

Effectiviteit van een multicomponente interventie om het overmatig gebruik van protonpompinhibitoren te reduceren

Referentie

Kurlander JE, Laine L, Kim HM, et al. Impact of large scale, multicomponent intervention to reduce proton pump inhibitor overuse in integrated healthcare system: difference-in-difference study. *BMJ* 2024;385:e076484. DOI: 10.1136/bmj-2023-076484

Duiding

Tine De Burghgraeve, clinical trial coördinator, ACHG KU Leuven; Jan Verbakel, ACHG KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt een grootschalige multicomponente interventie om het overmatig gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) te reduceren tot een daling van het PPI-gebruik in vergelijking met gebruikelijke zorg bij volwassen patiënten waarvoor geen indicatie bestaat voor langdurig PPI-gebruik?

Achtergrond

Protonpompinhibitoren (PPI's) zijn maagzuursecretieremmers die als meest courante indicaties hebben: de behandeling van een gastroduodenaal ulcus, refluxsymptomen en refluxoesofagitis en de preventie van ulcera bij risicopatiënten die niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gebruiken (1). PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen, maar naar schatting is 25-70% van het gebruik niet nodig, afhankelijk van de klinische context (2). Dat overmatige gebruik leidt tot onnodige zorgkosten en verhoogde medicatielast. In eerdere duidingen van verschillende case-control studies van goede methodologische kwaliteit stelden we reeds een verband vast tussen langdurig gebruik van PPI's en optreden van ijzerdeficiëntie (3,4) en vitamine B12-tekort (5,6). Andere observationele studies suggereren bovendien mogelijke verbanden tussen PPI's en aandoeningen zoals chronische nierziekte, botfracturen, pneumonie, cardiovasculaire aandoeningen en gastro-intestinale infecties met *Clostridium difficile*. Het causale karakter van deze verbanden is echter nog onzeker (7).

Het onderzoek naar de effectiviteit van interventies om de overconsumptie van PPI's te verminderen is tot op heden schaars gebleven. Een systematische review van 21 interventies toonde aan dat slechts 6 interventies het PPI-gebruik bij oudere personen verminderden, terwijl er 4 ineffectief en 11 inconclusief waren (8). Uit een eerdere duiding van een Cochrane systematische review over de afbouw van chronisch gebruik van PPI's bleek dat plots stoppen of 'on demand' voorschrijven van PPI's voor veel patiënten met gastro-oesofageale reflux of dyspepsie niet mogelijk is wegens verergering van de symptomen en ontevredenheid over deze aanpak (9,10). Een recente studie onderzocht het effect van een multicomponente interventie om de overconsumptie van PPI's te reduceren (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- van februari 2009 tot januari 2019 includeerde men per interval van 6 maanden patiënten die in de voorbije twee jaar minstens tweemaal de huisarts geraadpleegd hadden binnen een van de 18 regionale gezondheidszorgsystemen, de Veterans Integrated Service Networks (VISN), die beschikten over een eigen softwaresysteem voor het ambulant afleveren van medicatie in ambulante apotheken
- tussen augustus 2013 en juli 2014 werd in VISN-17 (Texas en delen van New Mexico en Oklahoma) een interventie uitgerold om het overgebruik van PPI's te beperken; de andere VISN's fungeerden als controle

- per interval van zes maanden varieerde het aantal deelnemers van 192 607 tot 250 349 in het interventiegebied en van 3 775 953 tot 4 360 868 in het controlegebied
- in de eerste zes maanden van de studie (of het eerste studie-interval) waren de interventiegroep en de controlegroep vergelijkbaar op vlak van leeftijd (gemiddeld 61,4 jaar en 64,7 jaar), **Deyo-Charlson Comorbidity Index** in de voorbije twee jaar (gemiddeld 1,01 en 1,05) en gebruik van NSAID's (11,9% en 9,8%) en antitrombotica; in de interventiegroep versus de controlegroep waren meer vrouwen (9,2% versus 5,9%) en Hispanic/Latinx (12,8% versus 4,2%), hadden meer personen diabetes (29,5% versus 26,6%), maar minder personen coronaire hartziekte (18,3% versus 20,4%), hypertensie (61,3% versus 62,1%) en gastro-oesofageale refluxziekte (14,5% versus 16,6%) in de voorbije twee jaar
- vóór de implementatie van de interventie ontving 25,8% van de personen in de interventiegroep versus 25,4% in de controlegroep een voorschrift voor PPI's.

Studieopzet

Quasi-experimentele observationele studie met **verschil-in-verschillen-analyse** tussen

- 1 zorgregio waarin men een interventie implementeerde om de overconsumptie van PPI's te reduceren (VISN-17)
- en 17 andere zorgregio's (VISN's) waar dat niet gebeurde (controlegroep)
- de interventie bestond uit 5 componenten:
 - 1) beperkingen op het afleveren van PPI's: voor een voorschrift zonder vermelding van een geldige indicatie voor chronisch gebruik kon maar voor 90 dagen medicatie afgeleverd worden
 - 2) intrekking van inactieve voorschriften: inactivatie van voorschriften die binnen een periode van zes maanden niet gebruikt waren
 - 3) het voorschrijven van H₂-antihistaminica stimuleren met een snelfunctie in het voorschrijfmenu
 - 4) educatie voor medici en patiënten: alle medici werden via e-mail op de hoogte gebracht van de interventie; er werden ook bijscholingen georganiseerd met apothekers of gastro-enterologen over het afbouwen van PPI's (inname om de andere dag voor 1 week, gevolgd door inname indien nodig voor 1 week, gevolgd door H₂-antihistaminica indien nodig voor 1 tot 2 maanden); medici werden ook individueel ondersteund door apothekers bij het afbouwproces
 - 5) datatracking om voorschriften met hoge doses PPI's te monitoren.

Uitkomstmaten:

- primaire uitkomstmaat: het percentage patiënten dat voorgeschreven PPI's afhaalde in de apotheek
- secundaire uitkomstmaten:
 - voorschrijfpatronen voor PPI's en H₂-antihistaminica: gemiddelde tijd tot een nieuw voorschrift voor PPI's; percentage hooggedoseerde PPI's op voorschrift (bijvoorbeeld >20 mg omeprazol); percentage gebruik van PPI's wegens hoog risico van gastro-intestinale bloedingen (gebruik van ≥2 antitrombotica of van een antitromboticum + een NSAID); percentage patiënten ≥65 jaar dat een PPI-voorschrift kreeg via Medicare; percentage patiënten dat een H₂-antihistaminicum voorgeschreven kreeg; percentage patiënten dat een PPI of een H₂-antihistaminicum voorgeschreven kreeg
 - aandoeningen geassocieerd met PPI-gebruik: incidentie van chronische nierziekte (CKD) en infecties met *Clostridium difficile*; ziekenhuisopnames voor longontsteking, ischemisch CVA, heupfractuur, myocardinfarct bij patiënten ≥65 jaar; overlijden door cardiovasculaire aandoeningen, bovenste gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte en infecties met *Clostridium difficile*
 - klinische uitkomstmaten en gezondheidszorggebruik potentieel verbonden aan maagzuur gerelateerde aandoeningen: ziekenhuisopname voor maagzuur gerelateerde aandoeningen (zoals oesofagitis, gastritis, duodenitis, maagulcus, bovenste gastro-

intestinale bloeding) bij patiënten ≥ 65 jaar; aantal bezoeken aan de huisarts of de spoeddienst voor gastro-intestinale aandoeningen; aantal bovenste gastro-intestinale endoscopieën.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat: in beide groepen zag men een daling van het PPI-gebruik na de implementatieperiode van 12 maanden in vergelijking met de situatie ervoor; de absolute daling was statistisch significant sterker in VISN-17 versus de andere zorgregio's: -7,3% met 95% BI van -7,6% tot -7,0%
- voor de secundaire uitkomstmaten: in VISN-17 versus de andere zorgregio's zag men statistisch significant meer verbetering in voorschrijfpatronen voor PPI's en H₂-antihistaminica en een kleine statistisch significante daling van ziekenhuisopnames voor heupfracturen; voor de andere uitkomstmaten waren de verschillen statistisch niet significant (zie tabel).

Tabel. Verschil tussen VISN-17 en de andere zorgregio's in verandering van secundaire uitkomstmaten voor en na implementatie van de interventie om PPI-gebruik te reduceren.

| Uitkomstmaat | Verschil in verandering geassocieerd aan de interventie (95% BI) |
|--|--|
| Gebruikspatronen van PPI's en H₂-antihistaminica | |
| Gemiddelde tijd tot een nieuw voorschrift voor PPI's | -9,22 dagen (-10,95 tot -7,49) |
| Percentage hooggedoseerde PPI's op voorschrift | -3,99% (-4,61 tot -3,38) |
| Percentage gebruik van PPI's wegens hoog risico van gastro-intestinale bloedingen | -11,3% (-12,0 tot 10,5) |
| Percentage patiënten ≥ 65 jaar dat een PPI-voorschrift kreeg via Medicare | -0,42% (-0,73 tot -0,0) |
| Percentage patiënten dat een H ₂ -antihistaminicum voorgeschreven kreeg | 2,19% (1,73 tot 2,65) |
| Percentage patiënten dat een PPI of een H ₂ -antihistaminicum voorgeschreven kreeg | -5,72% (-6,08 tot -5,36) |
| Aandoeningen geassocieerd met PPI-gebruik | |
| Incidentie van chronische nierziekte (CKD) | Niet significant |
| Incidentie van infectie met <i>Clostridium difficile</i> | Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase |
| Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor longontsteking | Niet significant |
| Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor ischemisch CVA | Niet significant |
| Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor heupfractuur | -0,018% (-0,036 tot -0,001) |
| Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor myocardinfarct | Niet significant |
| Sterfte door cardiovasculaire aandoening | Niet significant |
| Sterfte door gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte of infectie door <i>Clostridium difficile</i> | Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase |
| Klinische uitkomstmaten en gezondheidszorggebruik potentieel verbonden aan maagzuur gerelateerde aandoeningen | |
| Ziekenhuisopname voor maagzuur gerelateerde aandoeningen | Niet significant |
| Aantal bezoeken aan de huisarts of de spoed voor gastro-intestinale aandoeningen | Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase |
| Aantal bovenste gastro-intestinale endoscopieën | Niet significant |

Besluit van de auteurs

De multicomponente interventie was geassocieerd met een daling van het gebruik van PPI's, zowel algemeen als bij patiënten die PPI's terecht gebruikten voor gastroprotectie, met beperkt bewijs over klinische voordelen of schadelijke gevolgen.

Financiering van de studie

Gefinancierd door de Veteran Affairs Health Services Research and Development Service en het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen relevante financiële relaties gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie is methodologisch correct opgezet. Zo wordt het gebruik van een uitgebreide nationale databank van een grote groep patiënten als een sterkte beschouwd. Ook het gebruik van een verschil-in-verschillen-analyse wordt als een methodologisch pluspunt gezien omdat deze techniek corrigeert voor algemene tijdstrends die beide groepen kunnen beïnvloeden. Denk hier bijvoorbeeld aan politieke beleidskeuzes. Tussen beide groepen kunnen echter ook (ongemeten) verschillen de resultaten beïnvloeden, zoals verschillen in zorgkwaliteit, medische cultuur of gedrag van patiënten. Zolang deze verschillen niet veranderen in de tijd, kan men met een verschil-in-verschillen-analyse ook voor deze verschillen corrigeren. Wanneer echter vóór de implementatiefase uitkomstmaten in beide groepen niet op een vergelijkbare manier evolueren, kan er bias optreden in de resultaten van de verschil-in-verschillen-analyse. Dat was het geval voor enkele secundaire uitkomstmaten, zoals sterfte door gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte of infectie met *Clostridium difficile*. De onderzoekers hebben dan ook terecht geen verschil-in-verschillen-analyse uitgevoerd voor deze uitkomstmaten.

Beoordeling van de resultaten

Een multicomponente interventie van 1 jaar leidde tot een statistisch significante daling van PPI-voorschriften met 7,3% en een daling van hooggedoseerde PPI's op voorschrift met 3,99%. Niet onbelangrijk is dat men ook een daling zag van H₂-antihistaminica en van PPI's die via een alternatieve weg (Medicare) beschikbaar waren. Het is echter niet zeker of de onderzoekers daarmee alle over-the-counter PPI's in rekening brachten. Vergelijkbare initiatieven realiseerden een reductie van slechts 8,5% van PPI-voorschriften over tien jaar (12). Het feit dat de huidige interventie verschillende componenten bevatte die instonden voor een holistische aanpak in het beperken van deze geneesmiddelen, kan mogelijk de grotere effectgrootte verklaren. Men zag echter ook een daling in het percentage PPI's voor gastroprotectie van 11,3% bij patiënten met een hoog risico van gastro-intestinale bloedingen. Hoewel we geen toename zagen van het aantal gastro-intestinale bloedingen in deze studie, zet dit resultaat toch aan tot enige waakzaamheid. Een te sterke focus op potentiële risico's van PPI's zou op termijn immers kunnen leiden tot ondergebruik bij patiënten die gastroprotectie nodig hebben. Toekomstige studies zouden daarom meer onderscheid moeten maken tussen passend en ongeschikt PPI-gebruik om onbedoelde ongewenste effecten van PPI-afbouw te minimaliseren.

Men vond in deze studie een bescheiden maar statistisch significante afname van heupfracturen in de interventiegroep. Hoewel dit in lijn is met eerdere meta-analyses die een verhoogd fractuurrisico door PPI-gebruik suggereren, mogen we deze vaststelling niet als doorslaggevend bewijs gebruiken (13). De studiepopulatie wordt gekenmerkt door een hoge leeftijd en slechts een kleine minderheid is vrouw. Daardoor kan de generaliseerbaarheid van de resultaten naar een algemene bevolking in vraag gesteld worden. De vraag is ook in hoeverre we deze studie kunnen extrapoleren naar de Belgische context. In België worden reeds delen van deze interventie toegepast zoals het automatisch vervallen van oude voorschriften. Anderzijds zijn H₂-antihistaminica zoals ranitidine in België uit de

handel. De exacte implementeerbaarheid van deze multicomponente interventie zal dus moeilijk zijn, maar een aangepaste versie zou wellicht wel kunnen. Zo zou ook voor herhalingsvoorschriften een restrictie kunnen worden ingebouwd en kan men de afbouw van PPI's ook faciliteren door het gebruik van antacida.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het juryrapport van de consensusvergadering over het rationeel gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten) van het RIZIV (2018) stelt dat een effectief beleid zich moet richten op preventie, alternatieven en een grondige evaluatie van voorschrijfgewoonten (14). Leefstijladviezen, zoals gezond eten en stoppen met roken, blijven essentieel. PPI's zijn nuttig bij specifieke indicaties zoals reflux en oesofagitis, waarbij dosisaanpassing en periodieke herbeoordeling van belang zijn. Bij Barrett-slokdarm worden hoge doses aanbevolen na ablatie, met aanpassing na genezing. Ongewenste effecten en interacties vereisen een zorgvuldige risico-batenanalyse. Afbouw van PPI's moet steeds overwogen worden als een onderhoudsbehandeling niet nodig is.

Besluit van Minerva

Deze observationele studie met een verschil-in-verschillen-analyse toont aan dat een multicomponente interventie van 1 jaar effectief is om het PPI-gebruik te verminderen zonder significante nadelige gevolgen op vlak van klinische uitkomsten. De generaliseerbaarheid is echter beperkt door onder andere de specifieke studiepopulatie van oudere, mannelijke veteranen. De impact op de resultaten van een mogelijke verschuiving naar over-the-counter PPI's is niet duidelijk. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de optimalisatie van de doelgroep en de evaluatie van onbedoelde gevolgen van de afbouw om langdurig succes te waarborgen.

Referenties zie website