

Afgiftekantoor:
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 31 - Nummer 9 - september 2004

**CONSENSUS
VERGADERING**

15 mei 2003

**Doelmatig gebruik van
zuurremmers bij
gastro-oesofagale reflux
en dyspepsie**

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Promotor

De Heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundige: M. HIELE

Leden: M. BOUTSEN, P. CHEVALIER, C. de GALOCSY, J.-P. MULLIER, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

RIZIV: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Bibliografiegroep

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain
Projekt Farmaka - Gent

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**Doelmatig gebruik van zuurremmers bij
gastro-oesofagale reflux en dyspepsie**

JURYRAPPORT

Brussel, 15 mei 2003

1. INLEIDING

Op donderdag 15 mei 2003 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was “Het doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie”.

De financiële situatie van de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen dwingt ons tot kritische reflectie over het gebruik van de middelen die ter beschikking staan. Dit geldt zeker voor het gebruik van zuurremmers.

Klachten ten gevolge van reflux of dyspepsie zijn wel niet levensbedreigend, maar kunnen een grote weerslag hebben op de levenskwaliteit. Er is dus sprake van een comfortbehandeling.

Er is een aanzienlijk verschil, zowel in de presentatie en ernst van refluxklachten als in de kost tussen de farmaceutische middelen die in de handel zijn voor de behandeling van deze klachten. Er is bijgevolg ruimte voor een gevarieerd gebruik van de middelen.

Vanuit deze achtergrond worden “step-up” en “step-down” strategieën geformuleerd. Géén van beide strategieën is aantoonbaar voordeliger dan de andere. Nochtans kunnen een aantal aanbevelingen geformuleerd worden.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de negende van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

Het objectief van de consensusvergadering is te trachten tot een omschrijving te komen voor goede medische praktijkvoering omtrent:

- de diagnosestelling (endoscopie);
- de medische behandeling;
- de plaats van de empirische behandeling;
- alternatieve chirurgische behandeling;
- de preventie van maag- en darmverwikkelingen door NSAID.

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

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). De lange tekst kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Zorgverleners – geneesheren – Farmanet-gegevens – Consensusvergaderingen").

Definities

Dyspepsie

Dyspepsie is geen aandoening, maar een verzamelnaam voor een groep van symptomen die gerelateerd zijn aan chronische of recurrenente epigastrische pijn of ongemak (Rome I criteria).

Pyrosis of zuurbranden

Pyrosis wordt gedefinieerd als een opstijgend, branderig gevoel vanuit de maagstreek naar het borstbeen en de keel. Het is een vrij typisch symptoom van reflux. In de Angelsaksische literatuur wordt voor pyrosis de term "heartburn" gebruikt. De aanwezigheid van pyrosis (meer dan 2 dagen per week en dit reeds gedurende 6 maanden) is meestal het gevolg van gastro-oesofagale reflux. De afwezigheid van pyrosis maakt deze diagnose veel minder waarschijnlijk, maar sluit ze niet uit.

Gastro-oesofagale refluxziekte

Deze aandoening kenmerkt zich door de aanwezigheid van chronische symptomen van pyrosis met of zonder regurgitatie, al dan niet geassocieerd met letsels ter hoogte van de mucosa die het gevolg zijn van een abnormale reflux van de maaginhoud in de slokdarm.

Reflux kan ook gepaard gaan met atypische klachten zoals heesheid, astma, hoestbuien of atypische retrosternale pijn.

Refluxklachten worden gedefinieerd als ernstige pyrosis gedurende meer dan 2 dagen per week en dit reeds gedurende 6 maanden. Ernstige refluxklachten houden in dat de levenskwaliteit negatief beïnvloed wordt en dat de klachten interfereren met de dagelijkse activiteiten.

Recidiverende gastro-oesofagale refluxziekte

Onder deze benaming verstaat men het opnieuw optreden van pyrosis binnen de enkele weken tot maanden na het stoppen van de behandeling.

Barrettmucosa

Barrettmucosa is een histologische diagnose: de aanwezigheid van intestinale mucosa (intestinale metaplasie) in de distale slokdarm. In de meest klassieke vorm is deze afwijking op endoscopie zichtbaar als circulaire, rozerode mucosa vertrekkend van de cardia en oplopend tot minstens 3 cm in de distale slokdarm. In de meer atypische vormen spreidt de Barrettmucosa zich uit over een korter segment of is het slechts zichtbaar als geïsoleerde mucosale eilanden.

Gebruikte afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
H ₂ RA	H ₂ -receptorantagonisten
Hp	Helicobacter pylori
GOR	Gastro-oesofagale reflux
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
PPI	Protonpompinhibitor
RCT	Randomised controlled trial

2. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

Vertegenwoordigers artsen

Jean-Claude Debongnie (specialist)
Martine De Vos (specialist)
Jacques Marin (huisarts)
Jean-Paul Mullier (specialist) Voorzitter
Veronique Verhoeven (huisarts)
Bea Vermeyen (huisarts) Vice-Voorzitter

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Marcella De Smedt
Brigitte Van Rompaey

Vertegenwoordigers apothekers

Luc Collard
Jo Swartenbroekx

Vertegenwoordiger verpleegkundigen

Sabine Luyckx

Vertegenwoordiger diëtisten

Chris Provoost

Vertegenwoordiger publiek

Jan Etienne

Secretaris tijdens de juryvergaderingen van 15 en 16 mei 2003

André De Swaef

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

Niveau van bewijskracht I a: 1 of verschillende meta-analyses van voldoende kwaliteit, meerdere RCT's (Randomised Controlled Trials) van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht I b: 1 RCT van voldoende kwaliteit

Niveau van bewijskracht II: Meta-analyses of RCT's van onvoldoende kwaliteit of met contradictorische resultaten, andere studies dan RCT's (cohorten, case-studies, casussen) op basis van de evaluatie van de kwaliteit van de gegevens door de jury of de experts.

Niveau van bewijskracht III: Opinies van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

3. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 15 mei 2003 en na beraadslaging tot de volgende besluiten:

3.1. De empirische behandeling bij dyspepsie: voor wie wel?

a) Inleiding

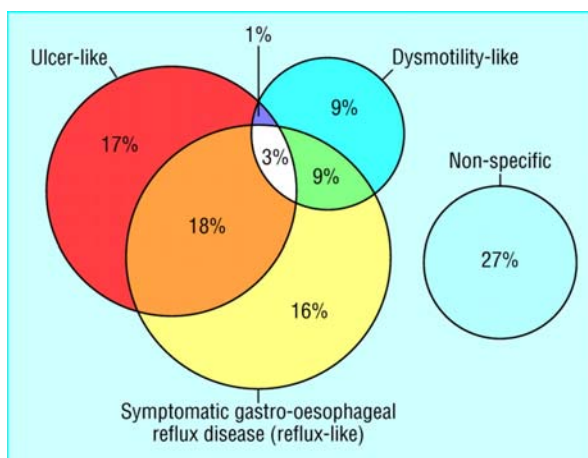
Dyspepsie is geen aandoening, maar een verzamelnaam voor een groep van symptomen die gerelateerd zijn aan chronische of recurrenente epigastrische pijn of ongemak (Rome I criteria).

Afhankelijk van de klacht die op de voorgrond staat, kan men bij een niet onderzochte dyspepsie verschillende subgroepen onderscheiden:

- ulcer-like dyspepsie, waarbij epigastrische pijn de hoofdklacht is en waarbij de pijn vaak wordt uitgelokt of verlicht door maaltijden;
- reflux-like dyspepsie, met als belangrijkste klacht zuurbranden;
- dysmotility-like dyspepsie, gekenmerkt door misselijkheid, opgeblazen gevoel en snelle verzadiging.

Er is een belangrijke overlap tussen de verschillende syndromen (figuur 1). Een groot aantal patiënten kan niet in één groep worden ondergebracht. Het nut van deze onderverdeling is beperkt voor het voorspellen van een eventueel endoscopisch letsel (ulcus, oesofagitis).

Figuur 1: Overlapping van de subgroepen bij dyspepsie.



Een empirische behandeling kan toegepast worden, zonder verdere diagnostische oppuntstelling, slechts onder volgende voorwaarden:

- bij patiënten jonger dan 50 jaar;
- met typische refluxklachten; of met ulcus klachten (rekening houdend met Hp, zie “test-and-treat”);
- en vooral bij afwezigheid van alarmsymptomen (zie lager onder 3.2.b);

b) Behandelingsstrategieën

b.1. Proefbehandeling met PPI

De proefbehandeling met PPI is vooral bij reflux-like klachten te overwegen. Deze behandeling moet kort van duur zijn: maximaal 4 weken.

Een halve standaarddosis is even effectief als een volledige dosis bij deze patiënten. Deze behandeling vermindert ook het aantal endoscopieën.

Een belangrijk aantal patiënten hervalt nadien niet.

Bij onvolledige resolutie van de klachten of bij recidief is een endoscopie aangewezen.

Het is weinig waarschijnlijk dat een korte empirische behandeling *bij jonge patiënten met milde klachten* tot een relevant uitstel van een eventuele diagnose van maligniteit leidt.

Bij dysmotility-like klachten is een behandeling met zuurremmers weinig zinvol.

Bij veranderingen of een verergering van de klachten dient de patiënt opnieuw geëvalueerd te worden.

Bij symptomatische verbetering kan de proefbehandeling worden voortgezet op een “*on demand*” basis, maar niet zonder dat er een endoscopie uitgevoerd is geweest.

b.2. Step-up strategie bij reflux-like klachten

Deze empirische benadering vangt aan met de minst agressieve en goedkoopste maatregelen bij patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Wanneer deze niet het gewenste effect opleveren, kan men stapsgewijs overgaan naar duurdere behandelingen.

Stap 1: Hygiënische - en dieetmaatregelen

Het lijkt zinvol de patiënt te responsabiliseren en te wijzen op het belang van een aangepaste levenshygiëne en dieetmaatregelen:

- vermindering vetgebruik;
- vermijden van bepaalde voedingswaren zoals chocolade, munt, koffie, uien, look en alcohol- en gashoudende dranken (deze zouden de tonus van de gastro-oesofagale sfincter verminderen);
- niet meer eten binnen 2 tot 3 uur voor het slapengaan;

- gewichtsverlies;
- rookstop;
- kleine maaltijden;
- verhogen van het hoofdeinde van het bed.

Stap 2: H₂RA

Men kan zonder endoscopie starten met volle dosis H₂RA gedurende maximum 2 maanden. H₂RA verbeteren de klachten bij 50 tot 70 % van de patiënten. De behandeling is veilig met zeer weinig ongewenste effecten.

Bij uitblijven van beterschap kan na 2 weken overgegaan worden naar PPI.

Stap 3: PPI

Gestart wordt met een halve dosis gedurende 2 weken.

Indien nodig wordt de dosis vervolgens opgevoerd naar een volledige dosis.

Deze empirische therapie wordt maximaal 1 maand doorgegeven.

Indien de symptomen na 1 maand onder controle zijn, wordt de behandeling gestopt.

Bij recidief of blijvende klachten is een endoscopie aangewezen.

b.3. Strategie bij ulcus-like klachten

Bij een vermoeden van een ulcus zijn er twee gelijkwaardige opties: een vroege endoscopie of een Hp-eradicatie indien positief na een Hp-test.

Test-and-treat:

Veel patiënten met niet onderzochte dyspepsie hebben een onderliggend maagulcus en kunnen genezen worden door *Helicobacter pylori*-eradicatie. Bij jonge patiënten met ulcer-like klachten kan een *test-and-treat* aanpak aangewezen zijn. Deze bestaat uit een niet-invasieve test voor *Helicobacter pylori* (bij voorkeur een ureum-ademtest), gevolgd door een behandeling indien positief.

De *Helicobacter pylori*-eradicatie heeft weinig of geen nadelen, zelfs in afwezigheid van een ulcus. Integendeel, ze vermindert het risico op maagkanker op lange termijn.

3.2. De empirische behandeling bij dyspepsie: voor wie niet?

a) Geen empirische behandeling

Bij patiënten **ouder dan 50 jaar**: deze moeten sneller voor endoscopie worden doorverwezen, in het bijzonder bij recent ontstane klachten.

Bij **alarmsymptomen** mag geen empirische therapie worden gestart, maar moet de patiënt onmiddellijk verwezen worden voor een endoscopie.

Bij een onvoldoende respons of bij recidief is een **tweede** empirische behandeling af te raden.

b) Alarmsymptomen

Alarmsymptomen, geïsoleerd of geassocieerd met typische of atypische symptomen van gastro-oesofagale reflux, vereisen steeds bijkomend onderzoek, onder meer via endoscopie.

Tabel 1: Alarmsymptomen bij dyspepsieklachten

- Gewichtsverlies (onverklaard)
- IJzergebreksanemie
- Gastro-intestinale bloeding: hematemesis, melaena
- Dysfagie
- Odynofagie (pijn bij het slikken)
- Herhaaldelijk braken
- Epigastrische massa

c) Aanbevelingen

Wanneer een empirische behandeling bij dyspepsie niet aanbevolen wordt, moet een **endoscopie** uitgevoerd worden.

De endoscopie heeft immers het voordeel ons tegelijkertijd te voorzien van:

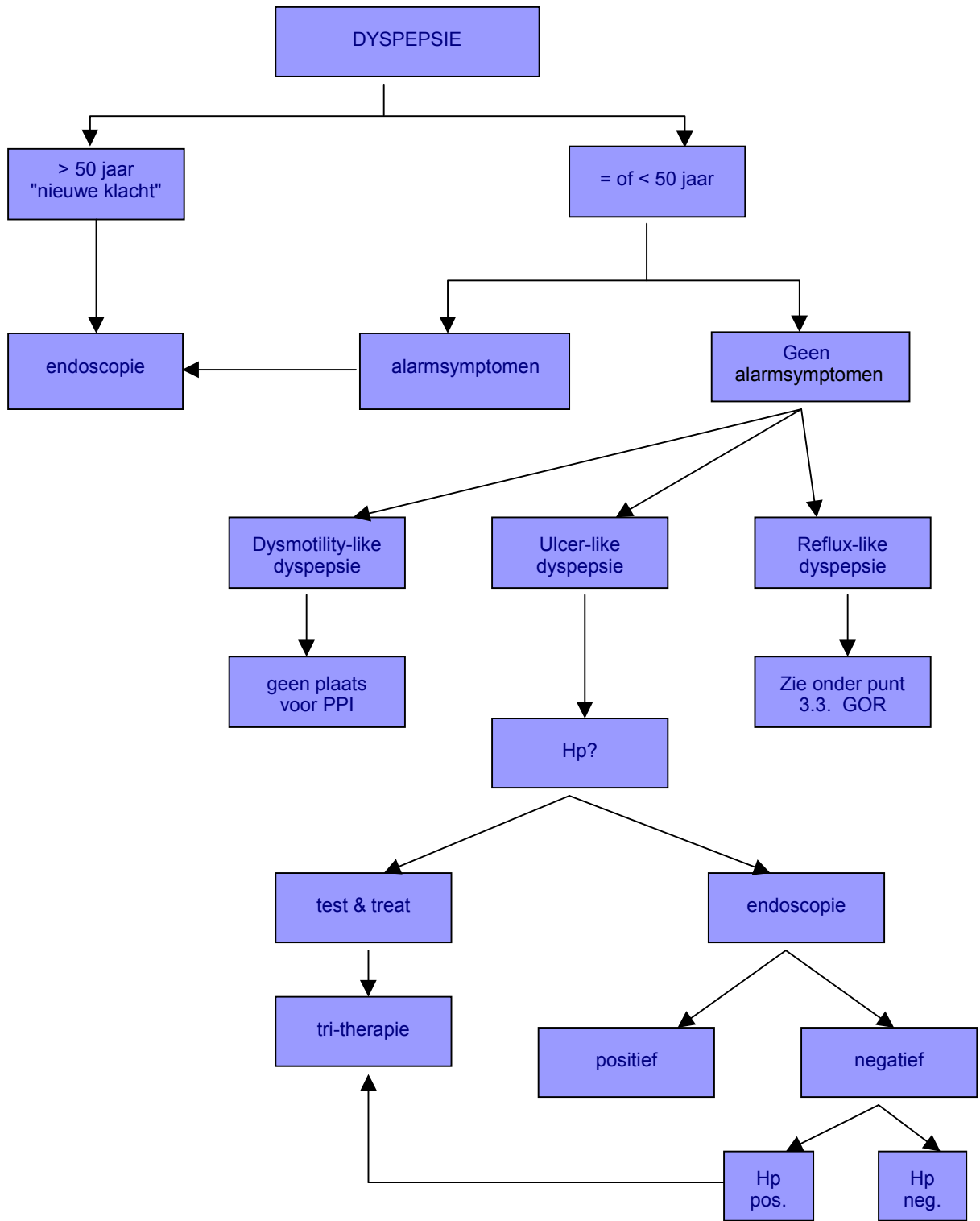
- een diagnose van oesofagitis;
- een evaluatie van de ernst van de afwijkingen en van het risico op complicaties (zoals strictuur of Barrett);
- een identificatie van bevorderende factoren (zoals een hernia hiatalis of een openstaande cardia);
- een mogelijkheid om geassocieerde aandoeningen of aandoeningen die GOR nabootsen (zoals gastro-duodenale ulcera en oesofago-gastrische neoplasieën) op te sporen.

NB:

1/ Endoscopie heeft een lage sensibiliteit bij de gevallen van pathologische gastro-oesofagale reflux (afwezigheid van oesofagitis in meer dan 50% van de gevallen). Ze laat niet toe het verband te bevestigen tussen het klinische beeld en een eventuele refluxziekte (vooral niet bij de atypische presentaties van gastro-oesofagale reflux).

2/ Men spreekt van functionele dyspepsie wanneer er klachten zijn zoals hierboven beschreven en bij endoscopie géén afwijkingen worden vastgesteld. Functionele dyspepsie is dus een **uitsluitingsdiagnose** die wordt gesteld ná endoscopie.

Figuur 2: Dyspepsie.



3.3. Gastro-oesofagale reflux

a) De rol van endoscopie

Bij refluxklachten zijn de aanbevelingen voor het verrichten van een endoscopie dezelfde als bij dyspepsie (zie onder 3.2., pagina 11) wat betreft de diagnose, maar endoscopie is ook aangewezen om refluxziekte op te volgen op grond van de classificatie.

a.1. Bij alarmsymptomen

Alarmsymptomen (zie tabel 1, pagina 11) zijn altijd een indicatie voor endoscopie. Zij kunnen een uiting zijn van een onderliggende maligniteit of complicaties.

a.2. Eerste episode van gastro-oesofagale reflux

Bij afwezigheid van alarmsymptomen wordt een endoscopie **aanbevolen** bij:

- patiënten **ouder** dan 50 jaar gezien de hogere incidentie van maag- en slokdarmmaligniteiten,
- patiënten **jonger** dan 50 jaar:
 - bij onvoldoende verbetering onder medicatie ter uitsluiting van andere pathologieën;
 - bij recidiverende klachten met evolutie naar chroniciteit ter evaluatie van de ernst van oesofagitis en begeleidende bevorderende of complicerende factoren.
 - bij zeer angstige mensen door de geruststellende zekerheid van de endoscopische diagnose die ernstige pathologie kan uitsluiten. De diagnose met endoscopie heeft een gunstig effect op de levenskwaliteit van de patiënt die gerustgesteld wordt, minder medicatie zal gebruiken en minder zijn arts zal raadplegen.

Zelfde opmerking over endoscopie: zie onder 3.2.c, pagina 11.

a.3. Recidiverende gastro-oesofagale reflux

Indien ze voordien nog niet uitgevoerd werd, is een endoscopie aangewezen bij recidiverende gastro-oesofagale reflux om:

- de diagnose van oesofagitis te bevestigen en de ernst ervan te evalueren;
- geassocieerde pathologie uit te sluiten;
- de aanwezigheid van Barrett-mucosa aan te tonen of uit te sluiten.

NB: Therapeutisch venster

Het stellen van een correcte diagnose en een juiste prognose is alleen mogelijk wanneer de medicatie vóór de endoscopie tijdelijk stopgezet wordt. Dit therapeutisch venster moet minstens 4 weken lang zijn.

Ook voor de detectie van een eventueel begeleidende *Helicobacter pylori*-infectie is dit therapeutisch venster aangewezen (2 weken zijn in dit geval voldoende). Voor de latere controles is het therapeutisch venster niet nodig, en zelfs voor het opvolgen van een Barrett-oesofagus en voor het opsporen van dysplasie is het beter het onderzoek onder zuurremmers te laten uitvoeren.

b) Classificatie van gastro-oesofagale reflux op grond van endoscopische bevindingen

De meest gebruikte classificatie voor oesofagitis in de literatuur, is de Los Angeles Classification. Het wordt aanbevolen deze ook in de praktijk te gebruiken.

Graad A	Eén of meerdere « mucosal breaks », kleiner of gelijk aan 5 mm.
Graad B	Minstens één « mucosal break » van meer dan 5 mm, maar niet doorlopend van de ene naar de andere top van een mucosale plooï.
Graad C	Minstens één « mucosal break » die doorloopt over twee of meerdere mucosale plooïen, maar niet circumferentieel.
Graad D	Circumferentiële « mucosal break »

Graad 0 werd recent toegevoegd. Deze graad komt overeen met een typische anamnese van reflux zonder endoscopisch opspoorbare mucosaletsels.

De meerderheid van de patiënten met reflux vertoont bij endoscopie een graad 0-A-B. Ernstige vormen worden slechts bij 5 tot 15 % vastgesteld. Bij 10% wordt Barrett-mucosa gevonden.

c) Endoscopische opvolging

Graad 0-A-B (lage graad)

Het risico op verwickelingen is laag. Zonder wijzigingen in het klinisch beeld is een controle om de 5 jaar voldoende om de mogelijke evolutie naar ernstige letsels op te volgen.

Een vroegtijdige controle kan noodzakelijk zijn bij verandering van de symptomen en ook bij risicofactoren voor ernstige letsels (leeftijd hoger dan 65 jaar, roken, alcoholgebruik).

Graad C-D

Een controle na 3 tot 12 maanden behandeling is aanbevolen om de verbetering of de heling van de letsels te bevestigen. In geval van gunstig therapeutisch resultaat

en bij volgehouden behandeling is een opvolgcontrole om de 3 jaar waarschijnlijk voldoende.

Bij een endoscopie dient steeds een biopsienamete gebeuren ter uitsluiting van Barrett-oesofagus of andere pathologie.

Barrett-oesofagus

Een Barrett-oesofagus is een pre-neoplastische toestand met een risico op ontaarding van 0,5 - 1% per jaar dat niet afneemt door een medicamenteuze of chirurgische behandeling van reflux. Een blijvende endoscopische opvolging is bijgevolg vereist. Bij iedere controle dienen om de 2 cm vier biopsies (1 in elk kwadrant) genomen te worden over de hele lengte van de Barrett-mucosa ter uitsluiting van dysplasie.

De frequentie van de controles wordt bepaald door de ernst van de dysplasie.

- In afwezigheid van dysplasie bij 2 opeenvolgende endoscopieën volstaat een controle endoscopie om de 3 jaar.
- In aanwezigheid van laaggradige dysplasie: jaarlijkse endoscopie tot het verdwijnen van de dysplasie.
- In aanwezigheid van hooggradige dysplasie, bevestigd na een maximaal zuurremmende therapie, zijn verschillende opties mogelijk:
 - intensieve endoscopische opvolging met uitgebreide biopsienamete (vooral van mucosale onregelmatigheden) alle 3 maanden gezien het risico op latere ontaarding;
 - oesophagectomie, gezien het hoog risico op geassocieerde maligniteit.

Mucosale resectie van nodulaire letsels is nog experimenteel en vergt, net zoals de thermische behandeling van de Barrett met dysplasie (laser of fotodynamische therapie) met regeneratie van het epitheel, lange termijn evaluaties vooraleer ze aangeraden kan worden.

d) Behandeling

d.1. Doelstelling

Gastro-oesofagale reflux uit zich onder zeer diverse vormen: van sporadische klachten met lange tussenperioden van remissie tot continue last, van felle korte opstoten tot lange perioden van minder ernstige hinder.

Deze verscheidenheid aan klachten heeft uiteraard gevolgen voor de behandeling die telkens op maat van de patiënt dient gesneden te worden. De beste behandeling voor de patiënt kan individueel verschillend zijn en streeft naar de laagste dosis met de laagste toedieningsfrequentie van het geneesmiddel dat hem het beste helpt.

Gastro-oesofagale reflux is vaak een chronische aandoening. Na stoppen van de startbehandeling recidiveren de klachten bij 50-80% van de patiënten. Een onderhoudsbehandeling is dan vaak noodzakelijk. Aangezien echter 20-50% van de patiënten niet recidiveert, is het de moeite om precies deze patiënten te identificeren. Het is immers precies de onderhoudsbehandeling die verantwoordelijk is voor het enorme kostenplaatje van de zuurremmers.

Andere belangrijke vaststellingen:

- Er bestaat geen goed verband tussen de endoscopische vaststellingen en de symptomen.
- De psychosociale achtergrond van de patiënt speelt in deze aandoening een belangrijke rol.
- Er wordt een belangrijk placebo-effect gevonden in talrijke RCT's.

Met de **step-up** en **step-down** strategieën wordt steeds gezocht naar de meest effectieve en veilige behandeling tegen de best aanvaardbare kost. Naast heling van letsels, preventie van complicaties en controle van symptomen, moeten ook levenskwaliteit en economische verliezen door absentieisme mee in rekening genomen worden.

Slechts enkele studies hebben de voor- en nadelen van beide strategieën met elkaar vergeleken, zonder een duidelijk voordeel voor de een of de ander. Meestal zijn het farmaco-economische modellen die sterk afhankelijk zijn van lokale omstandigheden.

d.2. Step-up strategie is een stapsgewijze behandeling die start met de goedkoopste maatregelen en progressief gebruik maakt van duurdere geneesmiddelen in functie van het klinisch antwoord.

Voor wie?

De step-up strategie als empirische behandeling kan toegepast worden onder volgende voorwaarden:

- bij patiënten jonger dan 50 jaar;
- met typische refluxklachten;
- bij afwezigheid van alarmsymptomen.

Ze kan overwogen worden als empirische behandeling bij oesofagitis graad O-A-B.

Stap 1: Hygiënische - en dieetmaatregelen

Zie hierboven.

Stap 2: H₂-receptorantagonisten

Men kan zonder endoscopie starten met volle dosis H₂RA gedurende maximum 2 maanden. H₂RA verbeteren de klachten bij 50 tot 70 % van de patiënten. De behandeling is veilig met zeer weinig ongewenste effecten.

Bij uitblijven van beterschap kan na 2 weken worden overgegaan naar PPI.

Stap 3: Protonpompinhibitoren

Gestart wordt met een halve dosis gedurende 2 weken.

Indien nodig wordt de dosis vervolgens opgevoerd naar een volledige dosis.

Deze empirische therapie wordt maximaal 1 maand doorgegeven.

Indien de symptomen na 1 maand onder controle zijn, wordt de behandeling gestopt.

Bij recidief of blijvende klachten is een endoscopie aangewezen.

d.3. Step-down strategie: meteen starten met een volledige dosis van het meest werkzame geneesmiddel om vervolgens de behandeling stapsgewijs af te bouwen naar de lichtste dosis van het lichtste geneesmiddel dat nog een bevredigend antwoord biedt. Ook hier moet een volledige stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Voor wie?

De step-down strategie kan worden aangeraden bij een oesofagitis graad 0, A of B en eventueel bij een graad C en D, althans indien step-down mogelijk is.

Ze is minder aangewezen in de empirische behandeling.

Oesofagitis graad 0-A-B

Aangeraden wordt te starten met PPI in standaarddosis.

Na 4-8 weken wordt de medicatie gestopt. Tussen 20 en 50 % van de patiënten recidiveert niet. Het is de moeite deze groep te identificeren. Zij hebben geen nood aan continue behandeling.

Bij recidief wordt de behandeling hernomen in functie van de aard en de frequentie van de klachten. Verschillende strategieën staan ter beschikking:

- Standaarddosis PPI;
- Halve dosis PPI;
- PPI "on demand";
- H₂RA (voor de beoordeling van de werkzaamheid van H₂RA in de onderhoudsbehandeling ontbreken er goede literatuurstudies).

De laagst mogelijke dosering en toedieningsfrequentie kunnen individueel sterk verschillen. Wat nagestreefd wordt, is een goede symptoomcontrole. Endoscopische heling is niet nodig. Bij symptomatische verbetering kan de proefbehandeling worden voortgezet op een "on demand"-basis.

Er is geen verschil in efficiëntie tussen de verschillende PPI aangetoond.

Bij de "on demand" strategie wordt de medicatie enkel ingenomen bij klachten.

Oesofagitis graad C-D

Gezien het risico van verwikkelingen en de ernst van de reflux wordt een onderhoudsbehandeling met volle dosis PPI aangeraden.

PPI zijn voor deze pathologie efficiënter dan H₂RA.

De werkzaamheid van halve doseringen bij ernstige oesofagitis werd weinig bestudeerd. De superioriteit van een standaard- boven een halve dosis werd aangetoond voor omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol en esomeprazol.

"On demand" is niet aangewezen.

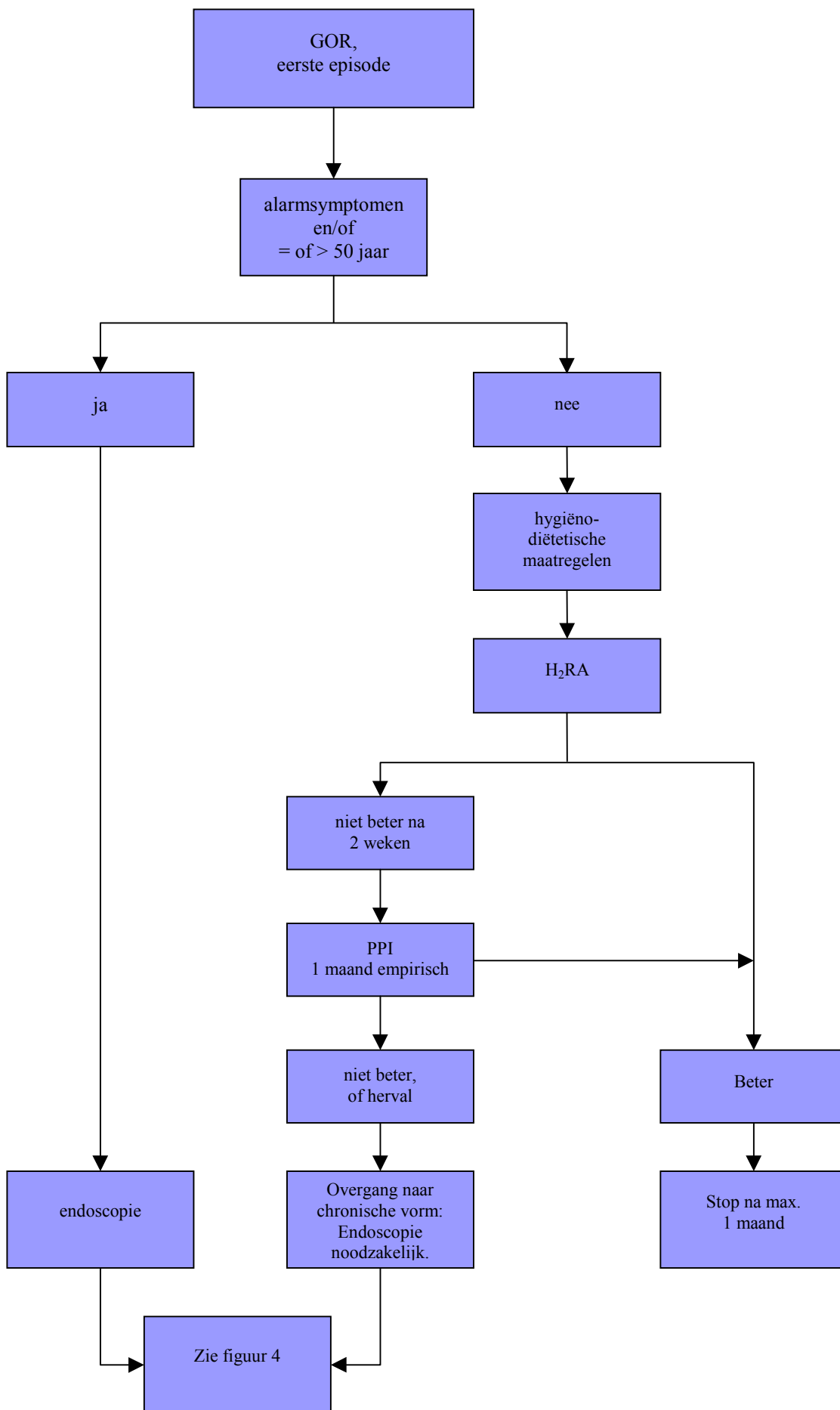
Bij persisterende letsels of symptomen kan de dosis opgedreven worden tot een dubbele dosis, al kon de superioriteit daarvan enkel voor omeprazol aangetoond worden, zij het dan nog met een lage evidentie.

PPI zijn veilig op lange termijn.

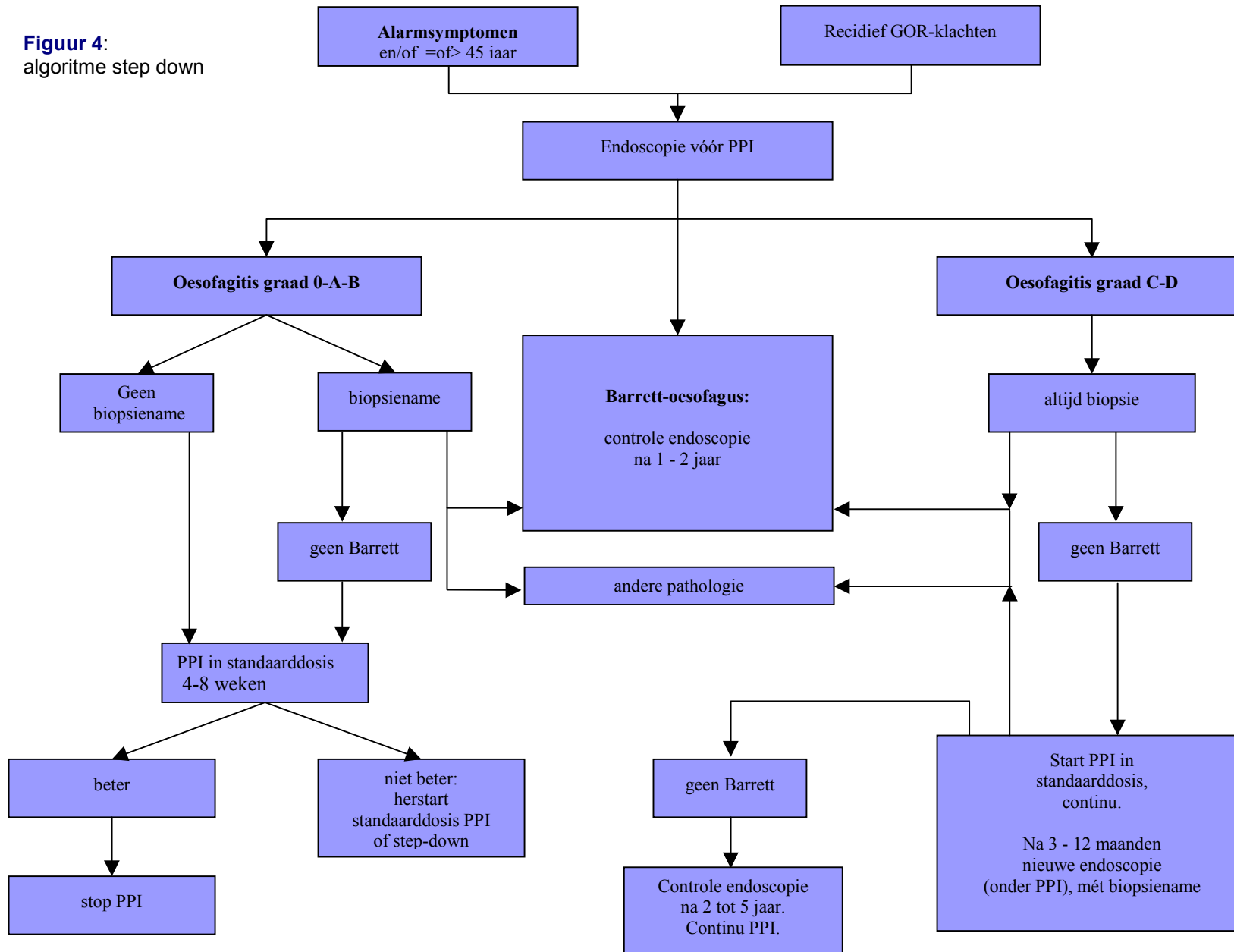
Ongewenste effecten zoals diarree, nausea, abdominale pijn en hoofdpijn komen zeer zelden voor.

Het is niet aangetoond dat een continue behandeling met zuurremmers neoplastische omvorming tot Barrettmucosa kan voorkomen. Hoge waakzaamheid blijft geboden.

Figuur 3: algoritme GOR eerste episode



Figuur 4:
algoritme step down



3.4. Chirurgische behandeling bij gastro-oesofagale reflux

a) Nissen-ingreep

De Nissen-funduplicatie is gericht op de verbetering van de afsluiting aan de onderste slokdarmsfincter. De ingreep wordt nagenoeg steeds laparoscopisch uitgevoerd.

De resultaten op korte termijn zijn zeer goed (90%) bij mensen met typische klachten van pyrosis die goed reageren op een medicamenteuze behandeling. Ze zijn veel slechter (56%) bij atypische klachten.

De resultaten op lange termijn (zowel therapeutisch als financieel) zijn minder goed gekend wegens het ontbreken van kwaliteitsvolle studies.

In 2% van de gevallen verergeren de klachten na de ingreep.

De mortaliteit is laag (0.08 tot 0.8%), maar hoger dan onder medicatie.

b) Endoscopische behandelingen

- **Ploovorming van de gastro-oesofagale verbinding (Endocinch)**

Een plooi (klep) wordt gecreëerd te hoogte van de onderste slokdarmsfincter.

- **Techniek van Stretta**

Radiofrequentie veroorzaakt fibrosevorming in de onderste slokdarmsfincter.

- **Biopolymeer ringimplantaat (Enteryx)**

Niet-afbreekbare biopolymeren worden ingespoten in de onderste slokdarmsfincter en deze verharden er tot een sponsachtige consistentie.

c) Bedenkingen

- De ervaring met de endoscopische behandelingen is zeer beperkt. Er zijn geen gegevens over de lange termijnresultaten.
- Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit voor de vergelijking met andere behandelingsstrategieën.
- Bij de techniek van Stretta wordt een hoge morbiditeit (8%) vastgesteld.
- De techniek van Stretta en het biopolymeer ringimplantaat zijn onomkeerbaar.
- De endoscopische technieken zijn alleen aanvaardbaar in het kader van gecontroleerd onderzoek en wanneer de ingrepen uitgevoerd worden in een gespecialiseerd centrum.

3.5. Maagbescherming bij het gebruik van NSAID

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID) geven vaak aanleiding tot ongewenste gastro-intestinale effecten die variëren van dyspepsieklachten over erosies, gastro-duodenale ulcera tot ulcera met complicaties zoals bloedingen en perforaties. Vooral deze complicaties vormen een ernstig gezondheidsprobleem.

Endoscopische letsels worden vastgesteld bij 15 tot 30 % van de patiënten die op regelmatige tijdstippen NSAID gebruiken. Ernstige gastro-intestinale verwickelingen zijn veel zeldzamer.

Het tijdig herkennen van ulcera met risico op complicaties wordt bemoeilijkt door de afwezigheid van een verband tussen de klachten en de objectieve afwijkingen. Slechts 40 % van de patiënten met klachten vertoont namelijk letsels, terwijl slechts 40% van de patiënten met ulcera ten gevolge van NSAID-inname hiervan klachten ondervinden.

Het risico op ernstige complicaties van ulcera na inname van NSAID is ongeveer 3 maal hoger dan in een controlegroep die geen NSAID inneemt.

Het absoluut risico op een ernstige complicatie is 1 tot 2 % per jaar. Rekening houdend met het zeer frequente gebruik van NSAID betekent dit een hoge morbiditeit en mortaliteit.

a) Risicofactoren

- **Leeftijd** is één van de belangrijkste risicofactoren. Vanaf 55 jaar stijgt het risico op ernstige complicaties ongeveer lineair. Bij personen boven de 80 jaar ligt het risico ongeveer 10 maal hoger dan bij personen van minder dan 50 jaar.
- Het risico op verwickelingen is ongeveer 4,8 maal groter na een **voorgeschiedenis** van ulcus of complicaties ervan.
- Het gelijktijdig gebruikt NSAID en **orale anticoagulantia** verhoogt het risico op een hoge gastro-intestinale bloeding met een factor 13 in vergelijking met personen die geen enkel middel gebruiken.
- De inname van hoge dosissen **corticosteroiden** geeft een licht verhoogd risico op gastro-intestinale complicaties (relatief risico = 2,1), maar bij de combinatie met NSAID loopt dit sterk op (relatief risico = 8,5).
- Alle traditionele NSAID vertonen een verhoogd risico op ongewenste gastro-intestinale effecten, maar er zijn verschillen naargelang de anti-inflammatoire eigenschappen van de molecule en de dosering. Globaal geldt: hoe hoger de dosis, hoe hoger het risico op complicaties. Ibuprofen blijkt het veiligste preparaat te zijn. Piroxicam geeft het hoogste risico. Zelfs laag-gedoseerd acetylsalicylzuur, zoals gebruikt in de cardiovasculaire profylaxe, verhoogt het risico op gastro-intestinale bloedingen. Alleen COX-2 selectieve NSAID hebben een lager risico op gastro-intestinale ulcera en hun complicaties.

- Ernstige **co-morbiditeit**, vooral cardiovasculair, verhoogt het risico van gastro-intestinale complicaties.
- De rol van **Helicobacter pylori** op het ontstaan van NSAID-ulcera is niet duidelijk.
- Helicobacter pylori in combinatie met een NSAID verhogen het risico op een bloedend ulcus met een factor 6,1 dan bij afwezigheid van beide risicofactoren.

b) Aanbevelingen bij het voorschrijven van NSAID

- Het gebruik van NSAID moet beperkt worden. Indien ze noodzakelijk zijn, moet gekozen worden voor middelen met de minste toxiciteit in de laagst mogelijke efficiënte dosis.
- Bij risicopatiënten bij wie NSAID noodzakelijk zijn, is een co-therapie met een maagbeschermend geneesmiddel sterk aanbevolen.
- Co-therapie met H₂RA in dubbele dosis reduceert het aantal duodenale ulcera met 75% en het aantal maagulcera met 50%.
- Er zijn geen gegevens over een mogelijk preventief effect van H₂RA op ulcuscomplicaties.
- Co-therapie met misoprostol reduceert het aantal maag- en duodenale ulcera met gemiddeld 75%.
- Misoprostol vermindert eveneens het aantal ulcuscomplicaties met de helft. Een nadeel van misoprostol zijn de frequente ongewenste effecten, zoals nausea, diarree en abdominale pijn.
- Co-therapie met PPI in standaarddosis is even doeltreffend als misoprostol en H₂RA in dubbele dosis voor de preventie van ulcera en ulcuscomplicaties. PPI hebben weinig of geen ongewenste effecten. Zij vormen dus de beste keuze.

c) Andere galenische vormen en antacida

Andere galenische vormen van de NSAID, zoals zetpillen, enterisch omhulde tabletten of parenterale toedieningsvormen, beschermen niet tegen ongewenste gastro-intestinale effecten.

Antacida op basis van algedraat, magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat of natriumbicarbonaat hebben geen bewezen nut in de preventie van NSAID gerelateerde ulcera.