupte stop) resulteerde in een verhoogd risico op de ontwikkeling van oesofagitis in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

8.2. Wat zegt de deskundige? (De Schepper 2018)

8.2.1. Inleiding

PPI's horen tot de meest voorgeschreven farmaca wereldwijd, zeker bij oudere patiënten (boven de leeftijd van 60 jaar 3,5 x meer kans om PPI's te gebruiken). Een recente review suggereert dat PPI's in 39 tot 63% van de gevallen ongepast worden voorgeschreven.

Gezien de controverserige aangaande de lange termijn risico's verbonden aan chronisch PPI-gebruik en de gigantische gezondheids-economische belasting die PPI's vertegenwoordigen, is de zoektocht naar een methodologie om PPI-gebruik efficiënt te onderbreken bijzonder relevant.

Deprescribing verwijst naar het geplande en gesuperviseerde proces van het traag afbouwen of stoppen van een medicijn dat potentieel nadelig zou kunnen zijn of dat geen zinvol effect meer heeft (Farrell 2017, Targownik 2018). Deprescribing heeft als doel polyfarmacie en ongepast gebruik te vermijden.



Intermittent PPI-gebruik houdt in dat het product gedurende welbepaalde tijdsperiodes dagelijks wordt gebruikt om symptoomcontrole te bekomen. ‘**On demand**’ of ‘zo nodig’ gebruik verwijst naar dagelijks gebruik van PPI’s tot symptoomcontrole wordt bekomen om nadien terug te stoppen tot de klachten eventueel terug zouden komen.

8.2.2. Rationale deprescribing: ongepast PPI-gebruik

PPI-gebruik kan ongepast genoemd worden als er geen gekende indicatie aanwezig is, of wanneer er bij een relatieve indicatie (zie 7.2.2.) geen poging tot afbouw of stopzetten wordt ondernomen. De prevalentie van ongepast PPI-gebruik is controversieel maar zou zich situeren tussen 39 en 63% van de gebruikers (Savarino 2017). In een ambulante setting gebruikte 33% van de patiënten die een PPI namen ongepast de therapie, in een hospitalsetting liep dit op tot 75% van de nieuw opgestarte PPI-gebruikers (Heidelbaugh 2010). Men heeft ook vastgesteld dat PPI’s gestart tijdens een hospitalisatie in bijna de helft van de gevallen na ontslag ongepast worden verder gezet (Ladd 2014).

Het is ook opvallend dat het gebruik van PPI’s blijft toenemen, terwijl de prevalentie van gastro-oesofageale reflux ziekte grosso modo stabiel blijft (Naunton 2018).

De oorzaken van ongepast PPI-gebruik kunnen gezocht worden bij arts en patiënt. De voorschrijver percipieert PPI’s vaak als onschuldige medicijnen waardoor de opvolging minder rigoreus verloopt. Zeker huisartsen zijn vaak terughoudend om een voorschrift van een collega specialist te bekritisieren of aan te passen. We weten ook dat veel patiënten PPI’s tegen medisch advies in verder gebruiken of continueren.

De belangrijkste consequentie van ongepast PPI-gebruik is de polyfarmacie, met risico op malcompliance, ongewenste effecten, medicatie interacties en inname fouten. Ook gezondheids-economisch zijn er belangrijke implicaties.

8.2.3. Doelgroep deprescribing

De beslissing om een PPI af te bouwen is afhankelijk van de indicatie voor het PPI-gebruik, en een risico-baten analyse bij de individuele patiënt (Targownik 2018).

8.2.3.1. Bij wie wel volledige afbouw beogen?

Deprescribing wordt aangeraden bij patiënten met dyspepsie, nonerosieve reflux ziekte en bij geheele oesofagitis (Los Angeles classificatie graad A of B). Indien dit niet mogelijk blijkt wordt aangeraden de aanwezigheid van pathologische gastro-oesofageale reflux te objectiveren middels pH-metrie. Dit voornamelijk gezien een groot deel van de therapiehardnekkige reflux patiënten bij verder onderzoek een functioneel probleem blijkt te hebben, zeker bij meer atypische klachten (inclusief laryngofaryngeale reflux) en indien er geen duidelijke reflux-predispositie aanwezig is (hiatus hernia, obesitas, ernstige levensstijl-afwijkingen zoals alcoholisme).

8.2.3.2. Bij wie is onderhoudstherapie aangewezen?

De laagst effectieve dosis moet worden gezocht indien onderhoudstherapie is aangewezen, zoals bij Barrett slokdarm, ernstige erosieve oesofagitis (Los Angeles classificatie graad C of D), PPI-responsieve eosinofiele oesofagitis, chronisch NSAID-gebruik en Zollinger-Ellison syndroom



(Targownik 2018). Dosisreductie tot standaarddosis is bij de meeste reflux-patiënten mogelijk zonder symptoomrecidief. Maximale doses zijn enkel absoluut geïndiceerd bij patiënten met Zollinger-Ellison syndroom.

8.2.4. Praktisch deprescribing

Er bestaan verschillende strategieën om PPI's af te bouwen en/of stop te zetten. Bij elke vorm van deprescribing kan als algemeen advies gegeven worden dat non-farmacologische interventies het succes van de gebruikte strategie mee kunnen bepalen, waarbij gewichtsreductie bij obesitas en mijden van uitlokkende dieetfactoren mee bepalend zijn.

8.2.4.1. 'On demand'-gebruik

'On demand'-gebruik leidt logischerwijs tot een belangrijke reductie in pilgebruik (mean difference -3,79, 95% BI: -4,73 tot -2,84) waarbij op langere termijn de kosten voor patiënt en maatschappij gedrukt worden (hoewel dit niet gerapporteerd wordt in de Cochrane review) (Boghossian 2017).

'On demand'-gebruik verhoogt de kans op onvoldoende symptoomcontrole vergeleken met continu gebruik (RR 1,71, 95% BI: 1,31-2,21) en op het ontstaan van oesofagitis bij endoscopische controle (RR 30,59, 95% BI: 1,84-508,91), hoewel de kwaliteit van de data als laag werd ingeschat (Boghossian 2017). Belangrijke nuance is natuurlijk dat recidief na stoppen van PPI's op zich te verwachten valt bij veel reflux-patiënten, dit vormt dan ook het uitgangspunt van de 'on demand'-therapie.

Er wordt in de beschikbare literatuur weinig aandacht geschonken aan de gemiddelde duur van de klachtenvrije intervallen bij 'on demand'-therapie, wat voor kosten-baten-inschatting nochtans een belangrijke parameter is. Wel wordt gesproken over het gemiddelde aantal pillen per dag (waarbij 'on demand'-therapie overeen zou komen met ongeveer 0,3 pillen per dag).

8.2.4.2. Volledig stoppen

Ook abrupt stoppen van een PPI leidt tot minder symptoomcontrole (RR 3,02, 95% BI: 1,74-5,24) en meer risico op oesofagitis (RR 3,41, 95% BI: 1,91-6,09). De kwaliteit van data scoort hier echter zeer laag en is slechts gebaseerd op 1 studie (Boghossian 2017).

Abrupt onderbreken van een PPI kan leiden tot rebound maagzuur hypersecretie, secundair aan de nazinderende hypergastrinemie die zich meestal instelt bij chronisch PPI-gebruik. Dit leidt bij meer dan de helft van de gebruikers ook tot dyspeptische klachten. Taperen van de dosis (bijv. halve dosis gedurende 2 weken) wordt doorgaans beter verdragen (Haastrup 2014). Het is belangrijk de patiënt te informeren over de mogelijkheid van een tijdelijk recidief van de klachten door rebound hypersecretie kort na stoppen van de behandeling, om te vermijden dat PPI's onmiddellijk terug worden geherintroduceerd (Targownik 2018).

8.2.4.3. Step-down

Sommige richtlijnen adviseren om indien mogelijk PPI's te vervangen door een histamine-2-receptor antagonist (H2RA, H2-antihistaminica) als deprescribing strategie. Er bestaat echter amper literatuur om dit te verdedigen. Eén Noorse studie bij PPI responsieve reflux patiënten beschrijft een belangrijke reductie in symptoomcontrole bij patiënten die van PPI's naar H2-antihistaminica werden gewisseld (32% versus 72%, $P < 0,0001$) (Hansen 2005).



8.2.5. Factoren die deprescribing bemoeilijken

Vaak worden PPI's gestart door een specialist bijv. na het verrichten van een gastroscopie. Het is voor de huisarts niet altijd makkelijk om in te schatten of afbouwen tot stop verstandig is bij de patiënt.

Er zijn ook (weliswaar ongevalideerde) patiënt-gebonden factoren die deprescribing bemoeilijken. Zo wordt PPI-gebruik vaak als middel gezien om een ongepaste levensstijl te blijven hanteren (bijv. roken, alcohol, ongezond dieet). Onvoldoende voorlichting over het risico op ontwikkelen van slokdarmcarcinoom bij reflux-klachten kan leiden tot carcinofobie en angst om de behandeling stop te zetten.

8.2.6. Discussie

Indien PPI's niet in onderhoudstherapie genomen moeten worden, is er voldoende argumentatie om deprescribing tot 'on demand'-gebruik als voorkeursstrategie te verdedigen, en indien dit niet haalbaar lijkt dosistapering tot de minimaal werkzame posologie. Indien er wel reden is tot onderhoudstherapie moet de laagst effectieve dosis gezocht worden.

Het is de verantwoordelijkheid van de arts om actief na te gaan of de indicatie voor een PPI en de duur van de behandeling gewettigd is. Indien er geen harde indicatie bestaat voor onderhoudstherapie moet deprescribing nagestreefd worden. Een kritische evaluatie van PPI-gebruik moet zeker gebeuren 4-8 weken na het initiële voorschrift, en bij de eerste controle na ontslag uit het ziekenhuis.

Er is vooral nood aan sensibilisatie van gastro-enterologen en huisartsen om het PPI-gebruik van hun patiënten telkenmale kritisch te evalueren. Brede informatiecampagnes en praktische nationale richtlijnen die helpen beslissen bij wie en hoe deprescribing kan gebeuren zijn cruciaal, maar voorlopig enkel (nog maar recent) uitgegeven in Canada (Farrell 2017) en de Verenigde Staten (Targownik 2018). Alleen zo kan ongepast PPI-gebruik worden geëradiceerd en kunnen de gezondheidseconomische uitgaven rondom het gebruik van PPI's worden gesaneerd. Het gedisciplineerd correct voorschrijven van PPI's zal bovendien leiden tot een correcte inschatting van het risico-baten profiel van deze producten, en een zuiverdere inschatting van hun therapeutisch effect.

Een belangrijke overweging in dit ganse verhaal is dat refluxziekte een verzamelnaam is voor een aantal pathofysiologisch verschillende entiteiten, iets waar in de beschikbare literatuur onvoldoende rekening mee wordt gehouden. Vooral de overlap met functionele slokdarmaandoeningen zoals functionele pyrosis en zuurgeoelige oesofagus verdient meer aandacht, aangezien PPI's in deze context vaak ongepast worden aangehouden. Er is nood aan goed geconstrueerde gerandomiseerde gecontroleerde studies die verschillende deprescribing-strategieën testen in verschillende refluxziekte subtypes (nonerosieve refluxziekte, erosieve refluxziekte, zuurgeoelige oesofagus, functionele pyrosis).



8.3. Wat besluit de jury?

Na het doornemen van de literatuur en de beschouwingen van de deskundigen heeft de jury vastgesteld dat een groot deel van de Belgische bevolking een PPI neemt. Gezien de deskundige stelt dat 39-63% van het PPI-gebruik ongepast is kan dit bestempeld worden als overconsumptie. Ongepast PPI-gebruik kan gezien worden als PPI's zonder gepaste indicatie, maar ook met correcte indicatie zonder poging tot dosisreductie of stopzetting. Dit en het feit dat er weinig kwaliteitsvolle studies over ongewenste effecten op lange termijn (zie vraag 5) beschikbaar zijn, noopt tot deprescribing.

Er werden reeds enkele maatregelen getroffen om het overgebruik van PPI's te vermijden zoals het schrappen van de terugbetaling van de hoog gedoseerde grote verpakkingen, tenzij in strikte indicaties (zoals Zollinger-Ellison en Barrett).

Risicofactoren voor ongepast PPI-gebruik zijn

- hogere leeftijd
- polyfarmacie
Deze populatie werd vaak uitgesloten in de studies
- hospitalisatie (tijdens en na).

Als oorzaken voor ongepast PPI-gebruik kwam naar boven

- malcompliance van de patiënt
- onachtzame opvolging
- weerzin om het voorschrift van een collega aan te passen.

De enige indicaties waarvoor langdurig PPI-gebruik (aan de laagst effectieve dosis) aangewezen kan zijn (*GRADE B, sterke aanbeveling*), zijn

- Barrett (zie vraag 4)
- Erosieve oesofagitis C-D (zie vraag 3)
- Chronisch NSAID of acetylsalicylzuur gebruik met een risicofactor (zie vraag 7)
- Zollinger-Ellison disease

Wanneer moet er gedacht worden aan deprescribing (*expert opinion, sterke aanbeveling*):

- bij elk voorschrift van een PPI moet de indicatie en mogelijkheid tot dosisreductie of stopzetting nagegaan worden
- bij ontslag uit het ziekenhuis
- 4-8 weken na het eerste voorschrift

Indien PPI's niet in onderhoudstherapie genomen moeten worden, is er voldoende argumentatie om te starten met deprescribing:

- 'On demand' of 'zo nodig' op basis van de klachten van de patiënt.
- Abrupte stop
- Afbouwen tot stop
- Overgaan op een minder potent product (antacida, H2-antagonisten),

Indien bovenstaande strategieën falen, moet de diagnose/indicatie herbekeken worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

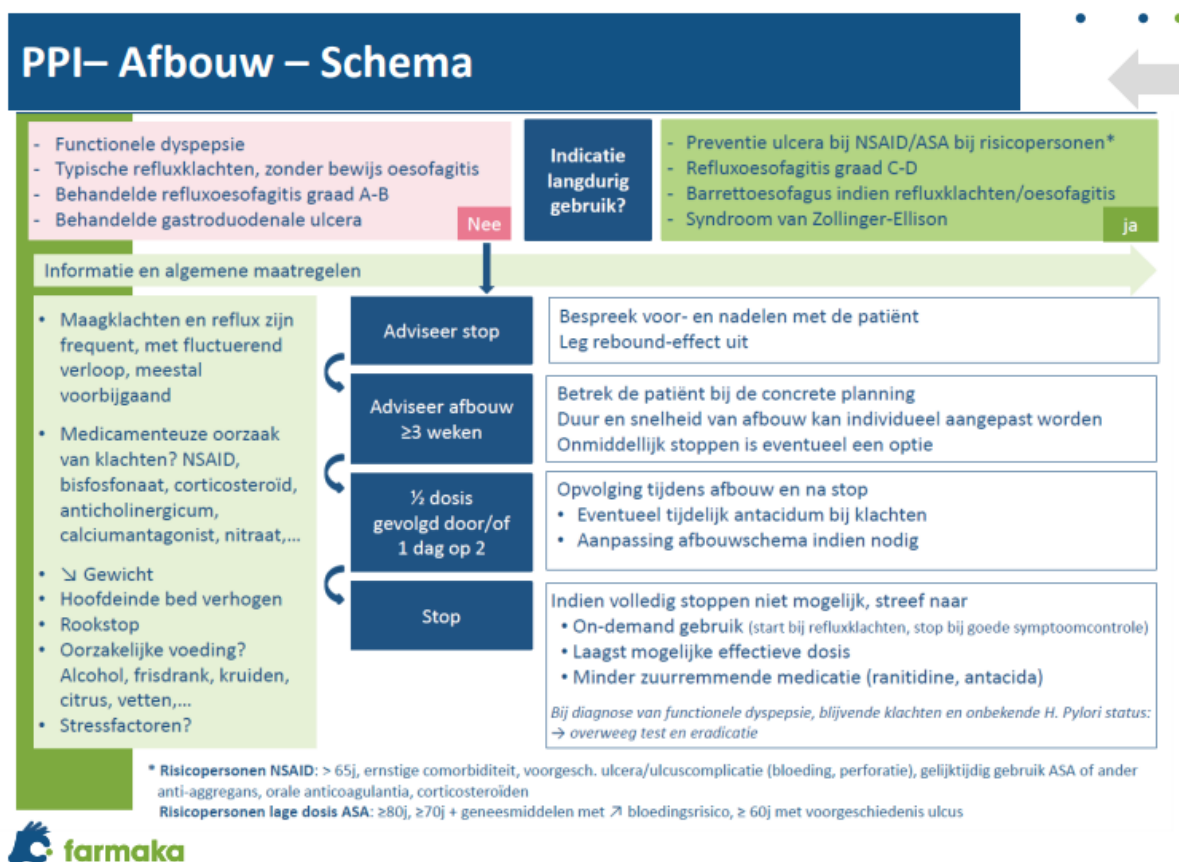
Het abrupt stoppen van een PPI is de minst aangewezen strategie omwille van rebound zuursecretie (dat kan optreden vanaf 4 – 8 weken inname).

Om te vermijden dat de patiënt te snel herstart met zijn PPI,

- wordt gevraagd aandacht te geven aan het informeren van de patiënt omtrent het bestaan van dit rebound effect (*expert opinion, sterke aanbeveling*);
- kan eventueel voor de korte periode dat dit optreedt een antacidum of een H2-antagonist gegeven worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*);
- is een andere optie om de dosis traag af te bouwen tot de laagste dosis vooraleer er gestopt wordt (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury stelt dat 'on demand' de voorkeursstrategie is en indien dit niet haalbaar lijkt dosistapering tot de minimaal werkzame posologie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury stelt voor om het volgend pragmatisch afbouwschema (*GRADE B, sterke aanbeveling*), aangehaald door de deskundige van de bibliografiegroep tijdens de consensusvergadering, te gebruiken:





9. Zijn er bij een te preciseren equivalente dosis klinisch relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?

9.1. Wat zegt de literatuurstudie?

9.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Een vraag aan de jury was of er belangrijke verschillen zijn tussen de verschillende PPI's in een equivalente dosis. Wat deze equivalente doses zijn, kan niet gemakkelijk worden beantwoord.

De doses die aanbevolen worden in richtlijnen, de doses gebruikt in onderzoeken die twee PPI's vergelijken, en de relatieve sterkte van de verschillende PPI's om de maag-pH te verhogen, zoals vastgesteld door Kirchheiner 2009, komen niet volledig overeen.

Tabel 14. Relatieve sterkte van verschillende PPI's voor het verhogen van de maag-pH, volgens Kirchheiner 2009, en de aanbevolen standaarddoses van verschillende PPI's voor GORZ, volgens de NICE 2014-richtlijn.

PPI	Relatieve sterkte (in vergelijking met omeprazol)	Standaarddosis
Pantoprazol	0,23	40 mg éénmaal per dag
Lansoprazol	0,90	30 mg éénmaal per dag
Omeprazol	1,00	20 mg éénmaal per dag
Esomeprazol	1,60	20 mg éénmaal per dag
Rabeprazol	1,82	20 mg éénmaal per dag

Esomeprazol heeft bijvoorbeeld een relatieve kracht van 1,6 in vergelijking met omeprazol voor het verhogen van de maag-pH. Men zou verwachten dat esomeprazol, in een lagere dosis, even krachtig zou zijn als omeprazol. In de richtlijn NICE 2014 wordt 20 mg esomeprazol echter beschouwd als een equivalente dosis voor omeprazol 20 mg. In sommige onderzoeken werd esomeprazol 40 mg/dag vergeleken met omeprazol 20 mg/dag. Dit geeft esomeprazol vermoedelijk een voordeel ten opzichte van omeprazol in de studie.

9.1.2. Wat zeggen de studies?

9.1.2.1. PPI's versus PPI's (bij GORZ)

9.1.2.1.1. Pantoprazol versus esomeprazol

Pantoprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Ip 2011, including Goh 2007, Labenz 2009a, Labenz 2009b, Glatzel 2007, Bardhan 2007, Vcec 2006

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.



Er werden 6 RCT's gevonden die pantoprazol vergeleken met esomeprazol. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

Alle RCT's gaan over endoscopisch bewezen refluxoesofagitis, LA graad A tot D.

Esomeprazol 40 mg 1x/dag werd vergeleken met pantoprazol 40 mg 1x/dag in 5 RCT's. In één RCT werd esomeprazol 20 mg 1x/dag vergeleken met pantoprazol 20 mg 1x/dag.

5 RCT's werden gesponsord door de industrie. De *allocation concealment* en methode van randomisatie was onduidelijk in 4 RCT's. Deze problemen kunnen leiden tot bias and beperken het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in de gemiddelde somscore voor gastro-intestinale symptomen tussen esomeprazol en pantoprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Esomeprazol resulteerde in meer resolutie van zuurbranden vergeleken met een behandeling met pantoprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Pantoprazol was non-inferieur aan esomeprazol wanneer deze werd geëvalueerd met de 'median 3-day mean ReQuest GI score'.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage symptoomverlichting tussen esomeprazol en pantoprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in endoscopische genezing tussen esomeprazol en pantoprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

9.1.2.1.2. Rabeprazol versus esomeprazol

Rabeprazole vs esomeprazole in GORD
--

Bibliography: Ip 2011, including Eggleston 2009, Fock 2005
--

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werden 2 RCT's gevonden die rabeprazol vergeleken met esomeprazol. De duur van deze RCT's was 4 weken.

Eén RCT werd uitgevoerd bij patiënten die bij hun huisarts kwamen met symptomen van GORZ, terwijl de andere RCT patiënten had geïnccludeerd met endoscopisch bevestigde niet-erosieve refluxziekte (LA classificatie graad 0).

Beide RCT's vergeleken rabeprazol 20 mg 1x/dag met esomeprazol 20 mg 1x/dag.



Beide RCT's werden gesponsord door de industrie en hadden een onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in complete resolutie van brandend maagzuur tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in complete resolutie van regurgitatie tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in 'tijd tot de eerste 24 uur zonder zuurbranden en regurgitatie' tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in resolutie van zuurbranden tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in de resolutie van maagzuur regurgitatie tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in levenskwaliteit tussen rabeprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

9.1.2.1.3. Lansoprazol versus esomeprazol

Lansoprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Ip 2011, including Fass 2006
--

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werd één RCT gevonden die lansoprazol vergeleek met esomeprazol. De duur van de RCT was 8 weken.

Deze RCT werd uitgevoerd bij patiënten met persisterende symptomen van brandend maagzuur terwijl ze op lansoprazol 30 mg éénmaal daags stonden.

De studie vergeleek lansoprazol 30 mg 2x/dag met esomeprazol 40 mg 1x/dag.

De studie werd gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Esomeprazol was niet-inferieur aan lansoprazol voor % dagen zonder zuurbranden.



(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in % dagen zonder epigastrische pijn tussen esomeprazol en lansoprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

Er was geen statistisch significant verschil in % dagen zonder zuurregurgitatie tussen esomeprazol en lansoprazol.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

9.1.2.1.4. Esomeprazol versus omeprazol

Omeprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Teng 2015, including Armstrong 2004

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die esomeprazol vergeleek met omeprazol bij volwassenen met GORZ.

Er werd één publicatie gevonden die rapporteert over 3 RCT's met een identiek design. De duur van de RCT's was 4 weken.

Deze RCT's werden uitgevoerd bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte.

In één studie werd esomeprazol 20 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag. In één studie werd esomeprazol 40 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag. In één studie werd esomeprazol 40 mg 1x/dag en esomeprazol 20 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag.

In deze RCT's werden de *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd. De studies werden allen gesponsord door de industrie. Deze problemen kunnen leiden tot bias en dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in de resolutie van zuurbranden tussen esomeprazol en omeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.)

9.1.2.2. PPI's versus PPI's (bij refluxoesofagitis)

9.1.2.2.1. Esomeprazol versus lansoprazol

Esomeprazole vs lansoprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Fennerty 2005, Castell 2002, DeVault 2006, Lauritsen 2003

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 4 RCT's gevonden die esomeprazol vergeleken met lansoprazol. De duur van de RCT's varieerde van 8 weken tot 6 maanden.



Twee RCT's evalueerden de genezing van refluxoesofagitis en vergeleken esomeprazol 40 mg eenmaal daags met lansoprazol 30 mg eenmaal daags. Twee RCT's evalueerden de onderhoudsbehandeling van refluxoesofagitis en vergeleken esomeprazol 20 mg éénmaal daags met lansoprazol 15 mg éénmaal daags.

Eén RCT had een uitval van 18% die ook niet gebalanceerd was: meer deelnemers van de lansoprazolgroep stopten. Alle 4 RCT's werden gesponsord door hetzelfde bedrijf. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in endoscopisch bevestigde genezing tussen esomeprazol en lansoprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Esomeprazol resulteerde in een groter percentage patiënten dat in remissie bleef vergeleken met lansoprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

9.1.2.2.2. Rabeprazol versus esomeprazol

Rabeprazole vs esomeprazole in severe reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Laine 2011

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 2 RCT's (met een identiek studiedesign, gerapporteerd in één publicatie) gevonden die esomeprazol vergeleken met rabeprazol. De duur van de RCT's was 8 weken.

De RCT's vergeleken esomeprazol 40 mg éénmaal per dag met rabeprazol met verlengde afgifte 50 mg éénmaal per dag.

Rabeprazol was niet-inferieur aan esomeprazol voor endoscopisch bevestigde genezing.

(GRADE A. De bibliografiegroep heeft veel vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

9.1.2.2.3. Omeprazol versus pantoprazol

Omeprazole vs pantoprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Mossner 1995

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die omeprazol vergeleek met pantoprazol. De duur van de RCT was 4 weken.

Pantoprazol 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal per dag.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Bovendien had deze RCT een



onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing tussen omeprazol en pantoprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

9.1.2.2.4. Pantoprazol versus esomeprazol

Pantoprazole vs esomeprazole in reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Gillessen 2004 and Moraes-Filho 2014

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die esomeprazol vergeleek met pantoprazol. De duur van de RCT was 10 weken.

Pantoprazol 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met esomeprazol 40 mg éénmaal per dag.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Bovendien had deze RCT een ongebalanceerde uitval en werd ze gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Pantoprazol resulteerde in een groter percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 10 weken bij patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld voor deze uitkomst.

De bibliografiegroep heeft een bijkomende RCT gevonden die gepubliceerd werd na de finale zoekdatum van de systematische review.

In deze dubbelblinde RCT werd pantoprazol 40 mg éénmaal daags vergeleken met esomeprazol 40 mg éénmaal daags bij 593 patiënten met endoscopisch bevestigde erosieve oesofagitis (LA graad A tot D). De gemiddelde leeftijd was 43 jaar. De duur van de follow-up was 4 weken, en een extra 4 weken bij patiënten zonder respons.

De interpretatie van deze resultaten wordt enigszins beperkt door het ontbreken van uitkomstmaten met een betrouwbaarheidsinterval en omdat de studie gesponsord werd door de industrie.

Pantoprazol was niet-inferieur aan esomeprazol voor het percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 4 weken.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 8 weken tussen pantoprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)



Er was geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten in complete remissie na 4 weken tussen pantoprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage patiënten in complete remissie na 8 weken tussen pantoprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in symptoomverlichting na 4 weken tussen pantoprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Pantoprazol resulteerde in meer symptoomverlichting na 8 weken vergeleken met esomeprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen pantoprazol en esomeprazol.

(GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

9.1.2.2.5. Esomeprazol versus omeprazol

Esomeprazole versus omeprazole in reflux oesophagitis
--

Bibliography: Teng 2015, including Chen 2005, Kahrilas 2000, Lightdale 2006, Richter 2001, Schmitt 2006, Zheng 2009

H.pylori studies: Anagnostopoulos 2004, Choi 2007, Sheu 2005, Miehlke 2003, Subei 2007, Tulassay 2000, Veldhuyzen 2000, Veldhuyzen 2003

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die esomeprazol vergeleken met omeprazol in volwassenen met refluxoesofagitis.

Er werden 6 RCT's gevonden. Alle RCT's hadden een follow-up van 8 weken.

Esomeprazol 40 mg éénmaal daags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal per dag in 4 RCT's. Esomeprazol 20 mg éénmaal daags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal daags in 1 RCT. Beide doses van esomeprazol werden vergeleken met omeprazol 20 mg in 1 RCT.

Eén RCT had een zeer kleine steekproefgrootte en voldeed niet aan onze inclusiecriteria. Vier van de vijf RCT's werden gesponsord door de industrie en door hetzelfde bedrijf. Het risico op incomplete uitkomstdata was onduidelijk in 5 RCT's. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er werden 14 RCT's geanalyseerd voor de uitkomst "ongewenste effecten". 8 van deze RCT's gaan over patiënten die een eradicatiebehandeling voor een H. pylori infectie kregen.

Esomeprazol resulteerde in meer genezing van oesofagitis na 8 weken vergeleken met omeprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Esomeprazol resulteerde in meer genezing van oesofagitis na 4 weken vergeleken met omeprazol.



(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen esomeprazol en omeprazol. *(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)*

9.1.2.2.6. Lansoprazol versus omeprazol

Lansoprazole vs omeprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's in volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die omeprazol vergeleek met lansoprazol. De duur van de RCT was 8 weken.

Lansoprazol 30 mg éénmaal daags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal daags.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Dit kan leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Het percentage endoscopisch bevestigde genezing was vergelijkbaar tussen lansoprazol en omeprazol, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

9.1.2.2.7. Rabeprazol versus omeprazol

Rabeprazole vs omeprazole in reflux oesophagitis

Bibliography: Xia 2013, including Dekkers 1999, Delchier 2000, Adachi 2003, Pace 2005, Bytzer 2006, Pilotto 2007
--

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die rabeprazol vergeleken met omeprazol bij volwassenen met erosieve GORZ.

Er werden 6 RCT's gevonden. De duur van de RCTs varieerde van 1 tot 8 weken.

In alle RCT's werd rabeprazol 20 mg vergeleken met omeprazol 20 mg.

3 RCT's voldeden niet aan de inclusiecriteria: 1 studie had een zeer kleine steekproefgrootte, 1 studie had een zeer korte duur, en 1 studie was open-label. In de overgebleven RCT werd de *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten.

Er was geen statistisch significant verschil in endoscopische genezing tussen rabeprazol en omeprazol.

(GRADE B. De bibliografiegroep heeft een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

Rabeprazol resulteerde in meer verlichting van zuurbranden vergeleken met omeprazol.

(GRADE C (ZEER LAGE kwaliteit van evidentie). De bibliografiegroep heeft zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)



Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen rabeprazol en omeprazol. (GRADE C. De bibliografiegroep heeft weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.)

9.2. Wat zegt de deskundige? (Horsmans 2018) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

In 2006 meldde het evaluatieverslag van het Zweedse nationale gezondheidszorgsysteem en in 2006 meldde de Franse Hoge gezondheidsautoriteit (HAS) (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf) dat er geen significant verschil was tussen de 5 PPI's die in België beschikbaar zijn, met uitzondering van ulcererende oesofagitis, waarvoor het volgende wordt vermeld: "Eén uitzondering betreft esomeprazol, waarvoor in bepaalde situaties een betere werkzaamheid bestaat. Esomeprazol 40 mg is inderdaad statistisch effectiever dan omeprazol 20 mg bij de kortdurende behandeling van erosieve oesofagitis. Esomeprazol 20 mg is effectiever dan omeprazol 20 mg als onderhoudsbehandeling van erosieve oesofagitis. Voor andere klinische situaties is niet aangetoond dat het vermogen om de zure afscheiding te remmen groter is dan voor andere PPI's.

De literatuur sinds 2009 verandert niets aan de conclusies van deze twee evaluatierapporten.

Gezien het gebrek aan gegevens over het gebruik van langetermijn-PPI's is de belangrijkste aanbeveling ongetwijfeld de dagelijkse dosis te beperken en de noodzaak van een dergelijk chronisch gebruik regelmatig opnieuw te beoordelen.

9.3. Wat besluit de jury?

9.3.1. Welke zijn de equivalente dosissen?

De jury komt tot het besluit dat equivalente dosissen niet vastliggen. De literatuurstudie stelt dat de dosissen die aanbevolen worden in richtlijnen, de doses gebruikt in onderzoeken die twee PPI's vergelijken, en de relatieve sterkte van de verschillende PPI's om de maag-pH te verhogen, zoals vastgesteld door Kirchheiner 2009, niet volledig overeenkomen.

Vooraf bij esomeprazol is er onenigheid over standaarddosis. In de NICE 2014-richtlijn wordt 20 mg esomeprazol echter beschouwd als een equivalente dosis voor omeprazol 20 mg.

Er is geen evidentie voor significante verschillen in efficaciteit tussen de PPI's in voorgestelde standaarddosis. Het is enkel bij erosieve oesofagitis dat, in de korte-termijn-behandeling, 40 mg esomeprazol statistisch effectiever is dan 20 mg omeprazol en dat, in de onderhoudsbehandeling, 20 mg esomeprazol effectiever is dan 20 mg omeprazol. Dit wordt weer gerelativeerd door de aangehaalde opmerking uit de literatuurstudie.

De jury stelt vast dat in RCT's die bij ernstige refluxoesofagitis (graad C-D) esomeprazol vergelijken met andere PPI's steeds 40 mg esomeprazol gebruikt wordt in de eerste 8 weken. Daarom raadt de jury in deze setting deze dosering aan. Voor alle anderen wordt de standaarddosering aanbevolen zoals weergegeven in de tabel. (GRADE A, sterke aanbeveling)



Tabel 14. Relatieve sterkte van verschillende PPI's voor het verhogen van de maag-pH, volgens Kirchheiner 2009, en de aanbevolen standaarddoses van verschillende PPI's voor GORZ, volgens de NICE 2014-richtlijn.

PPI	Relatieve sterkte (in vergelijking met omeprazol)	Standaarddosis
Pantoprazol	0,23	40 mg éénmaal per dag
Lansoprazol	0,90	30 mg éénmaal per dag
Omeprazol	1,00	20 mg éénmaal per dag
Esomeprazol	1,60	20 mg éénmaal per dag
Rabeprazol	1,82	20 mg éénmaal per dag

9.3.2. Relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?

De jury komt tot het besluit dat er geen relevante verschillen zijn tussen de verschillende PPI's. Hij sluit zich aan bij de deskundige en adviseert bij acuut gebruik een getitreerde dosis om een goede symptoomcontrole en genezing van ernstige oesofagitis te bekomen. Hij adviseert verder bij gebruik op langere termijn, een actieve zoektocht naar de laagst actieve dosis met regelmatige klinische herevaluatie van de noodzaak tot verder gebruik. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



Algemeen besluit

De toename van het aantal PPI-gebruikers evenals van het aantal DDD's (zie paragraaf i.7.2) is aanzienlijk. In twaalf jaar tijd is het aantal mensen dat PPI's gebruikt meer dan verdubbeld, terwijl het aantal afgegeven DDD's is verdrievoudigd. De daaraan verbonden kosten zijn (gelukkig) onder controle gebleven dankzij het gebruik van generische geneesmiddelen, maar het is zeer waarschijnlijk dat deze situatie de komende jaren minder gunstig zal evolueren. Sinds 2013 zijn de uitgaven zelfs weer gestegen.

Een "eenvoudig" beleid van rectificatie zou zijn minder te betalen voor deze geneesmiddelen, om "te besparen" op het budget. Het is echter duidelijk dat dit alleen op korte termijn effectief kan zijn. Als het aantal patiënten blijft stijgen en er geen nieuwe, goedkopere PPI's op de markt komen, zullen de uitgaven snel terugkeren naar het oude niveau. Bovendien zullen patiënten met aandoeningen waarvoor PPI's nodig zijn, worden 'gestraft'.

Een echt preventiebeleid en het zoeken naar alternatieven zou daarom welkom zijn. Daarvoor is een onderzoek nodig naar de oorzaken van de toename van dit verbruik, vooral als het gebruik van PPI's ongewenste effecten kan hebben. Sinds 2004 is de toegang tot PPI's sterk vereenvoudigd. Bovendien heeft de vergrijzing van de bevolking (net als elders) een belangrijke rol gespeeld. Ook de Belgische gewoontes zijn veranderd. Maar kan dit een dergelijke groei over een periode van 12 jaar verklaren of rechtvaardigen?

Wat is er veranderd in de manier waarop artsen werken? Wat is er veranderd bij de patiënt? Op deze vragen wordt in dit verslag geen antwoord gegeven. Dit is zeker niet de bedoeling, maar het moet worden aangevuld met een verkenning van het terrein naar voorschrift-/consumptie-behoefte van PPI's in België. Als leefstijlgewoonten een indirecte impact hebben op de consumptie van PPI, is het bovendien nog maar de vraag hoe leefstijlgewoonten die uiteindelijk niet-ulcererende gastroesofageale pathologieën veroorzaken, kunnen worden gewijzigd en hoe de overeenkomstige maatregelen in België kunnen worden geïmplementeerd.

Kortom: meer preventief, minder curatief, een echt volksgezondheidsbeleid.

Bovendien is het belangrijk om de indicatie steeds in vraag te stellen. Tijdens deze consensusvergadering werden 4 indicaties nauwer bekeken, hierbij werd besloten dat:

1. in geval van dyspepsie **zonder** klinisch typische reflux
 - de baten-risicoverhouding van
 - een PPI-behandeling niet gunstig is in vergelijking met H2-antihistaminica, antacida en/of leefstijlmaatregelen.
 - prokinetica twijfelachtig is (risico op ernstige hartritmestoornissen).
 - de duur van empirisch onderbouwde PPI-therapie niet langer mag zijn dan 4 tot 8 weken.
2. Bij dyspepsie **met** klinisch typische reflux (pyrosis en/of regurgitatie),
 - de baten-risicoverhouding van de PPI-behandeling
 - gunstig is vergeleken met placebo, H2-antihistaminica, prokinetica.
 - onzeker is in vergelijking met antacida.
 - de keuze tussen PPI en antacida moet worden bepaald door de frequentie van de symptomen
 - na 4 tot 8 weken een herbeoordeling noodzakelijk is (zie deprescribingstrategie)



3. Bij dyspepsie met klinisch typische reflux en een op **endoscopie bewezen oesofagitis** wordt een PPI in standaarddosering aangeraden aangezien PPI's efficiënter zijn dan placebo en H2-antihistaminica
 - Bij lichte vormen (graad A-B)
 - kan gestart worden met een halve dosering PPI gedurende 4 weken, te verhogen naar de standaarddosering in geval van onvoldoende symptoomcontrole
 - is geen endoscopische controle nodig maar is symptoomcontrole voldoende
 - wordt de behandeling best onderbroken na 4 weken symptoomcontrole
 - Bij recidief van klachten worden PPI's herstart en doorgegeven in de laagst mogelijke dosering en frequentie van toediening (comforttherapie)
 - Bij ernstige vormen (graad C-D)
 - wordt steeds de standaarddosering aangeraden.
 - is endoscopische controle na 8 weken aangewezen (heling nastreven)
 - is onderhoudstherapie met standaarddosering PPI aangewezen
 - als het effect van PPI's onvoldoende is
 - en niet frequente klachten
 - combinatie met antacida
 - of een combinatie met een H2-antihistaminicum 's avonds
 - Bij meer uitgesproken klachten
 - dubbele dosering PPI
 - en anti-refluxchirurgie te overwegen
4. In geval van een Barrett-slokdarm
 - Bij geassocieerde refluxklachten en/of oesofagitis zijn PPI's in een getitreerde dosering (40-80 mg per dag) voor het bereiken van een symptoomcontrole en een genezing van de oesofagitis. Routine gebruik van hoge dosering is niet vereist.
 - Bij vermoeden van dysplastisch of neoplastisch letsel is een controle endoscopie na korte behandeling met hoge dosering PPI (80 mg) vereist om de dysplasie al dan niet te bevestigen.
 - Na resectie van een dysplastisch/neoplastisch letsel en ablatie van Barrett-mucosa is een behandeling met hoge dosering PPI (80 – 240 mg) vereist om de genezing van de letsels en een niet-neoplastische re-epithelialisatie te bereiken. Nadien moet de dosering aangepast worden tot de dosering nodig om een volledige symptoomcontrole en mucosale heling te behouden.
 - Bij een asymptomatische patiënt zonder oesofagitis is er geen harde indicatie voor PPI's gezien er onvoldoende evidentie bestaat voor een effect op regressie van de Barrett-mucosa of preventie van progressie tot carcinoom.
 - H2-antihistaminica kunnen in een avonddosering toegevoegd worden aan een behandeling met PPI's wanneer die onvoldoende blijkt te zijn.
 - Combinatie PPI/H2-antihistaminica/antacida kan aangeraden worden na resectie van dysplastisch/neoplastisch letsel en ablatie van Barrett-mucosa.
 - Anti-reflux chirurgie
 - heeft geen plaats bij asymptomatische patiënten gezien er geen evidentie bestaat voor preventie van progressie tot carcinoom
 - is niet beter dan zuurremmende medicatie in de preventie van progressie van Barrett
 - moet overwogen worden bij onvoldoende symptoomcontrole of heling van letsels
 - desnoods moet overwogen worden om, na excisie van een neoplastisch letsel en ablatie van Barrett-mucosa, een optimale controle te krijgen op de duodeno-gastro-oesofageale reflux en genezing van de letsels
5. Maatregelen voor een niet-medicamenteuze leefhygiëne zijn altijd aan te bevelen:
 - gezonde voeding
 - gewicht verliezen
 - stoppen met roken



- uitlokkende factoren vermijden
- het hoofdeinde van het bed verhogen
- de hoofdmaaltijd van de dag nemen lang voor het slapen gaan

PPI's kunnen ook ter preventie van gastro-oesofagale complicaties geïndiceerd zijn bij gebruik van bepaalde geneesmiddelenklassen, nl. NSAID's en acetylsalicylzuur. Hierbij is het vooral belangrijk om de risicopatiënten in te schatten en eventueel een standaarddosering PPI te associëren zolang het uitlokkend geneesmiddel genomen wordt.

Ondanks dat er onduidelijkheden zijn over de ernst en de frequentie van de ongewenste effecten van PPI's, het gebrek aan kwaliteitsvolle studies hierover op lange termijn dringt de jury toch aan op het afwegen van de benefit/risk verhouding. Mede gezien PPI's betrokken kunnen zijn in verschillende geneesmiddeleninteracties. Indien er geen indicatie is voor een onderhoudsbehandeling moet de vraag gesteld worden of de PPI kan afgebouwd worden tot stop.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Abbreviation	Guideline
NICE GORD 2014	(NICE 2014) NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline. 2014
ACG/CAG Dyspepsia 2017	(Moayyedi 2017) Moayyedi, P. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. The American Journal of gastroenterology. 2017
GORD 2013	(Katz 2013) Katz, P. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2013
ACG Barrett 2016	(Shaheen 2016) Shaheen, N. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. The American Journal of Gastroenterology. 2016
Australia Barrett 2015	(Whiteman 2015) Whiteman, D. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015
British society Barrett 2014	(Fitzgerald 2014) Fitzgerald, R. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. BMJ. 2014
Deprescribing 2017	(Farrell 2017) Farrell, B. Deprescribing proton pump inhibitors. Canadian Family Physician. 2017
Long-term PPI 2017	(Freedberg 2017) Freedberg, D. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017
NICE NSAID 2015	(NICE 2015) NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Key therapeutic topic. 2015
NICE rheumatoid arthritis 2009	(NICE 2009) NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. Clinical guideline. 2009
NICE osteoarthritis 2014	(NICE 2014b) NICE. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. 2014



Referenties

(Abraham 2010) Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2533-49.

(Adachi 2003) Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003;18: 1392-8.

(Aihara 2012) Aihara H, Sato A, Takeyasu N, Nishina H, Hoshi T, Akiyama D, et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012;80: 556-63.

(Anagnostopoulos 2004) Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 503-6.

(Armstrong 2001) Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 2849-57.

(Armstrong 2004) Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 413-21.

(Attwood 2008) Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG, et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gastrointest Surg* 2008 ; 12 : 1646-54.

(Ayub 2016) Ayub A, Parkash O, Naeem B, Murtaza D, Khan AH, Jafri W, et al. Proton pump inhibitors and other disease-based factors in the recurrence of adverse cardiovascular events following percutaneous coronary angiography: A long-term cohort. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2016;35: 117-22.

(Bardhan 2007) Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25: 1461-9.

(Basu 2002) Basu KK, Bale R, West KP, de Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14: 1187-92.

(Batchelor 2017) Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32: 1426-35.

(Bavishi 2011) Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34: 1269-81.

(Bayerdorffer 2016) Bayerdorffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Munoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with



- esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology* 2016;16: 48.
- (Bhatt 2010) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1909-17.
- (Bjarnason 2018) Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
- (Blum 2000) Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47: 473-80.
- (Boeckxstaens 2014) Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014 Jul; 63 (7):1185-93.
- (Boghossian 2017) Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD011969.
- (Bolling-Sternevald 2002) Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002;37: 1395-402.
- (Bour 2005) Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
- (Brophy 2013) Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 1094-100.
- (Brusselsaers 2017) Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ open* 2017;7: e017739.
- (Bytzer 2004) Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 181-8.
- (Bytzer 2006) Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P, Ravic M, Miller N, On Behalf Of The Rose Trial I. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41: 1132-40.
- (Caldwell 1996) Caldwell MTP, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessey TPJ. A randomized trial on the effect of acid suppression on regression of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1996;110: A074.
- (Cardoso 2015) Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open heart* 2015;2: e000248.
- (Castell 2002) Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 575-83.



- (Catapani 2015) Catapani W, Guedes FS. A clinical trial assessing the efficacy of a therapeutic encounter versus traditional consultation in the management of functional dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110: S751-2.
- (Chan 2007) Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2007;369: 1621-6.
- (Chandrasekhar 2017) Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U, Sartori S, Aquino M, Farhan S, et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017;89: E217-e25.
- (Charlot 2011) Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
- (Chen 2005) Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3112-7.
- (Chen 2015) Chen CH, Lin HC, Lin HL, Lin YT, Chou JM, Hsu SP, et al. Proton pump inhibitor usage and the associated risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2015;48: 390-6.
- (Chen 2016) Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 2117-26.
- (Cheung 2018) Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67: 28-35.
- (Chiba 1997) Chiba et al.: Speed of Healing and Symptom Relief in Grade II to IV: A Meta-analysis. *GASTROENTEROLOGY* 1997;112:1798 –1810.
- (Chiu 2013) Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 1054-64.
- (Choi 2007) Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-Dose, New-Generation Proton Pump Inhibitors Do Not Improve *Helicobacter pylori* Eradication Rate. *Helicobacter* 2007;12: 638-42.
- (Cooper 2006) Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 727-33.
- (Corey 2003) Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2390-4.
- (Coron 2011) Coron E, Robaszkiewicz M. Endobrachyoesophage : diagnostic et détection des lésions précancéreuses. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 63-75



- (Cullen 1998) Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 135-40.
- (De Schepper 2018) De Schepper H. Juryvraag 7 PPI en inname van NSAID, acetylsalicylzuur, clopidogrel (gastroprotectie). Juryvraag 8 Deprescribing van PPI. Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018
- (Dekkers 1999) Dekkers, Beker, Thjodleifsson, Gabryelewicz, Bell, Humphries. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13: 49-57.
- (Delaney 2005) Delaney BC, Moayyedi P, Forman D, Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001961.
- (Delchier 2000) J.-C. Delchier GCTJH. Rabeprazole, 20 mg Once Daily or 10 mg Twice Daily, Is Equivalent to Omeprazole, 20 mg Once Daily, in the Healing of Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35: 1245-50.
- (Dent 2010) Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010 Jun;59(6):714-21.
- (Deprez 2018) Deprez P. Œsophage de Barrett. IPPs. Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018
- (DeVault 2006) Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 852-9.
- (Dillon 2004) Dillon JF, Finch PJ, Baxter G. A comparison of lansoprazole vs ranitidine in the treatment of functional ulcer-like dyspepsia as defined by the Rome II criteria. *Gut* 2004;53: A285.
- (Eggleston 2009) Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care--prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 967-78.
- (Ekstrom 1996) Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31: 753-8.
- (El-Serag 2004) El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1877-83.
- (Estborn 2015) Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42: 607-13.
- (Farrell 2017) Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2017;63: 354-64.
- (Farup 1999) Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999;34: 575-9.



- (Fass 2006) Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 50-6.
- (Fass 2009) Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1261-72.
- (Fennerty 2005) Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 455-63.
- (Fitzgerald 2014) Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63: 7-42.
- (Fletcher 2011) Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011;60: 442-8.
- (Fock 2005) Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3091-8.
- (Fortuna 2016) Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2016;2: 13-9.
- (Freedberg 2017) Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152: 706-15.
- (Fujiwara 2005) Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K, et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21 Suppl 2: 10-8.
- (Galmiche 1997) Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11: 765-73.
- (Gerson 2005) Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005;37: 87-91.
- (Gillesen 2004) Gillesen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 332-40.
- (Glatzel 2007) Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2006;74: 145-54.
- (Goh 2007) Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2007;19: 205-11.
- (Goldstein 2010) Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen



plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32: 401-13.

(Goldstein 2017) Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1969-74.

(Graham 2002) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archives of internal medicine* 2002;162: 169-75.

(Gray 2017) Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017.

(Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.

(Haastrup 2014) Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* 2014;31(6):625-30.

(Hansen 2005) Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2005;59(6):655-64.

(Hassing 2016) Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *European journal of epidemiology* 2016;31: 1057-63.

(Hatlebakk 1999) Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319: 550-3.

(Hawkey 1998) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;338: 727-34.

(Heidelbaugh 2010) Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care.* 2010;16(9):e228-34.

(Hengels 1998) Hengels KJ. Therapeutic efficacy of 15mg lansoprazole mane in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): a multicentre, randomised, double-blind study. *Gut* 1998;43: A89.

(Hill 1965) Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58: 295-300.

(Ho 2014) Ho SW, Tsai MC, Teng YH, Yeh YT, Wang YH, Yang SF, et al. Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors. *BMJ open* 2014;4: e006710.

(Ho 2017) Ho SW, Teng YH, Yang SF, Yeh HW, Wang YH, Chou MC, et al. Association of Proton Pump Inhibitors Usage with Risk of Pneumonia in Dementia Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1441-7.

(Horsmans 2018) Horsmans Y. Texte Y. Horsmans en relation avec les questions 5, 6 et 9 (30 Avril 2018). Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018



- (Hsieh 2015) Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT, Chen CY. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PLoS one* 2015;10: e0135915.
- (Hsu 2011) Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *Journal of gastroenterology* 2011;46: 183-90.
- (Hsu 2012) Hsu P. Proton pump inhibitor prevents clinically significant upper gastrointestinal events in clopidogrel users with ulcer history. *Digestive Disease Week* 2012;142: S27.
- (Hsu 2017) Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PLoS one* 2017;12: e0183808.
- (Ioannidis 2016) Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Statistics in medicine* 2016;35: 1749-62.
- (Ip 2011) Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2011.
- (Iwakiri 2013) Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 729-40.
- (Jackson 2016) Jackson LR, 2nd, Peterson ED, McCoy LA, Ju C, Zettler M, Baker BA, et al. Impact of Proton Pump Inhibitor Use on the Comparative Effectiveness and Safety of Prasugrel Versus Clopidogrel: Insights From the Treatment With Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
- (Jacobson 2006) Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340-8.
- (Jansen 1999) Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 1611-20.
- (Janssen 2005) Janssen W, Meier E, Gatz G, Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mildgastroesophageal reflux disease: Once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2005;66: 345-63.
- (Jiang 2011) Jiang Q, Ding X, Zhang S, Wang H, Yu X, Xie S. Comparison of mosapride and pantoprazole in treating functional dyspepsia 2011. 547-50 p.
- (Jung 2016) Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in Functional Dyspepsia Compared to Pantoprazole: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Study. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2016;22: 254-63.
- (Juil-Hansen 2009) Juil-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 207-12.
- (Kahrilas 2000) 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1249-58.



- (Kahrilas 2005) Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2005;50: 2009-18.
- (Kahrilas 2012) Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut*. 2012; 61 1501-9.
- (Kamiya 2017) Kamiya T, Shikano M, Kubota E, Mizoshita T, Wada T, Tanida S, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2017;60: 130-5.
- (Kastelein 2013) Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 : 382 – 8 .
- (Katz 2013) Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 308-28; quiz 29.
- (Kindt 2018) Kindt S. Diagnostische en therapeutische benadering van dyspepsie. Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018
- (Kinoshita 2011) Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 213-24.
- (Kirchheiner 2009) Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65: 19-31.
- (Klatte 2017) Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017;153: 702-10.
- (Kobeissy 2012) Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, Skoury AM, Haddad R, El-Samad S, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2012;18: 2390-5.
- (Koop 1995) Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology* 1995;20: 192-5.
- (Labenz 2009a) Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 959-66.
- (Labenz 2009b) Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis--results from the maintenance phase of the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1165-71.
- (Ladd 2014) Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):446-51.
- (Lai 2002) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *The New England journal of medicine* 2002;346: 2033-8.



- (Lai 2003) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 829-36.
- (Laine 2011) Laine L, Katz PO, Johnson DA, Ibegbu I, Goldstein MJ, Chou C, et al. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive oesophagitis - the results of two double-blind studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 203-12.
- (Lambert 2015) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015;10: e0128004.
- (Lanza 2009) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
- (Lauritsen 2003) Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 333-41.
- (Lee 2015) Lee SW, Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, Lee TY, Tung CF. The impact of acid-suppressing drugs to the patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide, population-based, cohort study. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2015;20: 263-7.
- (Leonard 2015) Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke* 2015;46: 722-31.
- (Li 2003) Li ZG, X., Yiqi D, Wenhong L, Xiao SD. Low-dose omeprazole treatment of functional dyspepsia. *Chinese Journal of Gastroenterology* 2003;6: 337-9.
- (Li 2009) Li XY, Wang L, Yu WW, Lin CS. Preventive effect of esomeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced peptic ulcer. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China* 2009;9: 917-8.
- (Lightdale 2006) Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 852-7.
- (Lin 2018) Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2018;29: 153-62.
- (Lind 1997) Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32: 974-9.
- (Lind 1999) 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 907-14.
- (Louis 2018) Louis H. L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu). Le reflux gastro-œsophagien. *Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018*
- (Lu 2016) Lu Y, Chen M, Huang Z, et al. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2016;11:e0157798



- (Majewski 2016) Majewski M, Sarosiek I, Cooper CJ, Wallner G, McCallum RW, Edlavitch SA, et al. Gastric pH and Therapeutic Responses to Esomeprazole in Patients With Functional Dyspepsia: Potential Clinical Implications. *The American journal of the medical sciences* 2016;352: 582-92.
- (Meneghelli 2002) Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes-Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of *Helicobacter pylori* infection on healing rate. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2002;15: 50-6.
- (Metz 2003) Metz DC, Bochenek WJ. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 155-64.
- (Miehlke 2003) Miehlke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in the absence of antimicrobial resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 799-804.
- (Miner 2002) Miner P, Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 1332-9.
- (Mo 2015) Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World journal of gastroenterology* 2015;21: 5382-92.
- (Moayyedi 2017) Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 988-1013.
- (Moraes-Filho 2014) Moraes-Filho JP, Pedroso M, Quigley EM. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39: 47-56.
- (Morgan 2007) Morgan DG, O'Mahony MF, O'Mahony WF, Roy J, Camacho F, Dinniwell J, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007;21: 820-6.
- (Mossner 1995) Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 321-6.
- (Nakamura 2010) Nakamura K, Akiho H, Ochiai T, Motomura Y, Higuchi N, Okamoto R, et al. Randomized controlled trial: roxatidine vs omeprazole for non-erosive reflux disease. *Hepato-gastroenterology* 2010;57: 497-500.
- (Naunton 2018) Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, et al. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):65-72.
- (NICE 2009) NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Clinical guideline 2009.
- (NICE 2014) NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline 2014;cg 184.
- (NICE 2014b) NICE. Osteoarthritis: care and management. NICE Clinical guideline 2014.
- (NICE 2015) NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. NICE Key therapeutic topic 2015.
- (Niikura 2017) Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2017.



- (Nochaiwong 2017) Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2017.
- (Othman 2016) Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;355: i5813.
- (Pace 2005) Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*;37: 741-50.
- (Pace 2005) Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V, The Italian One Investigators Study G. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 349-56.
- (Parrilla 2003) Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Annals of surgery* 2003;237: 291-8.
- (Peters 1999) Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999;45: 489-94.
- (Peura 2004) Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *The American journal of medicine* 2004;116: 740-8.
- (Phoa 2015) Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2015-309298
- (Pilotto 2003) Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1399-406.
- (Pilotto 2007) Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2007;13: 4467-72.
- (Pinto-Sanchez 2017) Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;11: Cd011194.
- (Prescire 2017) Prescire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. Prescire 2017.
- (Rees 2010) Rees JRE, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- (Ren 2011) Ren YH, Zhao M, Chen YD, Chen L, Liu HB, Wang Y, et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal* 2011;124: 856-61.
- (Richter 2000) Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *The American journal of gastroenterology* 2000;95: 3071-80.
- (Richter 2000) Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Archives of internal medicine* 2000;160: 1803-9.



- (Richter 2001) Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 656-65.
- (Richter 2004) Richter JE, Fraga P, Mack M, Sabesin SM, Bochenek W. Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 567-75.
- (Robinson 1995) Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 25-31.
- (Robinson 1996) Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1996;124: 859-67.
- (Ronkainen 2005) Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 1825-31.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Savarino 2017) Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24.
- (Scheiman 2006) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 701-10.
- (Scheiman 2011) Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanasa A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97: 797-802.
- (Schmitt 2006) Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 844-50.
- (Sehested 2018) Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Journal of internal medicine* 2018;283: 268-81.
- (Shaheen 2016) Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2016;111: 30-50; quiz 1.
- (Sheu 2005) Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 283-8.
- (ShiraeV 2018) ShiraeV TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, lung & circulation* 2018;27: 443-50.
- (Sigterman 2013) Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: Cd002095.
- (Singh 2014) Singh S , Garg SK , Singh PP et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis . *Gut* 2014 ; 63 : 1229 – 37.



- (Sjosted 2005) Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, Hartho C, Jorgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 183-91.
- (Subei 2007) Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Digestive diseases and sciences* 2007;52: 1505-12.
- (Sugano 2012) Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;36: 115-25.
- (Sugano 2014) Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63: 1061-8.
- (Suzuki 2013) Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European gastroenterology journal* 2013;1: 445-52.
- (Szucs 2009) Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost analysis of long-term treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) with esomeprazole on-demand treatment or esomeprazole continuous treatment: an open, randomized, multicenter study in Switzerland. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009;12: 273-81.
- (Tai 2017) Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS one* 2017;12: e0171006.
- (Talley 1998a) Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 1055-65.
- (Talley 2001) Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalala 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001;15: 347-54.
- (Talley 2002a) Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14: 857-63.
- (Talley 2002b) Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *The Medical journal of Australia* 2002;177: 423-7.
- (Talley 2007) Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26: 673-82.
- (Talley 2015) Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373:1853.



- (Targownik 2018) Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):519-28.
- (Teng 2015) Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2015;40: 368-75.
- (Tominaga 2010) Tominaga K. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia—a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study 2010.
- (Tran-Duy 2015) Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, et al. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1088-111.
- (Tran-Duy 2016) Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14: 1706-19.e5.
- (Trifan 2017) Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2017;23: 6500-15.
- (Tulassay 2000) Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001;13: 1457-65.
- (Uemura 2008) Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, Chikama T, Yamauchi M, Tsuru T, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *Journal of gastroenterology* 2008;43: 670-8.
- (Vaezi 2017) Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153: 35-48.
- (Van de Castele 2018) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van de protonpompinhibitoren (PPI). Consensusvergadering RIZIV 31 mei 2018
- (van der Hoorn 2015) van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81: 675-82.
- (Van der Velden 2010) van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81: 43-52.
- (van Marrewijk 2009) van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;373: 215-25.
- (van Pinxteren 2010) van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, 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* 2010;(11):CD002095
- (Van Zanten 2006) van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, Flook N, White RJ, Chakraborty B, et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 2096-106.



- (Vanheel 2014) Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* 2014;32:230-234.
- (Vcec 2006) Vcev A, Begic I, Ostojic R, Jurcic D, Bozic D, Soldo I, et al. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Collegium antropologicum* 2006;30: 519-22.
- (Veldhuyzen 2000) Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1605-11.
- (Veldhuyzen 2003) Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1381-7.
- (Wang 2017) Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 1084-93.
- (Watson 2013) Watson JT, Moawad FJ, Veerappan GR et al. The dose of omeprazole required to achieve adequate intraesophageal acid suppression in patients with gastroesophageal junction specialized intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2253-60.
- (Wei 2017) Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 1298-308.
- (Weinstein 1996) Weinstein WM, Lieberman D, Lewin DN, Weber LJ, Berger ML, Ippoliti A. Omeprazole-induced regression of Barrett's oesophagus: a 2 year randomized controlled double blind trial. *Gastroenterology* 1996;110: A294.
- (Whiteman 2015) Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015;30: 804-20.
- (Wong 2002) Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51: 502-6.
- (Xia 2013) Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice* 2013;2013: 327571.
- (Xie 2013) Xie L, Yang XF, Wu Q, Hu Y. Effect observation of proton pump inhibitor on preventing the risk of mucosa lesion in upper digestive tract associated with long-term administration of low-dose aspirin. *J Mod Med Health* 2013;29: 2733-5.
- (Xie 2017) Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney international* 2017;91: 1482-94.
- (Yeomans 2008) Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *The American journal of gastroenterology* 2008;103: 2465-73.
- (Yoshihisa 2017) Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, et al. Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.



- (Yuan 2010) Yuan DXL, C.Q., Ma X. Clinical study of esomeprazole on the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastroduodenal injury. *The Journal of Practical Medicine* 2010;26: 1816-8.
- (Yuan 2016) Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;43: 1262-75.
- (Zhang 2013) Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2013;19: 8408-19.
- (Zheng 2009) Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2009;15: 990-5.
- (Zhou 2016) Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 339-47.
- (Zhu 2017) Zhu P, Gao Z, Tang XF, Xu JJ, Zhang Y, Gao LJ, et al. Impact of Proton-pump Inhibitors on the Pharmacodynamic Effect and Clinical Outcomes in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: A Propensity Score Analysis. *Chinese medical journal* 2017;130: 2899-905.