

Is afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren mogelijk?

Referentie

Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Klinische vraag

Is het mogelijk om de duur van het chronische gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) te verminderen (behandeling stopzetten of alleen behandelen indien nodig) bij volwassenen?

Achtergrond

PPI's worden zeer frequent voorgeschreven, hoofdzakelijk voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux, oesofagitis, een maagulcus of duodenaal ulcus als gevolg van de inname van anti-inflammatoire middelen, een *Helicobacter pylori*-infectie of dyspepsie. PPI's zijn effectief voor de symptoomverbetering: zuurbranden, zure oprispingen, pijn op de borst, hoest, dyspnoe (bronchospasme), heesheid, epigastrische pijn en nausea, maar geven ook complicaties (anemie, maagperforatie, risico van slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-oesofagus) (1). Patiënten zijn vaak terughoudend om te stoppen met de PPI-behandeling door de vervelende reboundreflux die 1 tot 2 weken of zelfs langer kan duren. Behalve met de economische kosten van het langdurig voorschrijven van PPI's, moeten we ook rekening houden met de ongewenste effecten (vooral spijsverteringsproblemen en hoofdpijn) en de potentiële geneesmiddeleninteracties (2). Canadese onderzoekers publiceerden voor de Cochrane Collaboration een systematische review over het effect van de afbouw van chronisch PPI-gebruik. Afbouw betekent zowel stopzetten als overgaan op een on-demand-behandeling (=starten bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2016, nr 10); MEDLINE (1946 tot 15 november 2016); Embase (1980 tot 15 november 2016); ClinicalTrials.gov; World Health Organization International Clinical Trials
- referentielijsten van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- gecontroleerde, gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die minstens 1 manier van deprescribing (plots stoppen of verminderen met PPI's) vergelijken met het gewone dagelijkse gebruik van PPI's bij volwassen (>18 jaar) chronische, dagelijkse gebruikers (>28 dagen) voor de volgende indicaties: gastro-oesofageale reflux, functionele dyspepsie, voorgeschiedenis van al dan niet bloedend maagulcus, *Helicobacter pylori* positief of negatief, recidiverende pylorus- of oesofagusstenose, Barret-oesofagitis

- exclusie van studies bij deelnemers met chronisch PPI-gebruik als gastroprotectie voor een hoge dosis anti-inflammatoire middelen; studies bij deelnemers die een lage dosis aspirine, NSAID's of corticoïden gebruikten kwamen wel in aanmerking
- inclusie in de kwantitatieve (meta-analyses) en kwalitatieve analyses van 6 RCT's op de 2 357 gevonden referenties.

Bestudeerde populatie

- 1 753 patiënten (6 RCT's): 105 tot 598 patiënten per studie; gemiddelde leeftijd in 5 RCT's van 48 tot 57 jaar; 1 RCT includeerde 65-plussers (gemiddelde leeftijd: 73 jaar); de meeste patiënten hadden symptomatische gastro-oesofageale reflux of milde oesofagitis (Los Angeles-classificatie A of B)
- in 1 RCT evalueerden de auteurs het effect van plots stoppen met PPI en in de 5 overige RCT's het effect van een 'on demand' gebruik (=start bij refluxklachten en stop bij symptoomcontrole).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - geen symptoomverlichting, gedefinieerd als ongemak door minstens 1 ongewijzigd, recidiverend, verergerd of nieuw opgetreden klacht in het bovenste deel van het maagdarmkanaal: zuurbranden, zure oprispingen, dyspepsie, epigastrische pijn, nausea, opgeblazen gevoel, oprispingen
 - gebruik van en aantal ingenomen PPI-tabletten
 - economische kosten
- secundaire uitkomstmaten
 - alle positieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's: cognitieve verbetering, verbetering van het vitamine B12-gehalte, stoppen van diarree
 - alle negatieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's behalve gastro-intestinale symptomen: gastro-intestinale bloedingen, verergering van de endoscopische bevindingen
 - patiënttevredenheid
- resultaten uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% BI; evaluatie van de heterogeniteit in de meta-analyse op basis van Chi^2 of I^2 , met **subgroepanalyses** in het geval van aanzienlijke heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - geen symptoomverlichting (N=6; n=1 653): 16,3% bij 'on demand' behandeling versus 9,2% bij chronische toediening: RR van 1,71 met 95% BI van 1,31 tot 2,21
 - inname van PPI's (N=4, n=1 152): gemiddelde vermindering van 3,79 tabletten per week (95% BI van -4,73 tot -2,84; $p < 0,00001$; aanzienlijke heterogeniteit: $I^2 > 96\%$)
 - economische kosten: geen analyse mogelijk door tekort aan informatie
- secundaire uitkomstmaten
 - alle positieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's: geen analyse mogelijk omdat de studies deze uitkomstmaat niet vermeldden
 - alle negatieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's (N=2 herberekend naar 1 studie): recidiverende refluxoesofagitis bij 69,6% van de patiënten met voorgeschiedenis van refluxoesofagitis die plots stopten met PPI's versus 20,4% bij de patiënten die continu PPI's toegediend bleven krijgen
 - ontevredenheid van de patiënten (N=5): 15,8% bij de patiënten met een 'on demand' behandeling versus 8,8% bij de patiënten met continu PPI-gebruik: RR van 1,82 met 95% BI van 1,26 tot 2,65).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met milde gastro-oesofageale reflux een 'on demand' behandeling met PPI's kan leiden tot een verergering van de gastro-intestinale klachten (bijvoorbeeld

dyspepsie, zure oprispingen) en mogelijk tot een vermindering van het aantal ingenomen tabletten. De patiënttevredenheid is verminderd, maar de heterogeniteit tussen de studies was aanzienlijk. Om besluiten te formuleren over de voor- en nadelen op lange termijn van het stopzetten van PPI's, waren er onvoldoende gegevens.

Financiering van de studie

Bruyere Research Institute, Canada; Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario, Health Services Research Fund, Canada; Ontario Pharmacy Research Collaboration (OPEN), Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

1 van de 8 auteurs vermeldt belangenconflicten met AstraZeneca; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Drie onderzoekers selecteerden de artikels en verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Bij discordantie werd een vierde onderzoeker erbij betrokken. De auteurs raadpleegden de belangrijkste gegevensbanken.

De in- en exclusiecriteria waren duidelijk vastgelegd vóór de selectie van de artikels. Op basis hiervan konden ze slechts 6 RCT's opnemen in de systematische review. De belangrijkste reden voor exclusie was het ontbreken van een controlegroep (in 73 van de 83 referenties die in aanmerking kwamen voor een gedetailleerde screening).

De evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde op basis van de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias': selectiebias (randomiseringsmethode, concealment of allocation), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias (die niet in de andere domeinen aan bod komen). De auteurs stelden dikwijls een hoog risico van bias vast: in alle RCT's (N=6) voor detectiebias, in 5 voor performance bias, in 4 voor attrition bias en in 3 voor selectieve rapportering. Het risico van bias is dikwijls onduidelijk in de studies. Dat alles wijst op de geringe methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies.

De uitkomstmaten die de auteurs kozen voor deze systematische review zijn duidelijk vastgelegd en geëvalueerd, en zijn relevant voor het verwachte klinische effect. Echter, in de originele studies ontbraken dikwijls de gegevens van deze uitkomstmaten.

Eén van de auteurs vermeldt belangenconflicten met een farmaceutische firma en is 'joint coordinating editor' van de 'Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group', maar is niet tussen gekomen in het editoriale proces van de review.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Dit is de eerste systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van abrupt stoppen of 'on demand' behandelen bij patiënten die chronisch PPI's gebruiken.

De overgang van chronisch gebruik naar een 'on demand'-behandeling kan een verergering van de gastro-intestinale symptomen uitlokken bij patiënten met gastro-oesofageale reflux. Het pilgebruik vermindert, maar ten koste van minder patiënttevredenheid. De auteurs konden geen besluiten formuleren over de voor- en nadelen van de behandelingsstop op lange termijn.

De jury van de consensusconferentie over het doelmatige gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie (RIZIV 2003) besloot dat bij een symptomatische verbetering met de initiële therapie, patiënten met oesofagitis graad 0, A of B of zonder endoscopie, voort empirisch 'on demand' behandeld kunnen worden met PPI's (niveau van bewijskracht: expertopinie) (3). Bij patiënten met oesofagitis graad C en D is een 'on demand'-behandeling met PPI's niet aangewezen (3). Bij de bespreking van een systematische review van beperkte methodologische kwaliteit over dit

onderwerp sloot Minerva zich in 2008 aan bij de expertconsensus van het RIZIV (4,5). In 2013 publiceerden Jiang et al. een meta-analyse over het nut van een ‘on demand’-behandeling bij patiënten met milde gastro-oesofageale reflux (6). De auteurs besloten dat een ‘on demand’-behandeling met PPI’s effectiever is dan placebo of een continue PPI-behandeling.

De hier besproken systematische review is de meest recente en ook de meest volledige. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is echter beperkt door hun hoog risico van bias. Het is dus moeilijk om op basis hiervan betrouwbare besluiten te formuleren. La Revue Prescrire publiceerde in 2017 2 korte overzichten over de behandeling van gastro-oesofageale reflux (7) en gastroduodenaal ulcus (8). De auteurs vermelden dat het niet altijd gemakkelijk is om te stoppen met PPI’s. Gedurende 1 tot 2 weken kunnen reboundverschijnselen optreden, namelijk zuurbranden, wat ertoe leidt dat sommige patiënten opnieuw een PPI gaan gebruiken.

De auteurs van de hier besproken systematische review dringen aan op nieuwe studies. Dat is echter moeilijk haalbaar in landen zoals België waar PPI’s vrij verkrijgbaar zijn en dus onder zelfzorg vallen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit van de Cochrane Collaboration maar gebaseerd op studies met talrijke methodologische beperkingen, laat niet toe om bij alle patiënten met continue (>28 dagen) PPI-inname voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux of dyspepsie, deze medicatie plots te stoppen of ‘on demand’ voor te schrijven. Deze aanpak leidt bij veel patiënten tot een tijdelijke verergering van de gastro-intestinale symptomen (dyspepsie en zure oprispingen bijvoorbeeld) en tot ontevredenheid met de behandeling.

Voor de praktijk

De jury van de consensusconferentie over het doelmatige gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie (RIZIV 2003) besloot dat men na een symptomatische verbetering met de initiële therapie van oesofagitis graad 0, A of B of zonder endoscopie, voort empirisch ‘on demand’ kon behandelen met PPI’s (niveau van bewijskracht: expertopinie) (3). Bij patiënten met oesofagitis graad C en D is een ‘on demand’-behandeling met PPI’s niet aangewezen (3). De resultaten van de hier besproken studie zijn gebaseerd op studies van beperkte methodologische kwaliteit (hoog risico van bias) en het is moeilijk om op basis hiervan betrouwbare conclusies te formuleren. Zorgverleners kunnen met deze resultaten, die de aanbevelingen van de consensusconferentie van het RIZIV nuanceren, rekening houden.

The Canadian Family Physician publiceerde in 2017 richtlijnen over ‘deprescribing’ van PPI’s (9). De auteurs merken terecht op dat men bij de toepassing van richtlijnen die stopzetting van PPI’s aanbevelen (behalve in ernstige klinische omstandigheden) rekening moet houden met de persoonlijke en de medische context van de patiënt. Patiënten zijn soms minder vertrouwd met overleg over afbouw of stopzetting van medicatie. Daarom dient de zorgverlener zich zeer goed bewust te zijn van de mogelijke ongerustheid bij de patiënt, wat het gemakkelijker maakt de verandering in het medicatiegebruik te aanvaarden. De beslissing om het PPI-gebruik voort te zetten, te verminderen of te stoppen is gebaseerd op een evenwicht tussen kennis van de indicaties en de werkzaamheid, en de risico’s van het gebruik met inbegrip van de werkelijke of potentiële ongewenste effecten, de geneesmiddeleninteracties, het aantal in te nemen tabletten en de kosten. De waarden en de voorkeuren van de patiënt en van de familie spelen hierin een belangrijke rol. De beslissing om een geneesmiddel voort te zetten, te verminderen of te stoppen moet daarom opgenomen zijn in het zorgplan van de patiënt (9).

We wachten op het rapport van de nieuwe consensusconferentie van het RIZIV over dit onderwerp die plaatsvond op 31 mei 2018.

Referenties zie website