



Geen bewijs van voordeel van een empirische behandeling met protonpompinhibitoren versus placebo bij patiënten met persisterende faryngolaryngeale symptomen

Referentie

O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2021;372:m4903. DOI: 10.1136/bmj.m4903

Duiding

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

Protonpompinhibitoren (PPI's) zijn veelgebruikte geneesmiddelen. De belangrijkste gevalideerde indicaties zijn eradication van *Helicobacter pylori* in combinatie met antibiotica (1,2) en gastro-oesofageale reflux (3,4). De winst is bescheiden bij functionele dyspepsie (5,6). In geval van chronische behandeling kan stopzetting van de PPI moeilijk zijn omdat de symptomen terugkomen (7,8). Chronische keelpijn wordt vaak toegeschreven aan een mogelijke gastro-oesofageale reflux op faryngolaryngeaal niveau, waarvoor men een empirische behandeling met dit soort geneesmiddelen opstart. Deze strategie steunt evenwel niet op goed bewijs (9-11) en gaat gepaard met een niet te verwaarlozen kostprijs.

Om hierover duidelijkheid te scheppen, verrichtten Britse onderzoekers een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie (12). Patiënten van de interventiearm kregen als PPI lansoprazol 30 mg tweemaal daags gedurende 16 weken. Deelnemers waren volwassenen (≥ 18 jaar) met onverklaarde aanhoudende faryngolaryngeale symptomen (>6 weken): heesheid, keelpijn, gevoel van brok in de keel, schrapen van de keel, posterieure nasale drip of overmatige mucusproductie, hoesten of verstikkingsgevoel. Op het vlak van symptoomernst dienden de kandidaat-deelnemers minstens 10 punten te scoren op de items 1 tot en met 8 van de Reflux Symptom Index (RSI) (13). Patiënten bij wie endoscopisch een aandoening werd vastgesteld met nood aan een specifieke behandeling, zoals stembandpoliepen of maligniteit, of patiënten bij wie PPI's tegenaangewezen zijn, werden geëxcludeerd. Personen die een PPI namen, moesten vier weken wachten voordat ze aan de studie konden deelnemen, en personen die alginaten namen, moesten deze medicijnen stoppen. Het primaire eindpunt was symptomatische respons na 16 weken, gemeten aan de hand van de RSI. Secundaire eindpunten waren symptomatische respons na 12 maanden, kwaliteit van leven en keelinspectie.

346 van de 1 427 oorspronkelijk geselecteerde patiënten werden gerandomiseerd, met een gemiddelde leeftijd van 52,2 jaar, 57% vrouwen en 47% personen met ernstige symptomen bij initiële presentatie. De analyse werd uitgevoerd op de 220 patiënten die binnen 14 tot 20 weken een volledige behandeling kregen (de 'compliant intention-to-treat'-groep). De gemiddelde RSI-scores waren bij aanvang vergelijkbaar tussen de behandelingsarmen: 22,0 (95% BI 20,4 tot 23,6) voor lansoprazol en 21,7 (95% BI van 20,5 tot 23,0) voor placebo. Er werd verbetering (i.e. afname van de RSI-score) waargenomen in beide groepen met een score op week 16 van 17,4 voor lansoprazol (95% BI van 15,5 tot 19,4) en van 15,6 voor placebo (95% BI van 13,8 tot 17,3). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de behandelingsarmen, met een geschat verschil van 1,9 punten (95% BI van -0,3 tot 4,2 punten; $p=0,096$), gecorrigeerd voor de plaats en de ernst van de symptomen bij aanvang van de studie. Lansoprazol bleek voor geen enkele secundaire uitkomstmaat enig voordeel te bieden ten opzichte van placebo, ook niet wat de RSI-scores na 12 maanden betrof.

Deze studie was pragmatisch van opzet: de auteurs menen dat ze hierin zijn geslaagd. Patiënten werden geïncludeerd op basis van onverklaarde aanhoudende faryngolaryngeale symptomen en niet op basis van resultaten van aanvullende onderzoeken zoals pH-metrie. Mocht deze methodologische keuze wel zijn gemaakt, dan waren de inclusiecriteria weliswaar objectiever geweest, maar dan zouden de resultaten uitsluitend bruikbaar zijn geweest voor de specialistische praktijk. De auteurs berekenden bovendien een uitvalpercentage van 20% met behoud van de mogelijkheid om met een power van 90% een klinisch belangrijk verschil waar te nemen, wat ook het geval was. De geanalyseerde vragenlijsten waren volledig ingevuld.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk ?

In 2018 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationele gebruik van PPI's bij niet-ulceratieve gastro-oesofageale pathologie (14). Het empirisch gebruik van PPI's bij chronische faryngolaryngeale pijn werd niet besproken, maar wel in het kader van een aanverwant probleem, nl. dyspepsie zonder klinisch typische reflux. In deze situatie was het panel van oordeel dat de risico-batenbalans van een PPI-behandeling niet gunstig is in vergelijking met H2-antihistaminica, antacida en/of leefhygiëne en dat een empirische behandeling met PPI's niet meer dan 4 tot 8 weken zou mogen duren. Aanbevolen niet-medicamenteuze maatregelen op het vlak van leefhygiëne zijn onder meer 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. Voor de diagnose en de behandeling van chronische hoest, eveneens een aanverwant probleem, beveelt de European Respiratory Society (ERS) klinici aan om niet routinematig een empirische behandeling met antacida (PPI's of H2-antihistaminica) in te zetten bij volwassen patiënten met chronische hoest (15). De aanbeveling is gebaseerd op het feit dat antacida alleen bij bepaalde patiënten met zure reflux enig klinisch nut hebben en dat er een risico van ongewenste effecten bestaat. Deze ongewenste effecten zijn niet te verwaarlozen, vooral op lange termijn (16): afhankelijkheid en symptomen van maaghyperaciditeit bij staken van de behandeling, bacteriële infecties, botfracturen, gewrichtspijn, spierpijn, ionische stoornissen, interstitiële nefritis, enzovoort.

Besluit

Deze pragmatische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie besluit dat er geen bewijs is voor enig voordeel van een PPI-behandeling boven placebo bij patiënten met persisterende faryngolaryngeale symptomen. De RSI-scores tussen de lansoprazol- en de placebogroep waren vergelijkbaar na 16 weken behandeling en na een follow-up van 12 maanden.

Referenties

1. Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter pylori*: het einde van de standaard triple therapie? *Minerva bondig* 15/03/2016.
2. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052. DOI: 10.1136/bmj.h4052
3. Van De Castele M. R Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's? *Minerva* 2008;7(1):12-3.
4. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
5. Ferrant L. Toch PPI's voorschrijven bij functionele dyspepsie? *Minerva bondig* 15/07/2018.
6. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD011194.pub3
7. Sculier J-P. Is afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren mogelijk? *Minerva* 2018;17(5):65-8.
8. 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
9. Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res* 2016;49:e5149. DOI: 10.1590/1414-431X20165149
10. Guo H, Ma H, Wang J. Proton pump inhibitor therapy for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:295-300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000324
11. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019;129:1174-87. DOI: 10.1002/lary.27591
12. O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ* 2021;372:m4903. DOI: 10.1136/bmj.m4903
13. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice Off J Voice Found* 2002;16:274-7. DOI: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8
14. RIZIV. Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulceruze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten). Consensusvergadering van 31/05/2018. Conclusies - juryrapport – volledige (lange) tekst.
15. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019
16. Prescrire Rédaction. Inhibiteurs de la pompe à protons : profil d'effets indésirables. *Rev Prescrire* 2018;38:750.