



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
Korte 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.....	2
<i>i.1. Methodologie van de consensusvergadering</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Overzicht van de specialiteiten</i>	<i>5</i>
BESLUITEN	6
1. <i>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?</i>	<i>6</i>
2. <i>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?</i>	<i>7</i>
3. <i>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?</i>	<i>8</i>
4. <i>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?.....</i>	<i>10</i>
5. <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? Zijn er groepen waarvoor het risico op ongewenste effecten groter is?</i>	<i>12</i>
6. <i>Welke zijn de klinisch relevante medicamenteuze interacties met de verschillende PPI's? (clopidogrel, acetylsalicylzuur (ASA, aspirine), enz.)</i>	<i>16</i>
7. <i>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:.....</i>	<i>18</i>
- <i>systematisch (voor alle soorten patiënten)</i>	<i>18</i>
- <i>afhankelijk van de kenmerken van de patiënt.....</i>	<i>18</i>
- <i>voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?</i>	<i>18</i>
8. <i>Hoe een behandeling met een PPI afbouwen en stopzetten (deprescribing)?</i>	<i>20</i>
9. <i>Zijn er bij een te preciseren equivalente dosis klinisch relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?</i>	<i>22</i>
9.1. <i>Welke zijn de equivalente dosissen?</i>	<i>22</i>
9.2. <i>Relevante verschillen tussen de verschillende PPI's?</i>	<i>22</i>
ALGEMEEN BESLUIT.....	23

Lijst van gebruikte afkortingen

ASA	Acetylsalicylzuur (acetyl salicylic acid) (aspirine)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
COX	Cyclo-oxygenase
DAPT	Duale antibloedplaatjetherapie (dual antiplatelet therapy)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Evidence Based Medicine
EBO	Endobrachyoesofagus
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease (= GORZ)
GORZ	Gastro-oesofageale refluxziekte
HAS	Haute Autorité de Santé
mg	Milligram (10^{-3} g)
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PPI	Protonpompinhibitor
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized Controlled Trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmer

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).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>). Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen. Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

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 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 (<http://www.bcfi.be>).



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?

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

Tabel 1.

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 hartritme stoornissen). (*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?

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 hartritmestoornissen). (*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.: 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 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?

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

Bij een op endoscopie bewezen oesofagitis worden, naast levensstijlmaatregelen, een PPI in standaarddosering 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 standaarddosering in geval van onvoldoende symptoomcontrole. Bij ernstige vormen wordt steeds de standaarddosering 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 standaarddosering 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 tachyfyxie. (*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?

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?

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 2. 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

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 kleinst 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 poly medicatie, 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.)

Verschuillende 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 molecuule waarvoor de meeste gegevens beschikbaar zijn.

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*)

Verschuillende 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 3. 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



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 4. 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>Dipyridole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

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)?

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 corticosteroïden
- 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)?

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).

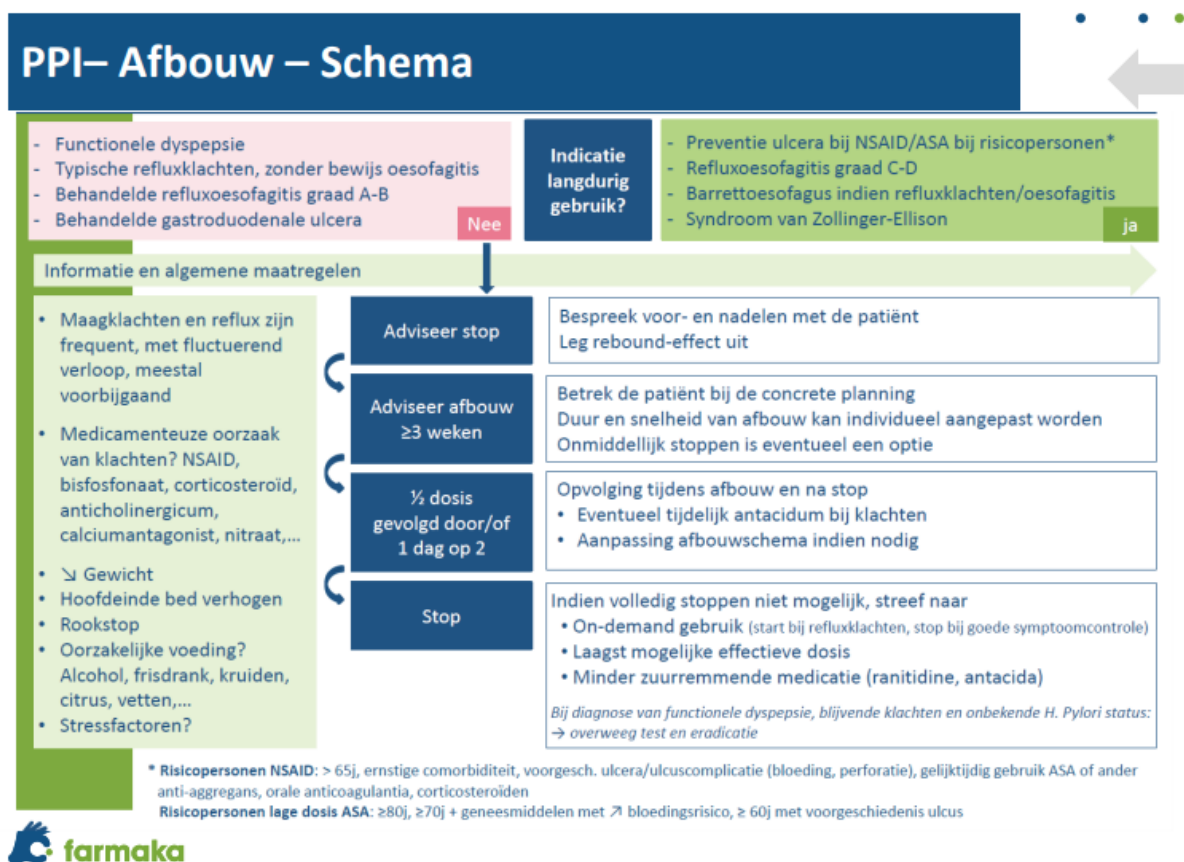


Om te vermijden dat de patiënt te snel herstart met zijn PPI,

- 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. 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 standaarddosering. 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 standaarddosering. 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 5. 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)	Standaarddosering
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

9.2. 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 dosis 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 dosis (40-80 mg per dag) voor het bereiken van een symptoomcontrole en een genezing van de oesofagitis. Routine gebruik van hoge dosis is niet vereist.
 - 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.
 - 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 bereiken. Nadien moet de dosis 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 standaarddosis 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.