Langdurig PPI-gebruik?

FEBRUARI 2017

farmaka

Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Apr. De Milt Hanne
Apr. Noyens Becky
Dr. Ir. Van den Maagdenberg Karijn
Apr. Verellen Eline
Apr. Wouters Sofie

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie

Onafhankelijke artsenbezoekers

-Formularium ouderenzorg
-Geneesmiddelenbrief

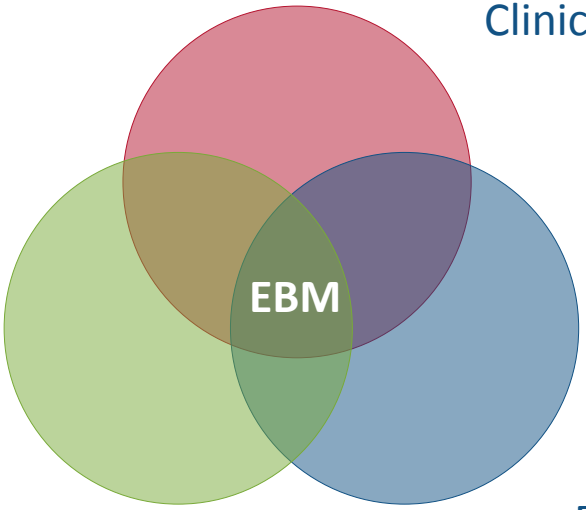
-Literatuurstudie
-Consensusvergaderingen RIZIV
-Transparantiefiches BCFI
-…

www.farmaka.be

farmaka

EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

farmaka

Methodologie

- Primaire bron: NHG standaard 2013. In grote lijnen vergeleken met NICE 2014 en AFSSAPS 2007 /HAS 2009
- Transparantiefiche en presentatie onafhankelijke artsenbezoekers ‘Maagklachten’ 2009
- RIZIV brochure ‘Protonpompinhibitoren en statines. Gebruik en voorschrijven. 2010’
- Ongewenste effecten: recente systematische reviews: van Herwaarden NHG 2016, NHS Prescqipp2015, Benmassaoud CMAJ 2015.
- Voor een aantal specifieke onderwerpen (Barrett, clopidogrel-PPI interactie): systematische search BCFI en UpToDate

Inleiding

- **Keuze**
  - Maagklachten zijn frequent
  - Toegenomen gebruik van PPI op wereldschaal

Meer dan 2 miljoen Belgen (2014)

ENKELE CIJFERS

OTC

- **Inhoud**
  - PPI gebruik: indicaties – veiligheid – stoppen/afbouwen
  - Niet: diagnostiek – starten van PPI – HP eradicatie

- **Doel**
  - Risico-baten balans
  - Stoppen/afbouwen is mogelijk in de eerste lijn

farmaka

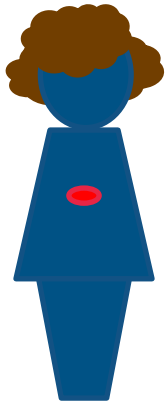
Intego 2011, RIZIV 2015

Casus

- Gerda (55 jaar)
- Reden van consultatie: herhaalvoorschriften levothyroxine en omeprazol
- Refluxklachten en gebruik omeprazol sinds enkele jaren
- 2016: gastroscopie: geen afwijkingen
- Ze zegt niet zonder deze pillen te kunnen, want anders krijgt ze opnieuw refluxklachten.

Zou Gerda moeten stoppen?

En wat als ze probeert te stoppen?



farmaka

Casus

Zou Gerda moeten stoppen?

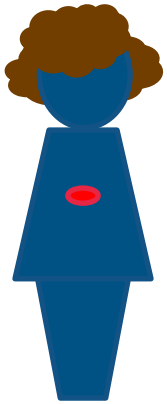
En wat als ze probeert te stoppen?

Indicaties

Ongewenste effecten

Interacties

Risico - baten



Algemene maatregelen

Rebound

Afbouw/stop

Als stoppen niet lukt…

Annex

farmaka

Goed gebruik van PPI's

Evalueer regelmatig of er nog een valide indicatie is

Indicatie - eventueel langdurig gebruik	Behandelingsduur
Refluxoesofagitis graad C - D	Waarschijnlijk levenslang
Preventie ulcera bij NSAID of ASA - risicopersonen	zolang NSAID/ASA gebruik
Syndroom van Zollinger-Ellison	*Levenslang*

Indicatie – kortdurend gebruik	Behandelingsduur
Typische refluxsymptomen zonder bewijs oesofagitis	Indien PPI: 4 weken
Refluxoesofagitis graad A - B	4-8 weken
Typische refluxsymptomen na behandelde oesofagitis	Kort, bij klachten
Gastroduodenale ulcera	4-8 weken

Barrett?	Indien symptomatische reflux of oesofagitis

Functionele dyspepsie zonder reflux	PPI niet geregistreerd Gebruik niet aanbevolen

GE reflux

R/ ENRD

R/ OESOFAGITIS

R/ ULCUS/HP

R/ ULCUS / NSAID

NSAID ULCUS PREVENTIE

ASA ULCUS PREVENTIE

farmaka

RIZIV 2010, Forgacs 2008

Ongewenste effecten

↗ meldingen van zeldzame en potentieel ernstige ongewenste effecten

- **Frequent**
  - Hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiderupties

- **Potentieel ernstig** (vooral observationele gegevens)
  - Malabsorptie – tekorten
    - Vit B12 → Anemie, neurologische problemen, depressie
    - Mg → Cerebrale, neuromusculaire en/of cardiale problemen
  - Infecties
    - Gastro-enteritis (vb. *C. difficile*)
  - Acute interstitiële nefritis
  - Fracturen?

veel PPI-gebruikers; vaak langdurig gebruik
→ deze problemen kunnen relatief frequenter optreden

OE DETAILS
ZELDZAME OE
VIT B12
Mg
GASTRO ENTERITIS
NEFRITIS
FRACTUUR

farmaka

BCFI 2016, Stein 2014, Jung 2015, Lam 2013, BCFI 2013, Cheungpasitporn 2015, Zhou 2016, Kwok 2012, Janarthanan 2012, Antoniuo 2015

Interacties

Opgelet indien polymedicatie

- **↘ absorptie van bepaalde geneesmiddelen** (door ↗ maag pH)
  → associatie vermijden of Interval (enkele uren) tussen innames

DETAILS

- **CYP450 – klinische relevantie onzeker**
  - **↘ plasmaconcentratie actieve metaboliet van clopidogrel**
    Omeprazol meest bestudeerd – verschillende adviezen
    - Interval van 12u tussen PPI en clopidogrel, of
    - Kies ander PPI dan (es)omeprazol
  - **Mogelijk ↗ plasmaconcentratie van bepaalde geneesmiddelen**

PPI onderling

- **Additief risico van hyponatriëmie**
- **Additief risico van acute interstitiële nefritis**

Risico/ernst van interacties:
- Aantal geneesmiddelen
- Onderliggende aandoeningen
- Gevorderde leeftijd
- Genetische voorbeschiktheid

farmaka

FDA 2016, EMA 2010, BCFI GGR, BCFI 2016, Guide Prescrire 2016, Stockley 2016, Micromedex 2016

Risico-baten balans

Bespreek regelmatig met elke patiënt

- **PPI**
  - Geneesmiddelen
  - Relatief goed verdragen
  - Toename meldingen zeldzame en potentieel ernstige ongewenste effecten

- **Hou rekening met de risico's, zeker indien**
  - Geen indicatie voor PPI
  - Kwetsbare (oudere) patiënt
  - Polymedicatie

Algemene maatregelen

Adviseer aan elke patiënt

- **Levensstijl**

  (Zeer) weinig studies: vooral observationele gegevens, weinig RCT's

  - **Refluxziekte**
    - ↘ gewicht (min 10%), — 5 interventiestudies
    - ↗ hoofdeinde bed — 1 interventiestudies
    - Rookstop — observationele gegevens
    - Uitlokkende factoren
      - Voeding: alcohol, koolzuurhoudende drank, kruiden, citrusvruchten, vetten
  - **Functionele dyspepsie**
    - Uitlokkende factoren: tabak, vette voeding — observationele gegevens
    - Psychotherapie: onvoldoende studies — 7 interventiestudies

- **Medicamenteuze oorzaak van de klachten?**
  - NSAID, ASA, bisfosfonaten, corticosteroïden, anticholinergica, calciumantagonisten, nitraten,…

LEVENSSTIJL DETAILS

DYSPEPSIE

GENEESMIDDELEN

farmaka

NHG 2013, Guide Prescrire 2016

Rebound effect

Tijdelijk – Informeer je patiënt

- Bij het **stoppen** van PPI (beschreven vanaf 4-8 weken continu gebruik)

MECHANISME

- **Klachten** (zuurbranden, zure oprispingen, dyspepsie)
  - 21% tot 44% van de mensen (studies met gezonde personen)
  - Duur: 2 - 8 weken

STUDIES

- **Weinig studies**

  → Moeilijk om harde conclusies te trekken

  → Aandachtig zijn bij elke patiënt

farmaka

Riemer 2009, Niklasson 2010, NHG 2013

Stoppen

Is mogelijk in de eerste lijn

Stel actief een afbouwstrategie voor aan de patiënt

- **In de studies,** bij patiënten zonder indicatie voor langdurig gebruik
  - 19% tot 31% kan stoppen met PPI
  - 33% kan gebruik verminderen
  - Stoppen lijkt vaker te lukken indien dyspepsie dan indien refluxziekte

- **Hoe stoppen?**

  Weinig argumenten voor een specifieke methode
  - **Afbouw** wordt meestal aangeraden - onmiddellijk stoppen is ook een optie
  - Duur van afbouw: 3 w in de studies, 2-8 w in de aanbevelingen
  - Manier: ↘ dagdosis en/of ↗ interval tussen innames
  - Eventueel **rescue-medicatie** (antacida)
  - **Evaluatie** tijdens afbouw en na stop, pas strategie aan zo nodig

- **Schema**

STOPPEN
RCT's

farmaka

Hurenkamp 2003, Krol 2004, Bjornsson 2006, Van der Velden 2010, Zwisler 2015, Deprescribing.org 2015, NHG 2013, RxFiles 2015

Als volledig stoppen niet lukt

Vermijd continu gebruik

Consensus

- **Algemene maatregelen**

- **Streef naar**
  - On-demand gebruik (= start bij refluxklachten – stop indien goede symptoomcontrole)
  - Laagst mogelijke effectieve dosis
  - Minst zuurremmende medicatie (Antacida < H2-AH < PPI)

Opgelet bij alle geneesmiddelen!
- ongewenste effecten en interacties
- kwetsbare ouderen en polymedicatie

- **Overweeg** H. pylori diagnostiek en eradicatie bij functionele dyspepsie

RANITIDINE?

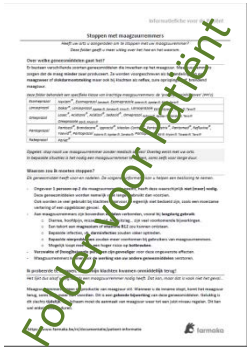
farmaka

Minerva 2008, Rx files 2015, Deprescribing.org 2015, NHG 2013

Samenvatting

Bespreek risico-baten balans regelmatig met elke patiënt

- Evalueer regelmatig of er nog steeds een valide indicatie is
- ↗ meldingen van zeldzame en potentieel ernstige ongewenste effecten
- Opgelet indien polymedicatie en/of kwetsbare (oudere) patiënt



Afbouw/stop is mogelijk in de 1e lijn → actief aan te bevelen

- Algemene maatregelen
- Rebound effect is tijdelijk
- Bij recidief: vermijd continu gebruik

farmaka

Annex

farmaka

Annex – Inhoudstafel

Algemeen

- Enkele cijfers
- PPI OTC

Keuze

- PPI onderling
- Ranitidine?

Indicaties

- GE reflux
- ENRD
- Oesofagitis
- Barrett
- Ulcus-HP
- Ulcus-NSAID
- NSAID-preventie
- COX-2?
- ASA - preventie
- Functionele dyspepsie
- Preventie ulcus HP- of mislukte eradicatie

Stoppen

- Rebound - mechanisme
- Rebound – studies
- Stop PPI studies
- Afbouwschema
- Levensstijl

Veiligheid

- OE algemeen
- Zeldzame OE
- Malabsorptie B12
- Malabsorptie Mg
- Gastro-enteritis
- Malabsorptie ijzer
- Pneumonie
- Fractuur
- Interstitiële nefritis
- Chronische NI
- Dementie
- Mortaliteit ouderen
- PPI interactie - klasse
- PPI – specifieke interacties
- Medicatie - maaglast

farmaka

Enkele cijfers

- Maagklachten zijn frequent – incidentie 1e lijn 2010 – volwassenen populatie /1000patiënten/jaar
  - Dyspepsie/indigestie: 2,65 nieuwe gevallen
  - Epigastrische pijn: 3,79 nieuwe gevallen
  - Pyrosis: 1,86 nieuwe gevallen

- Gebruik in België (2014): meer dan 2 miljoen Belgen

- Off-label gebruik – observationele gegevens
  - 1e lijn : +/- 50%
  - 2e lijn: 33-67%

- Geneesmiddelen bij ulcus en refluxziekte - Uitgaven RIZIV (2014) : 100 miljoen euro

farmaka

Intego 2011, Forgacs 2008, de Wit 2016, RIZIV 2015

PPI – zonder voorschrift (OTC)

Omeprazol	Acidcare®	14x10mg	7,50€
		28x10mg	14,66€
		14x20mg	14,51€
	Acidozol®	14x10mg	7,10€
	Omeprazole Mylan®	14x40mg	40,78€
Pantoprazol	Brandocare®	14x20mg	9,85€
	Ippracid®	14x20mg	10,45€
	Maalox control®	14x20mg	10,50€
	Pantogastrix®	14x20mg	9,95€
	Refluxine®	14x20mg	10,50€

Gastro-oesofageale refluxziekte

Gastro (O)Esophageal Reflux Disease (GORD – GERD)

Condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The typical reflux syndrome is defined by the presence of troublesome heartburn and/or regurgitation

- **Spontane verbetering is mogelijk**
- **Levensstijl**
- **Medicamenteuze oorzaak**

- **PPI?**
  - Zo nodig: 4 weken (reflux zonder bewijs oesofagitis) tot 8 weken (oesofagitis)

- **Beeld op gastroscopie?**

Gastroscopie		
Endoscopy Negative Reflux Disease (ENRD)	Reflux-oesofagitis	Barrett Oesofagus

farmaka

Vakil 2006, Monbailliu 2016, NHG 2013, RIZIV 2010

Geen endoscopie of ENRD (endoscopy negative reflux disease)

- **Spontane verbetering van symptomen is mogelijk**
- **Levensstijl**
- **Mogelijkheid van behandeling met PPI**
  - Aanbevelingen RIZIV – Goed gebruik van PPI – indicaties
    - Symptomatische behandeling van gastro_oesofageale reflux, gekenmerkt door typische en frequente refluxklachten (pyrosis, zure regurgitatie, branderig gevoel epigastrisch) (≥ 1x per week), zonder endoscopisch bewijs van oesofagitis

LEVENSSTIJL

PPI	Dagelijkse dosis (mg)	Duur
Esomeprazol	20	4 weken, dan stop Indien recidief klachten: evt. herhalen voor korte periode (on demand)
Lansoprazol	15-30	
Omeprazol	10-20	
Pantoprazol	20	
Rabeprazol	10	

farmaka

NHG 2013, RIZIV 2010

Refluxoesofagitis

NIET-MEDICAMENTEUS

- **Levensstijl**
- **PPI**
  - Aanbevelingen RIZIV – Goed gebruik van PPI – indicaties

PPI	Dagelijkse dosis (mg)	Duur
Esomeprazol	40	4 tot 8 weken
Lansoprazol	30	
Omeprazol	20	
Pantoprazol	20-40-80	
Rabeprazol	20	

Symptomatische behandeling van gastrooesofageale reflux, gekenmerkt door typische en frequente refluxklachten, na een genezen oesofagitis

PPI	Dagelijkse dosis (mg)	Duur
Esomeprazol	20	Kortstondige behandeling bij klachten (on demand) Vermijd, indien mogelijk, continue behandeling
Lansoprazol	15-30	
Omeprazol	10-20	
Pantoprazol	20-40	
Rabeprazol	10-20	

  - Indien oesofagitis graad C of D: PPI waarschijnlijk levenslang

farmaka

NHG 2013, RIZIV 2010

Barrettoesofagus

- **Risico van slokdarmkanker**
  - Veel lager dan vroeger werd aangenomen
  - 0,12% per jaar bij patiënten met een Barrettoesofagus (95% BI 0,09 tot 0,15)

- **PPI**
  - Vroegere aanbevelingen: chronisch R/ PPI, vaak hoge dosis
    (doel: vermijden dysplasie en kanker)
    - Op basis van observationele en in vitro-studies
    - Nooit aangetoond in studies van goede kwaliteit
  - Recente richtlijnen van goede kwaliteit:
    - Chronische behandeling indien
      - Symptomatische GERD
      - Endoscopische tekens refluxoesofagitis

farmaka

AGA 2011, Whiteman 2015, Fitzgerald 2014, Rees 2010

R/ Ulcus door NSAID's

- **PPI**
  - Aanbevelingen RIZIV – Goed gebruik van PPI – indicaties

PPI	Dagelijkse dosis (mg)	Duur
Esomeprazol	20	4 -8 weken
Lansoprazol	30	
Omeprazol	20	
Pantoprazol	20	
Rabeprazol	Niet geregistreerd voor deze indicatie	

  - 4 weken indien duodenaal ulcus
  - 8 weken indien maagulcus

- **Ga na of verderzetten NSAID noodzakelijk is**

  Niet-medicamenteus alternatief?

  Ander analgeticum (paracetamol, …?)

R/Ulcus door Helicobacter pylori

- **HP** = oorzaak 70% van de maagulcera en 90% van de duodenale ulcera
- **R/PPI + antibioticatherapie**
  - Aanbevelingen RIZIV – Goed gebruik van PPI – indicaties + BAPCOC

PPI - RIZIV	**Dagelijkse dosis (mg)**	**Duur**
Esomeprazol	2x20	1 week
Lansoprazol	2x30	
Omeprazol	2x20	
Pantoprazol	2x40	
Rabeprazol	2x20	
Antibiotica - BAPCOC		
Amoxicilline	2x1000	
Indien peni-allergie: metronidazol	2x500	
+ Clarithromycine	2x500	

PPI verderzetten (standaarddosis 1x/d)

In totaal max 8 weken indien maagulcus, 4 weken indien duodenaal ulcus

Eradicatie zal mogelijk niet onmiddellijk klachten verbeteren

- **Controleer eradicatie** 4 tot 6 weken na einde antibioticatherapie

farmaka

Preventie ulcera/complicaties bij NSAID - gebruik

Riziv criteria
Terugbetaling cat. B
A posteriori controle

PPI	Dagelijkse dosis (mg)
Esomeprazol	20
Lansoprazol	30
Omeprazol	20
Pantoprazol	20
Rabeprazol	Niet geregistreerd

1 van de volgende situaties:

Hogere leeftijd (>65j)

Ernstige comborbiditeit (vb. cardiaal, diabetes, RA, …)

Voorgeschiedenis van
- Ulcera; ulcuscomplicatie (bloeding, perforatie)

Gelijktijdig gebruik van
- Corticosteroïden
- ASA, andere anti-aggregantia
- Orale anticoagulantia

Andere risicofactoren
om rekening mee te houden
NB Cumulatief effect

- SSRI's, venlafaxine, duloxetine
- Bisfosfonaten
- Mogelijk trazodon, spironolacton

Hoge dosis NSAID

farmaka

NHG 2013, RIZIV 2010

NSAID-gebruik – preventie van ulcera

Rostom 2011						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA of RCT's	*4 RCT's: Rheumatoid artritis or osteoarthritis* *2 RCT's: History of endoscopic ulcer* *Mean age 56 - 60y*	N=6 n=1.259	≥ 8weeks	PPI vs placebo	total endoscopic ulcers	**RR= 0,34 (95%CI 0,28 to 0,42)**
		5/1.216	≥ 12weeks		total endoscopic ulcers	**RR= 0,35 (95%CI 0,28 to 0,43)**
		2/833			dropouts overall	RR= 0,89 (95%CI 0,62 to 1,29)
		4/1.113			dropouts due to side effects	RR= 1,20 (95%CI 0,66 to 2,15)
		2/832			diarrhea	RR= 1,66 (95%CI 0,85 to 3,22)
		2/832			abdominal pain	RR= 0,88 (95%CI 0,39 to 1,98)
		1/430			flatulence	RR= 0,79 (95%CI 0,25 to 2,44)
		2/345			dyspepsia	**RR= 0,50 (95%CI 0,30 to 0,82)**

Graham 2002*						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*History of ulcer* *Mean 60y*	347	12 w	PPI vs placebo	total endoscopic ulcers	**19% vs 50%** **NNT (12w) = 3,2**
Hawkey 1998*						
RCT	*RA or osteoarthritis* *1/3 previous ulcer*	429	6m	PPI vs placebo	total endoscopic ulcers	**15% vs 45%** **NNT (6m) = 3,4**
Ekstrom 1996*						
RCT	*RA or osteoarthritis* *1/3 previous ulcer*	347	12 w	PPI vs placebo	total endoscopic ulcers	**5% vs 16%** **NNT (12w) = 8,5**

farmaka

*These 3 RCT's were selected from Rostrom 2011 to illustrate the absolute risk of ulcers with NSAID.
Please note that these were not clinical endpoints. In Hawkey and Ekstrom, the population was heterogeneous.

NSAID-gebruik – preventie van ulcera
Voorkeur COX-2 'selectieve' NSAID's?

Gastro-intestinaal

- **Cox-2 'selectieve NSAID's versus klassieke NSAID's + PPI**
  - Geen statistisch significant verschil of klinisch niet relevant
  - Risico van bloeding blijft belangrijk in beide groepen!
- **Cox-2 'selectieve NSAID's + PPI versus klassieke NSAID's + PPI**
  - Geen studies
- **Cox-2 'selectieve NSAID's + PPI versus Cox-2 'selectieve NSAID's**
  - Slechts 1 studie bij hoogrisico-groep: SS minder GE bloeding indien + PPI

Cardiovasculair

- Hoger CV risico met COX-2 'selectieve' NSAID's dan met 'klassieke' NSAID's

Concreet

Meeste richtlijnen verkiezen klassiek NSAID+PPI: beter bestudeerd, minder CV contra-indicaties

Absolute contra-indicaties Cox-2 'selectieve' NSAID	Ischemisch hartlijden, antecedenten van CVA, perifeer vaatlijden Matig hartfalen Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie

farmaka

Folia 2011, Minerva 2007, Chou 2011, CBO 2007, Avorn 2007, Chen 2008, Chevalier 2008, BCFI GGR

Preventie ulcera bij lage dosis ASA

Niet expliciet vermeld door RIZIV

Maar: ASA is ook een NSAID

PPI	Dagelijkse dosis (mg)
Esomeprazol	20
Lansoprazol	30
Omeprazol	20
Pantoprazol	20
Rabeprazol	Niet geregistreerd

Criteria NHG
Leeftijd ≥ 80j
Leeftijd ≥ 70j en
• Anticoagulantia
• Anti-aggregantia
• Systemische glucocorticoïden
• SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon
• Spironolacton
Leeftijd ≥ 60 j
• Ulcus(complicatie) in voorgeschiedenis NNT(12m)= 8

farmaka

NHG 2013, Lai 2002

Preventie ulcera bij lage dosis ASA – RCT's

Lai 2002						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Mean age 72y* *Healed ulcer complication after ASA* *H. pylori eradicated*	123	12m	ASA 100 mg/d + lansoprazole 30 mg/d vs ASA + placebo	Recurrence of gastroduodenal ulcer (gastroscopy)	**1,6% vs 14,8% p=0,008** **NNT(12m) = 7,6**

Yeomans 2008						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Mean age 69.5 y* *Negative gastroscopy* *No H. pylori*	992	6m	ASA (75-325 mg/d) + esomeprazole vs ASA + placebo	Gastric or duodenal ulcer (gastroscopy)	**1,6% vs 5,4% p= 0,0007** **NNT(6m) = 23**
					Erosive esophagitis (gastroscopy)	**4,4% vs 18,3% P<0,0001**

farmaka

Ulcera – Preventie indien HP negatief of indien HP positief en mislukte eradicatie

- Ulcus niet geassocieerd aan HP of NSAID: zeldzaam.
  - Controleer opnieuw NSAID gebruik of andere risicofactoren
  - Endoscopie: kanker? Crohn? …
- Indien HP+: Meerdere eradicatieschema's, antibiogram, compliance
  - Chronisch PPI gebruik indien HP+ → mogelijk ↗ risico atrofische gastritis → mogelijk ↗ risico maagcarcinoom?
- Specialistisch advies
- Indien chronisch PPI in deze situaties
  - Aanbevelingen RIZIV – Goed gebruik van PPI – indicaties

PPI	Dagelijkse dosis (mg)	Duur
Esomeprazol	Niet geregistreerd	Lange termijn
Lansoprazol	Niet geregistreerd	
Omeprazol	20	
Pantoprazol	Niet geregistreerd	
Rabeprazol	Niet geregistreerd	

farmaka

NHG 2013, RIZIV 2010

Functionele dyspepsie – Diagnose

Exclusie diagnose

- Criteria
  - ≥ 1 van volgende symptomen
    - vol gevoel na de maaltijd
    - vroegtijdig verzadigingsgevoel
    - branderig gevoel in de maagstreek
  - Geen anatomische afwijking zoals ulcus, maligniteit, oesofagitis
  - Symptomen
    - laatste drie maanden, en
    - aanvang van de symptomen tenminste 6 maanden vóór de diagnose
- Zuurbranden sluit functionele dyspepsie niet uit
- Fluctuerende klachten

Functionele dyspepsie – Behandeling

- **Uitleg aan je patiënt over functionele klachten**
- **Niet-medicamenteus**
  - Levensstijl: zeer weinig studies (observationele gegevens)
  - Psychotherapie: onvoldoende studies (RCT's)
- **Medicamenteus**
  - Belangrijk placebo-effect
  - H2-AH en PPI zijn werkzaam, maar voordeel vs placebo is beperkt
    - Niet geregistreerd voor deze indicatie in België
    - Rebound effect→ indien geen zuurgerelateerde klachten, risico deze uit te lokken bij stoppen van de behandeling
  - Eradicatie H. pylori (NNT(1j)=14)

	N/n	Resultaten vs placebo
H2-AH	**12/2183**	**Verbetering: 54% vs 40%**
PPI	**10/3347**	**Verdwijnen van klachten: 34% vs 25%**
Domperidon	1/40	?
Antacida	1/109	Geen verschil
Antidepressiva	6	Onvoldoende gegevens, over het algemeen geen verschil

	N/n	Direct vergelijkende studies
H2-AH vs PPI	**1/588**	Geen verschil
H2-AH vs antacida	**1/104**	Geen verschil
PPI onderling	0	

farmaka

NHG 2013, TF Maagklachten, McColl 2009

PPI – Ongewenste effecten – Overzicht

Ongewenste effecten	**(Zeer) vaak** • Hoofdpijn • Spijsverteringsproblemen: nausea, braken, diarree, constipatie, flatulentie, abdominale pijn… **Soms** • Artralgie, myalgie, vertigo, droge mond, moeheid, paresthesie, perifeer oedeem, pruritis, huideruptie, slaapstoornis **Zelden** • Hypomagnesiëmie (min 3 maand gebruik, meestal > 1 jaar) soms symptomatisch (apathie, nausea, convulsies, hartritmestoornissen, tetanie, ernstig braken, psychische problemen). Indien ernstig, vaak geassocieerd aan hypocalcemie en hypokaliëmie • Hyponatriëmie • Malabsorptie vit B12 (vooral indien langdurig gebruik) • Gastro-enteritis, waaronder Clostridium difficile • Acute interstitiële nefritis, chronische nierinsufficiëntie • Pneumonie • Osteoporose en osteoporotische fracturen (langdurig gebruik) • Anafylaxie, bronchospasmen, fotosensibiliteit, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermische necrose, leukocytose, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie • Verwardheid, dementie bij ouderen, agitatie, hallucinaties, depressie • Hepatitis, icterus • Alopecie, koorts, gynecomastie, stomatitis, smaakstoornissen, overmatig zweten, visusproblemen, cutane lupus erythematodus.

BNF, Martindale, Formularium, BCFI GGR, Guide Prescrire 2016

PPI – Zeldzame ongewenste effecten

Ongewenst effect	Potentieel mechanisme	Tijd tot ontstaan	Basisrisico (gezonde pop., gemidd. Leeft.)	Risicoverhoging bij PPI-gebruik	Globale NNH/jaar
Gastro-enteritis (Salmonella, Campylobacter of Clostridium)	Plausibel	Onbekend	Incidentie: <0,1%	OR= 1,94-3,33	**600-1000**
Luchtweginfecties	Plausibel	Hoogste risico in eerste maand	Incidentie: 1%	RR: 1,49	**200**
Hypomagnesiëmie	Plausibel	Enkele dagen tot jaren	Prevalentie: <1%	OR: 1,78-2,00	**>100**
Acute interstitiële nefritis	Onbekend	Dagen tot maanden	Incidentie: <0,1%	HR: 3,00	**>500**
Chronische nierziekte	Onbekend	Onbekend	Incidentie: 1%	HR: 1,50	**200**
Vit B12-deficiëntie	Plausibel	Jaren, chron. Gebruik	Prevalentie: 10-20%	OR: 1,65	**8-16**
Ijzerdeficiëntie	Plausibel	Onbekend	Prevalentie: 1-5%	Alleen casuïstiek	**onbekend**
Dementie	Onbekend/ Meerdere theorieën	Met name langdurig	Incidentie: 0,5-1%	HR: 1,44	**250-500**
Osteoporose met fracturen	Onbekend/ meerdere theorieën	Zowel korter als langer dan 1 j	Incidentie: 1-5%	RR: 1,26	**60-300**

farmaka

Van Herwaarden 2016

PPI – Gastro-enteritis

- Talrijke grote **observationele studies**
- **Gelijklopende resultaten**
- Vermoedelijk mechanisme: maagzuur beschermt tegen micro-organismen per os
- Termijn van optreden: onbekend

Kwok 2012					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI use*	N= 42 obs studies n= 313000	PPI users vs non-users	Clostridium difficile infection (CDI)	**OR=1,74 (95%CI 1,47 to 2,85)**

Janarathanan 2012					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI use*	N=23 obs studies n=300000	PPI users vs non-users	Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD)	**Risk estimate =1,69 (95%CI 1,40 to 1,97)**

- Andere infecties (Salmonella, Campylobacter) ook gerapporteerd: risico minder duidelijk

farmaka

Wolfe 2016

PPI – Pneumonie

- Talrijke grote **observationele studies en RCT's**
- Resultaten **niet eenduidig**: de nieuwere studies tonen geen verband tussen PPI gebruik en pneumonie
- Vermoedelijk mechanisme: kolonisatie met kans op micro-aspiratie (?)

Eom 2011					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI use*	N=31			
		• 8 obs	PPI users vs non-users	Overall pneumonia	**OR=1,27 (95%CI 1,11 to 1,46)**
		• 23 RCT	AH_2 users vs non-users	Hospital-acquired pneumonia	**RR=1,22 (95%CI 1,01 to 1,48)**

Lambert 2015					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI use*	N=26, mostly observational n>6 million	PPI users vs non-users	Community-acquired pneumonia (CAP) (I)	**Pooled risk = 1.49 (95%CI 1,16 to 1,92) Risk increased during first month OR=2.10 (95%CI 1,39 to 3,16)**
				Hospitalization for CAP (II)	**OR=1,61 (95%CI 1,12 to 2,31)**

Filion 2016					
Design	Population	n	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*New users of NSAIDs 2.3% also started a PPI*	4 238 504	PPI users vs non-users	Hosp. for community - acquired pneumonia	0,17% vs 0,12% (NS) adjOR=1,05 (95%CI 0,89 to 1,25)
			AH_2 users vs non-users		adjOR=0,95 (95%CI 0,75 to 1,21)

PPI – Pneumonie

Waarschijnlijk is het verhoogde risico van pneumonie te verklaren door confounding….

Othman 2016						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*New users of PPI vs non users* Primary care UK Mean age 56y*	160 000	Max. 24y	PPI users vs non-users	Community-acquired pneumonia	**HR=1,67 (95%CI 1,55 to 1,79)** Period before prescription **HR=2,26 (95%CI 2,18 to 2,35)** Year after prescription **HR=2,06 (95%CI 1,98 to 2,14)** Prior event rate ratio** (HR after/HR before) **0,91 (0,83 to 0,99)**
Self controlled case series ***	*PPI users with pneumonia*	48 451	30 days after prescription	PPI use first 30 days vs baseline period****		**RR=1,19 (95%CI 1,14 to 1,25)**
			30 days before prescription	30 days before PPI use vs baseline period		**RR=1,92 (95%CI 1,84 to 2,00)**

**Individually matched by age (within 5 years), sex, and year of prescription with an unexposed cohort who had never received a PPI prescription*
*** This method is used to reduce bias due to residual confounding*
**** The advantage of this design is that the influence of between person confounding will be eliminated.*
***** The baseline (unexposed) period consisted of all observation times for which no PPI prescription was issued within the study period*

farmaka

PPI – Fractuur

- Talrijke grote **observationele studies**
- Resultaten **niet eenduidig (studies over fracturen)**
  - Niet alle individuele studies tonen een statistisch significante associatie
  - Slechts een minderheid van de studies vinden een verband tussen gebruiksduur en risico
- Het is **mogelijk dat er geen verband is** tussen PPI-gebruik en risico van fractuur
- **Vermoedelijk mechanisme**: meerdere theorieën**,** o.a. ↘ absorptie van calcium door ↘ maagzuur

Zhou 2016					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI exposure*	N= 18 obs studies n= 244109 fracture cases	PPI users vs non-users	Hip fracture	**RR=1,26 (95%CI 1,16 to 1,36)**
				Spine fracture	**RR=1,58 (95%CI 1,38 to 1,82)**
				Any-site fracture	**RR=1,33 (95%CI 1,15 to 1,54)**

farmaka

PPI – Malabsorptie Vit B12

- **Observationele studies** (de meeste gelijklopend)
- Vermoedelijk mechanisme: ↘ absorptie door ↘ maagzuur
- Termijn van optreden: na meerdere jaren chronisch gebruik
- Test? Er bestaan geen aanbevelingen hierover

Jung 2015						
Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	*Long term use of acid lowering agents*	4 case-controls (4254/19228) including Lam 2013 1 cohort study	>2y	AH_2 or PPI users vs non-users	Vit B12 deficiency	**HR=1,83 (95%CI 1,36 to 2,46)**

Lam 2013						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Case-control	*Use of acid lowering agents >2y*	4207 cases 19107 controls	>2y	PPI users vs non-users	Vit B12 deficiency	**OR=1,65 (95%CI 1,58 to 1,73)**

farmaka

PPI – Malabsorptie Mg

- Talrijke grote observationele studies, case reports (stop PPI deed Mg-tekort verdwijnen)
- Gelijklopende resultaten
- Vermoedelijk mechanisme: ↘ absorptie door ↘ maagzuur
- Termijn van optreden: enkele dagen tot enkele jaren of: onvoorspelbaar
- Test?
  - (FDA) indien PPI> 1 jaar
  - (Andere bronnen) aanbevolen indien
    - PPI + andere R/ die hypomagnesiemie kan uitlokken (thiazide- of lisdiuretica)
    - Digoxine
  - Waarschijnlijk onnodig in algemene populatie die PPI gebruikt
  - Zinvol? Test is weinig sensitief. Oog voor symptomen van Mg tekort is belangrijk!

Cheungpasitporn 2015					
Design	Population	N/n	Comparison	Outcome	Result
MA	*PPI exposure*	N= 9 obs studies n= 109798	PPI users vs non-users	Hypomagnesaemia	**RR=1,43 (95%CI 1,08 to 1,88)** **Only studies with high quality score** **RR=1,63 (95%CI 1,14 to 2,23)**

farmaka

PPI – Malabsorptie Ijzer

- Klein aantal case reports (anemie verdween bij stoppen PPI)
- Vermoedelijk mechanisme: ↘ absorptie door ↘ maagzuur
- Termijn van optreden: onbekend

- De malabsorptie heeft meestal geen klinische impact

  Maar opgelet bij personen die regelmatig ijzersupplement nodig hebben

PPI – Acute interstitiële nefritis

- 1 grote prospectieve cohortstudie, case reports, enkele case-controlstudies (reversibel bij stop PPI)
- Mechanisme: onbekend
- Termijn van optreden: dagen tot maanden

- Opgelet indien nog andere geneesmiddelen die ook het risico van interstitiële nefritis verhogen (NSAID, bèta-lactam AB)

Antoniou 2015					
Design	Population	n	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*Start PPI >66y*	290592 cases Equal number of matched controls	PPI users vs non-users	Acute kidney injury	**13,49 vs 5,46 /1000 pers-years** **HR= 2,52 (95%CI 2,27 to 2,79)** **7,5% of patients who restarted PPI after the event were re-admitted for acute kidney injury**
				Acute interstitial nephritis	**0,32 vs 0,11 /1000 pers-years** **HR=3,00 (95%CI 1,47 to 6,14)**

farmaka

Van Herwaarden 2016, BCFI 2007

PPI – Chronische nierinsufficiëntie

- Drie grote prospectieve cohortstudies *
- Resultaten gelijklopend
- Mechanisme: onbekend
- Termijn van optreden: onbekend - chronisch gebruik?

Lazarus 2016						
Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
2 cohort studies	*eGFR at start ≥60*	N= 2 prospective cohorts	>10y	PPI ever use vs non-users	Incident CKD	
		n=10482				**adjHR=1,50 (95%CI 1,14 to 1,96)**
		n=248751				**Twice-daily PPI dosing** **adjHR= 1.46 (95%CI 1,28 to 1,67)** **Once-daily dosing** **adjHR= 1.15 (95%CI 1,09 to 1,21)**

Xie 2016						
Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*New PPI users and new H2-AH users*	n=173 321 PPI n=20 270 H2-AH	5y	PPI > 30 vs PPI <30 days	Incident CKD	Results presented in figure: graded association between duration of exposure and risk of renal outcomes among those exposed for 31–90, 91–180, 181–360, and 361–720 days

farmaka

PPI – Dementie bij ouderen

- 1 grote prospectieve cohortstudie bij ouderen (≥75 j)
- Mechanisme: meerdere theorieën, o.a. ↘ absorptie vit B12, amyloïd-ophoping thv de hersenen
- Termijn van optreden: meerdere jaren van chronisch gebruik

Gomm 2016						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*No dementia at start ≥75y*	73679	7y	Regular PPI use vs no use	Incident dementia (ICD 10)	**HR=1,44 (95%CI 1,36 to 1,52)**
We introduced the following confounding factors into the analysis as covariates: age, sex, polypharmacy (defined as ≥5 drug prescriptions besides the PPI), and the comorbidities of stroke, depression, ischemic heart disease, and diabetes.						

farmaka

PPI – Mortaliteit bij ouderen

- Een kleine prospectieve cohortstudie (gemiddeld 80 jaar)
- Vermoedelijk mechanisme: meerdere theorieën, o.a. ↘ absorptie van voedingsstoffen en malnutritie

Maggio 2013						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	*Discharged from acute care medical wards* *≥65y* *Mean age 80*	491	1y	PPI use vs no use	Mortality	**HR=1,51 (95%CI 1,03 to 2,77)**
Variables considered in the analyses included the following factors known to affect the prognosis in elderly populations: age, sex, cognitive impairment, depression, dependency in basic ADLs, nutritional status, and overall comorbidity. The number of drugs prescribed at discharge and discharge prescriptions of antithrombotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were also included in the analysis. Finally, cardiovascular diseases (ie, heart failure, coronary artery disease, carotid and peripheral artery disease, atrial fibrillation, venous thrombosis, and pulmonary embolism), GERD, peptic ulcer, diarrhea, infections, and fractures were also considered potential confounders.						

farmaka

PPI – Interacties - Klasse

Interactions

↘ **Absorptie van bepaalde geneesmiddelen** (afhankelijk van maag-pH), bijvoorbeeld
- Ijzer
- Antimycotische azoles: keto-, posa-, itra-, voriconazole
- Proteine kinase inhibitoren
- Ledipasvir (HCV)
- Vitamine B12
- Dipyridamol
- Ulipristal
- Mycofenolzuur (immunosuppresor bij transplantatie)

Additief risico van hyponatriëmie, bijvoorbeeld
- Thiazide diuretica en aanverwanten, lisdiuretica, kaliumsparende diuretica
- SSRI, SNRI
- Bepaalde anti-epileptica: carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, levetiracetam

Additief risico van pseudomembraneuze colitis
Bepaalde antibiotica: penicillines, cefalosporines (vooral 3° generatie), macroliden, fluoroquinolones, cotrimoxazol, clindamycine, vancomycine, metronidazol
- Rifampicine
- H2-AH

Acute interstitiële nefritis, vooral in associatie met andere geneesmiddelen
- NSAID
- β-lactam antibiotica
- Diuretica

farmaka

Guide Prescrire, SKP BCFI, Stockley's, Melloni 2015, Abraham 2010, Formularium

PPI – ‘specifieke’ interacties

Interacties	**Mogelijk ↘ werking** van clopidogrel: klinische relevantie niet duidelijk ↘ **Biologische beschikbaarheid** van bepaalde protease-inhibitoren bij HIV (omeprazol) ↘ **Plasmaconcentraties** van clozapine (omeprazol) ↗ **Plasmaconcentraties**, vb • Diazepam, clobazam, flunitrazepam, triazolam • Fenytoïne • VKA • Digoxine • (Es)Citalopram, moclobemide • Bepaalde integrase-inhibitoren bij HIV • Methotrexaat (omeprazol)

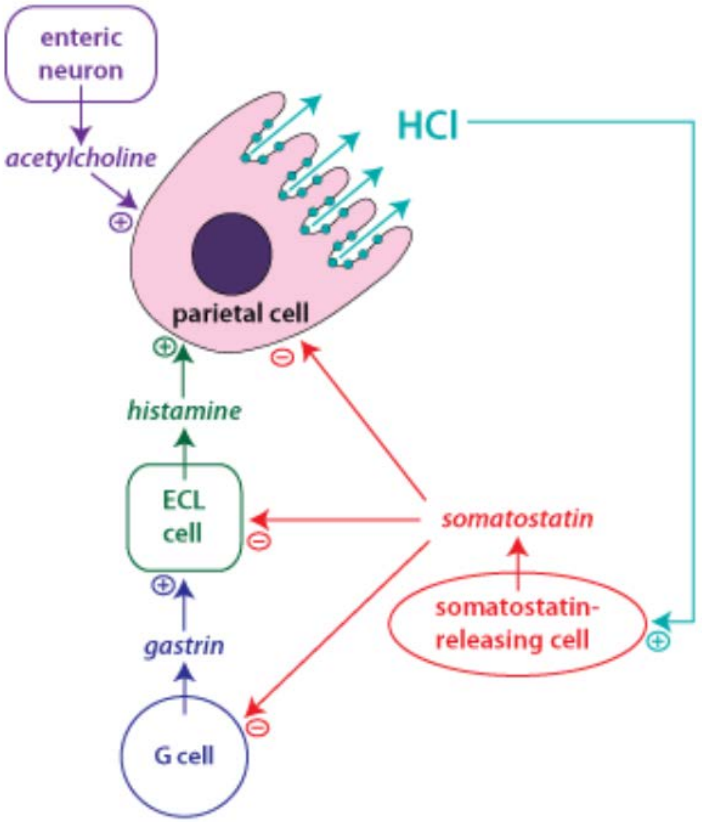
farmaka

SPTC 2014, Guide Prescrire, SKP BCFI, Stockley’s, Melloni 2015, Abraham 2010, Formularium

Rebound–mechanisme: Hypothese

- Langdurig PPI gebruik
  → langdurig verhoogde pH
  → stimulatie ECL cel
  → hyperplasie van de ECL cellen
  Na meerdere weken blootstelling

histamine release	↓	seconds/minutes
histidine decarboxylase activation		hours
hypertrophy		days
hyperplasia		weeks



NB: Rebound is ook beschreven bij H2-AH
Zou hier van kortere duur zijn

farmaka

NHG 2013, Hakanson 1994, Courses.washington.edu,

Rebound – Studies

Reimer 2009

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome		Result
RCT	*Healthy volunteers*	120	Intervention 8w Follow-up 4 weeks	Esomeprazole 40 mg/d 8w followed by placebo 4w vs Placebo 12w	Gastrointestinal Symptom Rating Scale • Proportion reporting dyspepsia, heartburn, or acid regurgitation*		
						Week 10	**22% vs 7% p=0.034**
						Week 11	**22% vs 5% p=0.013**
						Week 12	**21% vs 2% p=0.001**

- *A score of 2 on 1 of the questions regarding heartburn, acid regurgitation, or dyspepsia was defined as a clinically relevant acid-related symptom.
- There were no significant differences between groups in GSRS scores at baseline

Niklasson 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Healthy volunteers* *HP negative*	48	Intervention 4w Follow-up 3w	Pantoprazole 40 mg/d vs placebo	Glasgow dyspepsia score • Mean symptom score • Subjects who developed dyspepsia	
					First week after discontinuation	**5.7** ±11.7 **vs 0.74** ±2.6 **p<0.01** **44% vs 9% p<0.01**
					Second week of follow-up	**1.6±3.4 vs 0±0 p<0.05**
					Third week of follow-up	1.1 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.3 NS

- There were no significant differences between groups in GDS during the 2 weeks before treatment.

farmaka

PPI (H2-AH) – Stoppen – RCT

Hurenkamp 2003

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Long term users (> 8 w)* *60% PPI 40% H2AH* *Functional dyspepsia or ENRD*	184	Tapering 3w Follow-up 24 w	Tapering + supportive GP care (GP+) vs Tapering without GP support (GP-)	Stop	44% vs 35% NS
					Reduction	**78,5% vs 64,5% p<0,05**

Stop at 24w

- Dyspepsia vs ENRD : 58% vs 25% p<0,05
- H_2AH vs PPI : 57% vs 25% p< 0,05

Krol 2004

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Long-term PPI users (>12 w)* *Dyspepsia* *No esophagitis grade C-D*	160	20w	Patient-directed intervention (direct mail: information leaflet) vs Control (no intervention)	Stop or reduction at 12w	**24% vs 7%** **RR= 3,56 (95%CI 1,09 to 3,56)**
					Stop or reduction at 20w	22% vs 7% RR= 3,25 (95%CI 0,98 to 10,83)

Björnsson 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Long-term PPI (>8w)* *No history of ulcer or esophagitis* *Negative endoscopy at start*	97	Intervention 3w Follow-up 1 year	Omeprazole 20 mg/d for 3w Vs Tapering • Omeprazole 20 mg/d for 1w • Omeprazole 10 mg/d for 1 w • Omeprazole 10 mg every other day for 1 w At the end of three weeks the PPI was stopped	No more PPI at 1 year	22% vs 31% NS

No more PPI at 1 year : GERD vs no GERD (dyspepsia or other indication): 21% vs 48% p <0.05

farmaka

PPI (H2-AH) – Stoppen – RCT (vervolg)

Van der Velden 2010						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*History of GERD and long-term treatment* *4w pantoprazole run-in* *Primary care*	203	13w	Daily placebo + pantoprazole rescue (placebo-arm) vs Daily 20 mg pantoprazole vs placebo rescue (pantoprazol-arm)	QoL and symptom control	NS
					Placebo-arm	
					Succesful PPI stop* (no rescue med needed)	19%
					Switch to on-demand (2- <6 tablets/week)	33%
					Still need for daily dose	38%
					Needing more than daily dose	10%
*about half of these patients believed they were participating in the pantoprazol group						

Zwisler 2015						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	*Long-term PPI users (median 4 y)* *No history of ulcer or esophagitis*	171	1y	Esomeprazole 40 mg/d vs Placebo (= blinded stop)	Discontinuation of trial medication with aim to restart previous PPI	**At 1 y** **21% vs 73%** **p< 0.001** **(27% still on placebo at 1 y)**

farmaka

PPI– Afbouw – Schema

- Functionele dyspepsie
- Typische refluxklachten, zonder bewijs oesofagitis
- Behandelde refluxoesofagitis graad A-B
- Behandelde gastroduodenale ulcera

Nee

Indicatie langdurig gebruik?

- Preventie ulcera bij NSAID/ASA bij risicopersonen*
- Refluxoesofagitis graad C-D
- Barrettoesofagus indien refluxklachten/oesofagitis
- Syndroom van Zollinger-Ellison

ja

Informatie en algemene maatregelen

- Maagklachten en reflux zijn frequent, met fluctuerend verloop, meestal voorbijgaand
- Medicamenteuze oorzaak van klachten? NSAID, bisfosfonaat, corticosteroïd, anticholinergicum, calciumantagonist, nitraat,…
- ↘ Gewicht
- Hoofdeinde bed verhogen
- Rookstop
- Oorzakelijke voeding? Alcohol, frisdrank, kruiden, citrus, vetten,…
- Stressfactoren?

Adviseer stop

Bespreek voor- en nadelen met de patiënt
Leg rebound-effect uit

Adviseer afbouw ≥3 weken

Betrek de patiënt bij de concrete planning
Duur en snelheid van afbouw kan individueel aangepast worden
Onmiddellijk stoppen is eventueel een optie

½ dosis gevolgd door/of 1 dag op 2

Opvolging tijdens afbouw en na stop
- Eventueel tijdelijk antacidum bij klachten
- Aanpassing afbouwschema indien nodig

Stop

Indien volledig stoppen niet mogelijk, streef naar
- On-demand gebruik (start bij refluxklachten, stop bij goede symptoomcontrole)
- Laagst mogelijke effectieve dosis
- Minder zuurremmende medicatie (ranitidine, antacida)

Bij diagnose van functionele dyspepsie, blijvende klachten en onbekende H. Pylori status:
→ overweeg test en eradicatie

* **Risicopersonen NSAID**: > 65j, ernstige comorbiditeit, voorgesch. ulcera/ulcuscomplicatie (bloeding, perforatie), gelijktijdig gebruik ASA of ander anti-aggregans, orale anticoagulantia, corticosteroïden
Risicopersonen lage dosis ASA: ≥80j, ≥70j + geneesmiddelen met ↗ bloedingsrisico, ≥ 60j met voorgeschiedenis ulcus

farmaka

Levensstijl

	Klachten van functionele dyspepsie	Refluxsymptomen	
	Observationele gegevens	Observationele gegevens	RCT
Tabak	↗	↗	Stop tabak: NS
Alcohol	NS	↗	Stop alcohol: NS
Bruisende dranken		↗	
Kruiden		↗	
Citrus		↗	
Koffie		NS	
Overgewicht	NS	NS	↘ 10% gewicht: resultaten niet eenduidig
Vetrijke maaltijd	↗		
Vezelrijke voeding		↘	
↗ Hoofdeinde bed			↘
Slapen op linkerzijde			NS
Moment van de maaltijd			NS
Activiteit met hoge intra-abdominale druk		↗	
Observationele gegevens NS: niet significant: geen associatie aangetoond ↗: associatie met toename klachten			RCT NS: niet significant

Medicamenteuze oorzaken

- **Gastro-oesofageale reflux**
  - Theofylline
  - Calciumantagonisten
  - Nitraten
  - Aliskiren
  - Nicotine (substitutietherapie)
  - Exenatide, liraglutide, lixisenatide
  - Teriparatide
  - Anticholinergica
- **Oesofagitis**
  - Bisfosfonaten
- **Gastro-duodenaal ulcus**
  - NSAID, ASA
  - Bisfosfonaten
  - Corticosteroïden
  - Opgelet bij (voorgeschiedenis van) ulcera met
    - Baclofen
    - Cholinesterase-inhibitoren
    - Mucolytica?

Niet-exhaustieve lijsten

PPI – Vergelijkende studies

- **Algemene opmerkingen**
  - Studies van variabele kwaliteit
  - Veiligheid: geen direct vergelijkende studies van langere duur, weinig details
- **PPI onderling** – direct vergelijkende studies

	vergelijkingen	Indicatie	N/n	Resultaten
Esomeprazol	Ome- panto- rabeprazol	GORD	26/23789	Niet statistisch significante verschillen op de meeste eindpunten (werkzaamheid en veiligheid)
		GD ulcus	6/1753	
Lansoprazol	Ome- panto- rabeprazole	GORD	13/7532	
	Autres IPP	GD ulcus	19/3649	

- **Omeprazol vs pantoprazol**
  - Ongewenste effecten: globaal zelfde profiel (klasse-effecten)
  - Interacties
    - Absorptieproblemen door ↗ maagpH: idem
    - Farmacodynamisch (hyponatremie, nefritis): idem
    - Farmacokinetisch: Theoretisch verschil (CYP450), klinisch belang onduidelijk.
      - Indien clopidogrel: verschillende adviezen
        - Interval (12h) tussen PPI en clopidogrel, of
        - Kies ander PPI dan (es)omeprazol

farmaka

Therapeutics Initiative 2016, Guide Prescrire 2016, Micromedex, FDA 2016, EMA 2010

Ranitidine bij refluxklachten of dyspepsie?

Werkzaamheid

- GORD:
  - H2-AH vs placebo: geen zuurbranden meer 35% vs 22% (werkzaam vs placebo)
  - PPI vs H2-AH: geen zuurbranden meer 53% vs 43% (PPI werkzamer)
- Dyspepsie:
  - H2-AH vs placebo: 54% vs 40% verbetert (werkzaam vs placebo)
  - H2-AH vs PPI: geen statistisch significant verschil

Ongewenste effecten

- Diarree, duizeligheid, hoofdpijn, rash, wijziging van leverfunctietesten
- Verwardheid (vooral bij ouderen)

Opgelet bij alle geneesmiddelen!
- ongewenste effecten en interacties
- kwetsbare ouderen en polymedicatie

Interacties/voorzorgen

- Gewijzigde absorptie bepaalde geneesmiddelen door ↗ maagpH
- Dosisreductie bij nierinsufficiëntie

Stoppen na langdurig gebruik

- H2-AH vs PPI: 57% vs 25% gestopt: meer stop met H2-AH

farmaka

BCFI GGR, TF Maagklachten, Formularium

Referenties

farmaka

- (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. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2010;56:2051-66.
- (AGA 2011) American Gastroenterological A, Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-91.
- (Antoniou 2015) Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open 2015;3:E166-71.
- (Avorn 2007) Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. N Engl J Med , 2007, 357: 633-5.
- (BAPCOC 2012) BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. 2012.
- (BCFI 2007). Folia Pharmacotherapeutica. Protonpompinhibitoren en acute interstitiële nefritis. Maart 2007. www.bcfi.be
- (BCFI 2013) BCFI. Protonpompinhibitoren (PPI's) en hypomagnesiëmie. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:61.
- (BCFI 2016) BCFI. Ongewenste effecten van protonpompinhibitoren (PPI's): recente publicaties en stand van zaken. Folia Pharmacotherapeutica 2016;43:88-9.
- (BCFI GGR) BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. 2016. www.bcfi.be

- (Bjornsson 2006) Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:945-54.
- (BNF) British National Formulary. Consulted December 2016. www.bnf.org
- (CBO 2007) CBO. Richtlijn diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. 2007.
- (Chen 2008) Chen Y-F, J. P. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. 2008. Health Technol Assess , 12 (11).
- (Cheungpasitporn 2015) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 2015;37:1237-41.
- (Chevalier 2008) Chevalier P. Cardiovasculair risico van celecoxib. Minerva 2007, volume 7 (8): 120-121.
- (Chou 2011), Chou R, M. M. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. . Agency for Healthcare Research and Quality. 2011.
- (de Wit 2016) de Wit N, Numans M. Nieuwe bijwerkingen van protonpompremmers: tijd voor bezinning? Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D49.
- (Deprescribing.org 2015) http://www.open-pharmacy-research.ca/evidence-based-ppi-deprescribing-algorithm/ 2015

farmaka

- (EMA 2010) EMA - Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines. 2010 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf
- (Eom 2011) Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310-9.
- (FDA 2016) FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. 2016. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm
- (Filion 2016) Filion KB. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia. BMJ 2016;355:i6041.
- (Fitzgerald 2014) Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2014;63:7-42
- (Folia 2011), Folia Pharmacotherapeutica. NSAID’s bij patiënten met risico van gastro-intestinale complicaties. Maart 2011
- (Forgacs 2008) Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. Bmj 2008;336:2-3.
- (Formularium) Formularium Ouderenzorg. Farmaka. Geraadpleegd December 2016. www.farmaka.be
- (Gomm 2016) Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol 2016;73:410-6.
- (Guide prescrire 2016) Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Le Guide. 2016

- (Hakanson 1994) Håkanson, R., D. Chen & F. Sundler: The ECL cells. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Third edition. Ed.: L. R. Johnson. Raven Press, New York, 1994, pp. 1171–1184.
- (Hurenkamp 2003) Hurenkamp G, Grundmeijer H, van der Ende A. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. Huisarts Wet 2003;46:354-8.
- (Intego 2011) Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde KL. Intego-project 2011. http://wwwintego.be
- (Janarthanan 2012) Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1001-10.
- (Jung 2015) Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J 2015;45:409-16.
- (Krol 2004) Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:917-22.
- (Kwok 2012) Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-9
- (Lai 2002) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002;346:2033-8.
- (Lam 2013) Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013;310:2435-42.

- (Lambert 2015) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0128004.
- (Lazarus 2016) Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med 2016;176:238-46.
- (Maggio 2013) Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. JAMA Intern Med 2013;173:518-23.
- (Martindale) Brayfield, A. Martindale. The complete drug reference. 2014. www.medicinescomplete.com
- (McColl 2009) K et al. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; 137:20-39.
- (Melloni 2015) Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:47-55.
- (Micromedex 2016) Micromedex.com. consulted December 2016.
- (Minerva 2007) Chevalier, P. Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB + PPI? Minerva 2007. vol. 6, 132-133
- (Minerva 2008) Van De Casteele M. Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of ‘on demand’ behandeling met PPI’s? Minerva 2008;7:12-3.

- (Monbaillu 2016) Monbailliu E. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: huidige stand van zaken en evaluatie van het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen. 2016.
- (NHG 2013) Numans M, De Wit N, Dirven J. NHG-Standaard Maagklachten. 2013. www.nhg.org
- (Niklasson 2010) Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2010;105:1531-7.
- (Othman 2016) Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. Bmj 2016:i5813.
- (Rees 2010) Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, et al. Treatment for Barrett's oesophagus. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD004060.
- (Reimer 2009) Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009;137:80-7, 87.
- (RIZIV 2010) RIZIV. Protonpompinhibitoren en statines: gebruik en voorschrijven. 2010.
- (RIZIV 2015) RIZIV. MORSE Rapport. 2015.
- (Rostom 2011) RostomA, Dube C,Wells GA, Tugwell P,Welch V, Jolicoeur E,McGowan J, Lanas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
- (Rx Files 2015) http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Deprescribing-PPI-Patient-Tool.pdf 2015

farmaka

- (SPTC 2014) Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires. www.pharmacoclin.ch
- (Stein 2014) Stein J, Stier C, Raab H, et al. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:582-609, Sep. DOI: 10.1111/apt.12872.
- (Stockley 2016) Preston, C. L. Stockley's drug interactions. Eleventh edition. 2016
- (TF Maagklachten) BCFI. Transparantiefiche. Aanpak van maagklachten. Geconsulteerd december 2016. www.bcfi.be
- (Therapeutics Initiative) Therapeutics Initiative. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors: systematic review. 2016.
- (Vakil 2006) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20; quiz 43.
- (Van Der Velden 2010) van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. Digestion 2010;81:43-52.
- (van Herwaarden 2016) van Herwaarden N, Bos J, Veldman B, et al. Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken. Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D487
- (Whiteman 2015) Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:804-20.

- (Wolfe 2016) Wolfe M. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate 2016.
- (Xie 2016) Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153-63.
- (Yeomans 2008) Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008;103:2465-73.
- (Zhou 2016) Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:339-47.
- (Zwisler 2015) Zwisler JE, Jarbol DE, Lassen AT, et al. Placebo-Controlled Discontinuation of Long-Term Acid-Suppressant Therapy: A Randomised Trial in General Practice. Int J Family Med 2015;2015:175436.