

# **Consensusvergadering**

15 mei 2003

## **Juryrapport Volledige (lange) tekst**

# **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

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, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, 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-INAMI)

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

# **Consensusvergadering**

15 mei 2003

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

### **Juryrapport Volledige (lange) tekst**

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door Projekt Farmaka), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be) : "Zorgverleners – Geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

## **Samenstelling van de jury**

### *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

# Inleiding

## 1. Inleiding en situering

De financiële situatie van de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen dwingt ons tot kritische reflexie over het gebruik van de middelen die ter beschikking staan. Dit geldt zeker voor het gebruik van zuurremmers. Verschillende vaststellingen en overwegingen liggen aan de basis hiervan.

Refluxklachten kunnen leiden tot een aandoening die weliswaar een grote weerslag heeft op de levenskwaliteit, maar die niet levensbedreigend is. Er mag in deze omstandigheden dus van een comfortbehandeling gesproken worden.

Er is een duidelijk verschil in kost tussen de farmaceutische middelen die in de handel zijn. De H<sub>2</sub>-receptorantagonisten zijn aanzienlijk goedkoper dan de protonpompremmers (PPI).

De presentatie en ernst van refluxklachten kunnen individueel sterk verschillen.

Er is bijgevolg een grote ruimte beschikbaar voor het individueel op maat maken van de behandeling met een gevarieerd gebruik van de middelen. Het is vanuit deze achtergronden dat voorstellen zoals “*step-up*” en “*step-down*” strategieën geformuleerd worden.

De voordelen van beide strategieën moeten tegenover elkaar worden afgewogen. In een aantal studies werd getracht een balans op te maken, maar voor géén van beide strategieën kon voldoende evidentie aangevoerd worden<sup>1,2,3,4,5</sup>. Dit neemt echter niet weg dat er toch een aantal aanbevelingen geformuleerd kunnen worden.

### Alarmsymptomen

In de onderstaande teksten wordt herhaaldelijk gewezen op het belang van een goede anamnese en vooral van het tijdig herkennen van alarmsymptomen bij patiënten met klachten van de bovenste digestieve tractus. Om frequente herhalingen te vermijden, worden deze alarmsymptomen voorafgaand gegeven. Bij alarmsymptomen is bijkomend onderzoek, onder meer via endoscopie imperatief, welke ook de context is van de klachten.

**Tabel 1:** Alarmsymptomen bij dyspepsieklachten

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

Deze symptomen kunnen geïsoleerd of geassocieerd met typische of atypische symptomen van gastro-oesofagale reflux voorkomen. Ze suggereren een geassocieerde pathologie of een complicatie van gastro-oesofagale reflux.

## 2. 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 (*niveau van bewijskracht II*)<sup>6</sup>. 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 van 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.

## 3. Gebruikte afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
H <sub>2</sub> RA	H <sub>2</sub> -receptorantagonisten
HP	Helicobacter pylori
GOR	Gastro-oesofagale reflux
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
PPI	Protonpompremmer
RCT	Randomised controlled trial

## 4. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experts, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 28 mei 2002. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

## 5. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

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:** Opinions van experts gebaseerd op de klinische ervaring, beschrijvende onderzoeken of rapporten van comité's van experts.

---

<sup>a</sup> **Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé**

Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13

I.S.B.N. :2-910653-45-5

## Referenties

1. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000 ; 47 :26-9.
2. Locke GR 3<sup>rd</sup>, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999 ; 106 :642-9.
3. Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-4.
4. Talley N, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease : a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-54.
5. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003 Oxford: Update Software.
6. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.



# Vragen aan de jury

Na doornemen van het systematisch literatuuronderzoek, na het aanhoren van de uiteenzettingen van de experts en het bijwonen van het debat tussen experts onderling en met het publiek tijdens de openbare consensusconferentie op 15 mei 2003, en na deliberatie op 15 en 16 mei 2003, komt de jury unaniem tot volgende besluiten en antwoorden op de verschillende gestelde vragen:

## **VRAAG 1a : Wat is de plaats van een empirische behandeling met zuurremmers bij een klinische diagnose van dyspepsie?**

### **1. Inleiding**

Tussen 15 en 25% van de bevolking ondervindt in een periode van één jaar minstens éénmaal klachten van dyspepsie. Minder dan de helft van deze patiënten raadpleegt hiervoor een arts<sup>1</sup>. Dyspepsie is nochtans een belangrijke oorzaak van morbiditeit met een belangrijke economische weerslag op de gemeenschap<sup>2</sup>.

Een endoscopisch onderzoek is de gouden standaard bij het oppuntstellen van dyspepsieklachten. In de praktijk is het echter niet nodig en niet realiseerbaar dat elke patiënt (in het bijzonder in de eerstelijns geneeskunde) een endoscopie ondergaat. Het is aan de arts om aan de hand van anamnese en klinisch onderzoek voor elke patiënt individueel te beslissen of deze snel verwezen dient te worden voor endoscopisch onderzoek of gedurende een korte periode empirisch kan worden behandeld.

### **2. Symptomatie van 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).

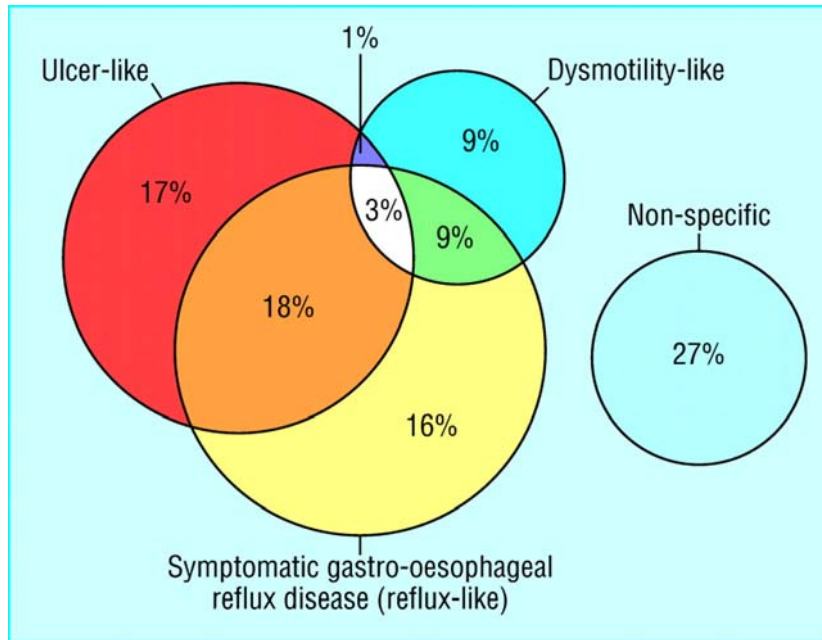
Afhankelijk van de klacht die op de voorgrond staat, kan men bij een niet onderzochte dyspepsie verschillende subgroepen onderscheiden<sup>3</sup>:

- 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 ook beperkt gebleken voor het voorspellen van een eventueel endoscopisch letsel (ulcus, oesofagitis)<sup>4,5</sup>.

**Figuur 1:** Overlapping van de subgroepen bij dyspepsie<sup>6</sup>.



Dyspepsieklachten kunnen een gevolg zijn van een onderliggende organische aandoening, zoals een ulcus of refluxoesofagitis maar vaak wordt geen organische of biochemische oorzaak voor de symptomen gevonden<sup>1</sup>. In het laatste geval wordt er van functionele dyspepsie gesproken (hiervoor verwijzen we naar vraag 1b op pagina 11).

### 3. Het belang van anamnese en klinisch onderzoek

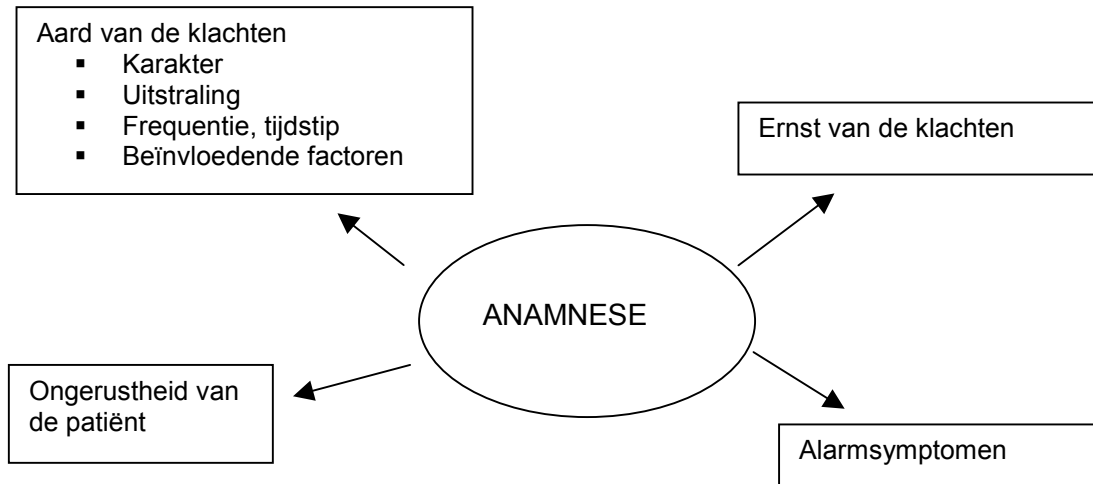
Een zorgvuldige anamnese is nodig om de kenmerken van de klacht nauwkeurig vast te stellen, in het bijzonder de aard, de frequentie en de ernst van de symptomen (figuur 2). De anamnese laat in veel gevallen toe de 30-40% patiënten te onderscheiden die lijden aan gastro-oesofagale reflux. Deze groep komt in aanmerking voor een empirische proefbehandeling (zie verder). Verder dienen psychische factoren te worden ingeschat (angst en ongerustheid over de symptomen). Deze hebben een belangrijk impact op het welbevinden van de patiënt en bepalen mee het verdere beleid.

De anamnese moet ook toelaten om alarmsymptomen te onderscheiden die een onmiddellijke oppuntstelling vereisen<sup>7</sup> (tabel 1).

**Tabel 1:** Alarmsymptomen bij dyspepsieklachten

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

**Figuur 2:** de anamnese bij dyspepsie<sup>8</sup>



## 4. Beleid bij dyspepsie

De arts heeft bij klachten van een nog niet onderzochte dyspepsie de volgende opties (algoritme, zie figuur 3):

- verwijzing voor endoscopie;
- empirische behandeling;
- “Test-and-treat” voor *Helicobacter pylori*.

### a) Endoscopie

Een endoscopisch onderzoek is de “gouden standaard” voor de oppuntstelling van dyspepsieklachten, ook al wordt er bij het uitvoeren van een endoscopie slechts in de minderheid van de gevallen een afwijking vastgesteld (tabel 2). Endoscopie laat toe met zekerheid een diagnose van ulcus of oesofagitis te stellen en een gerichte behandeling te starten. Complicaties (bloeding, stenose) kunnen worden aangetoond en behandeld. Biopsies kunnen worden genomen om Barrett-mucosa en slokdarm- of maagkanker in een vroeg stadium te ontdekken.

De diagnose met endoscopie heeft ook een gunstig effect op de levenskwaliteit van de patiënt die gerustgesteld wordt, minder medicatie zal gebruiken en minder zijn arts zal raadplegen<sup>9,10</sup>.

Nadelen van een endoscopie in een vroeg stadium zijn voornamelijk het invasief karakter van het onderzoek, de kost, de (kleine) kans op complicaties, eventuele wachttijden en de werkonbekwaamheid (een halve dag na het onderzoek).

**Tabel 2:** frequentie (in %) van endoscopisch vastgestelde afwijkingen bij dyspepsie<sup>11</sup>

Afwijking	%	95% BI
Normaal onderzoek	51	(2-71)
Combinatie maag- en duodenaal ulcus	17	(1-44)
Reflux oesofagitis	12	(0-23)
Duodenaal ulcus	10	(2.3-12.7)
Maagulcus	5.5	(1.6-8.2)
Maligniteit	1.2	(0-3.4)

## **Indicaties voor vroege endoscopie**

Bij alarmsymptomen (zie boven) is een vroegtijdige endoscopie imperatief.

De incidentie van slokdarm- en maagmaligniteiten is zeer laag bij jonge mensen, maar neemt toe vanaf de middelbare leeftijd<sup>12</sup>. Een snelle verwijzing is bijgevolg aangewezen bij patiënten ouder dan 50 jaar, in het bijzonder bij nieuwe klachten.

Bij ulcer-like klachten is een vroege endoscopie met biopsies een alternatief voor een "test-and-treat" behandeling voor *Helicobacter pylori*.

Angstige patiënten kunnen eveneens baat hebben bij een vroegtijdige endoscopie door de geruststellende zekerheid van de endoscopische diagnose.

## **b) Empirische behandeling**

Het is niet nodig en ook niet haalbaar elke patiënt met dyspepsieklachten door te verwijzen voor endoscopie. In de huisartspraktijk kunnen veel patiënten met accidentele en milde klachten worden geholpen met een empirische behandeling met zuurremmers, zonder verdere diagnostische oppuntstelling. Deze empirische behandeling moet worden gestart bij geselecteerde patiënten, zoals bv. bij jonge patiënten met milde en accidentele klachten die duidelijk op reflux wijzen. Ze moet kort van duur zijn.

Een korte behandeling vermindert het aantal endoscopieën<sup>13</sup>. Een belangrijk aantal patiënten hervalt nadien niet.

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.

Een kortdurende empirische behandeling (2-8 weken) met een PPI heeft een gunstiger effect op de symptomatologie<sup>14,15</sup> dan placebo (*niveau van bewijskracht Ia*). PPI hebben op korte termijn eveneens een gunstiger effect dan de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten<sup>13,16</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

Jonge patiënten (< 50 jaar) met duidelijke reflux-like klachten kunnen worden behandeld met een PPI of met een step-up therapie gedurende een periode van 4 weken. Bij onvolledige resolutie van de klachten of bij recidief is een endoscopie aangewezen. Endoscopie dient te gebeuren na inachtnaam van een zuurremmer-vrij interval (zie voorafgaande bemerkingen). In elk geval moet het instellen van een onderhoudsbehandeling steeds voorafgegaan worden door een volledige diagnostische oppuntstelling.

Voor details over het beleid bij reflux-like dyspepsie wordt verwezen naar vraag 3 (pagina 18).

## **c) "Test-and-treat" voor *Helicobacter pylori***

Veel patiënten met ononderzochte dyspepsie hebben een onderliggend maag- of duodenaal ulcus en kunnen genezen worden door *Helicobacter pylori*-eradicatie<sup>1</sup>. Een positieve test voor *Helicobacter pylori* maakt de waarschijnlijkheid van een ulcus beduidend groter<sup>17,18</sup>.

Bij jonge patiënten met ulcer-like klachten kan daarom een *test-and-treat* aanpak aangewezen zijn<sup>19,20</sup>. Deze bestaat uit een niet-invasieve test voor *Helicobacter pylori* (bij voorkeur een ureum-ademtest<sup>19</sup>), gevolgd door een behandeling indien positief.

Deze aanpak wordt ook aanbevolen door verschillende nationale richtlijnen voor landen (o.a. USA en UK) waar de toegang tot endoscopisch onderzoek moeilijk is of waar dit onderzoek duur is.

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<sup>21</sup>. Ze brengt echter weinig symptomatische verlichting in afwezigheid van een ulcus (minder dan 10 %).

Deze 10 % mag echter ook weer niet verwaarloosd worden.

Een alternatief voor de *test-and-treat* aanpak is de vroege endoscopie. Beide strategieën zijn evenwaardig. *Test-and-treat* zou kosteneffectiever zijn, maar wel met deze belangrijke kanttekening dat voor deze stelling alleen studies beschikbaar zijn uit landen waar de kost voor endoscopie hoog is.

De kosteneffectiviteit van dit beleid is bovendien afhankelijk van de prevalentie van *Helicobacter pylori*-infecties en ulcera in *Helicobacter pylori*-positieve patiënten. Aangezien beide prevalenties in de Westerse landen dalen, kan verwacht worden dat het economisch voordeel van de *test-and-treat* aanpak ook snel zal dalen<sup>1</sup>.

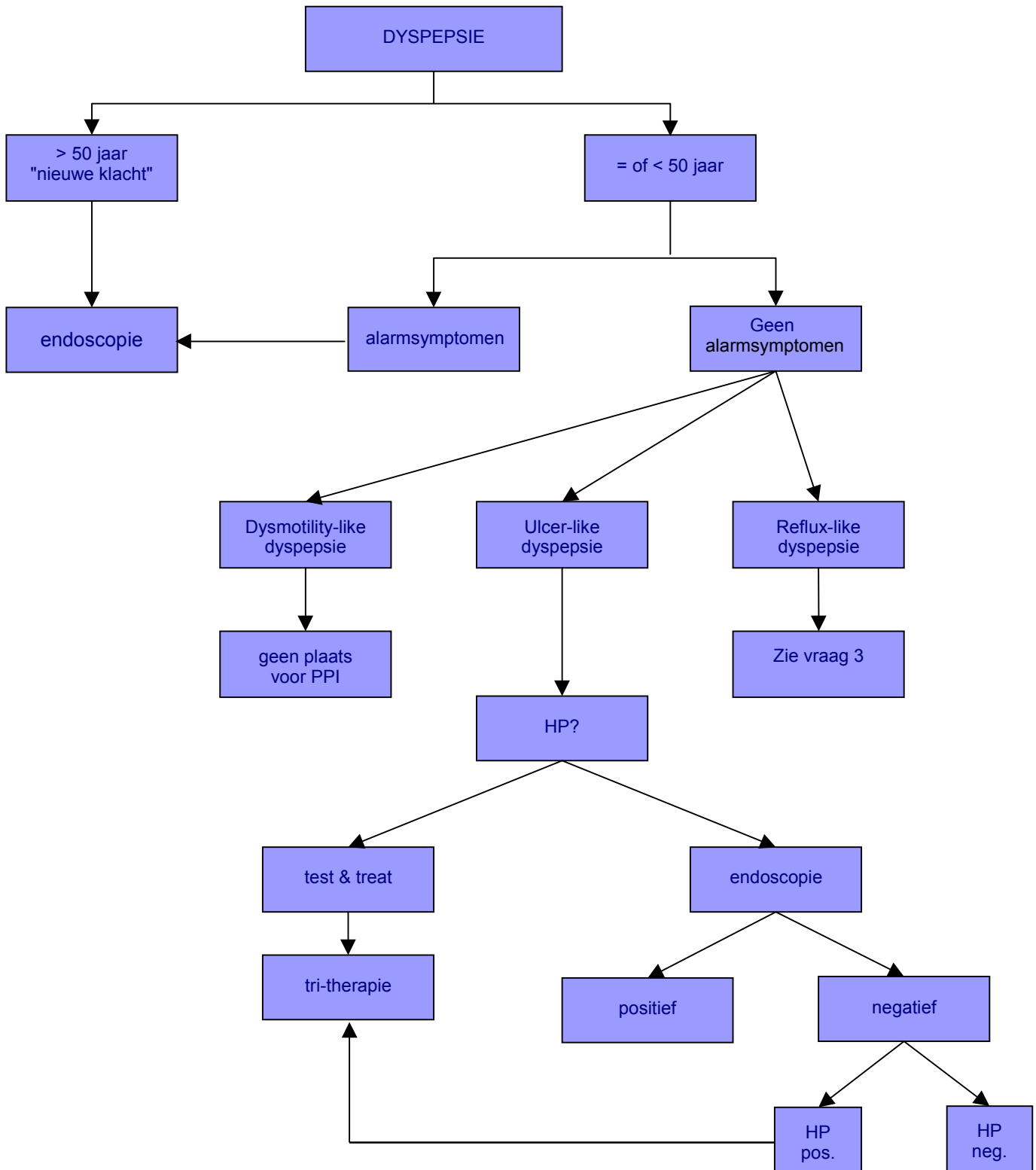
## 5. Aanbevelingen

De aanbevelingen, samengevat in tabel 3, zijn gebaseerd op evidence-based argumenten, maar ook op incidentiegegevens voor maligniteiten en op overwegingen in verband met de kost, de beschikbaarheid en de invasiviteit van endoscopie.

**Tabel 3:** aanbevelingen

- Bij **alarmsymptomen** mag geen empirische therapie worden gestart, maar moet de patiënt onmiddellijk verwezen worden voor een endoscopie.
- Patiënten **ouder dan 50 jaar** moeten sneller voor endoscopie worden doorverwezen, in het bijzonder bij recent ontstane klachten.
- Een empirische behandeling met zuurremmers is effectief bij **jonge patiënten met milde en accidentele klachten**, in het bijzonder bij reflux-like klachten (*niveau van bewijskracht la*).
- De empirische behandeling moet **kort** zijn. Ze moet na 4 weken gestopt worden. Bij onvoldoende respons of bij recidief moet een diagnostische oppuntstelling gebeuren aan de hand van een endoscopie. De endoscopie moet voorafgegaan worden door een therapievrije periode van minstens 4 weken.
- Bij een vermoeden van een **ulcus** zijn er twee gelijkwaardige opties: een endoscopie of een HP-eradicatie indien positief na een HP-test (*test-and-treat*).

**Figuur 3** : algoritme dyspepsie



## VRAAG 1b : Wat is de plaats van een behandeling met zuurremmers bij patiënten met functionele dyspepsie?

Men spreekt van functionele dyspepsie wanneer er klachten zijn van dyspepsie, maar bij endoscopie géén afwijkingen worden vastgesteld. Functionele dyspepsie is dus een **uitsluitingsdiagnose** die wordt gesteld ná endoscopie.

### 1. H2-receptorantagonisten

De plaats van H<sub>2</sub>RA bij de behandeling van functionele dyspepsie is onduidelijk, met tegenstrijdige resultaten in verschillende RCT's. Een positief effect is mogelijk maar beperkt<sup>22</sup>.

### 2. Protonpompremmers

Volgens een meta-analyse is een behandeling van 2 tot 8 weken met een PPI meer efficiënt dan een behandeling met placebo<sup>23</sup>.

De aard van de klachten is voorspellend voor het succes van de behandeling<sup>24</sup> (tabel 4). Bij ulcer-like en reflux-like functionele dyspepsie hebben een beperkt, maar klinisch relevant aantal patiënten baat bij de behandeling. Bij dysmotility-like dyspepsie is het effect niet groter dan placebo.

Een **halve** dosis is bij deze patiënten even effectief als een volledige dosis<sup>22</sup>.

Bij symptomatische verbetering kan de proefbehandeling worden voortgezet op een **“on demand”** basis, waarbij de patiënt de zuurremmers alleen inneemt wanneer hij klachten heeft. Dit is mogelijk met snelwerkende protonpompremmers.

De vraag of equivalente dosissen vergelijkbare resultaten opleveren in de klinische situatie, blijft onbeantwoord. Er zijn geen argumenten voor klinisch relevante verschillen tussen de verschillende PPI qua werkzaamheid, noch qua veiligheid<sup>25,26</sup>.

De therapeutische mogelijkheden zijn zeer divers, maar de beste therapeutische opties zijn niet duidelijk omschreven.

De werkzaamheid en de veiligheid op langere termijn zijn aangetoond.

**Tabel 4:** Percentage patiënten met volledige symptoomresolutie na 4 weken behandeling met protonpompremmers

	Omeprazol 20mg/d	Omeprazol 10mg/d	Placebo
Alle patiënten	38%	36%	28%
Ulcer-like dyspepsie	40%	35%	27%
Reflux-like dyspepsie	54%	45%	23%
Dysmotility-like dyspepsie	32%	37%	31%

### 3. Aanbevelingen

**Tabel 5:** aanbevelingen:

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bij functionele dyspepsie is een proefbehandeling met PPI te overwegen (<i>niveau van bewijskracht Ia</i>), vooral bij reflux-like en ulcer-like klachten (<i>niveau van bewijskracht II</i>).</li><li>▪ Een halve standaarddosis is even effectief als een volledige dosis bij deze patiënten (<i>niveau van bewijskracht Ia</i>).</li><li>▪ Bij symptomatische verbetering kan de proefbehandeling worden voortgezet op een “<i>on demand</i>” basis.</li><li>▪ Bij veranderingen of een verergering van de klachten dient de patiënt opnieuw geëvalueerd te worden.</li><li>▪ Bij dysmotility-like klachten is een behandeling met zuurremmers weinig zinvol.</li></ul>
--



## Referenties

1. Talley NJ, Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut* 2002;50:iv72-78
2. Talley NJ. Dyspepsia and heartburn: a clinical challenge. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1-8
3. Colin-Jones DG et al. Management of dyspepsia. Report of a working party. *Lancet* 1998;1:576-9
4. Bytzer et al. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:359-63
5. Heading RC et al. Reliability of symptom assessment in dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:779-81
6. Talley NJ, Phung N, Kalantar JS. ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion: when is it functional? *British Medical Journal* 2001; 323:1294-1297
7. Talley NJ et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48
8. Figuur naar H. Louis. Rôle de l'endoscopie dans la dyspepsie et place des inhibiteurs d'acide dans le traitement. Consensusconferentie, Brussel, 15/5/03
9. Kurata JH et al. Dyspepsia in primary care: perceived causes, reasons for improvement and satisfaction with care. *J Fam Pract* 1997;44:281-8
10. Wiklund I et al. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998;47:449-54
11. Tytgat GNJ. Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia. *Gut* 2002;50:iv13-16
12. Williams B et al. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988;2:1349-51.
13. Asante MA et al. A randomized trial of endoscopy vs no endoscopy in the management of seronegative H pylori dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-989
14. Meineche-Schmidt et al. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcerlike or refluxlike dyspepsia in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997;3:125-30
15. Rabeneck L et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterology* 2002; 97:3045-51
16. Jones RH et al. Lansoprazole 30mg daily versus ranitidine 150mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:541-6
17. Mc Coll KE et al. The Helicobacter pylori breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997;40:302-6
18. Patel P. Prospective screening of dyspeptic patients by Helicobacter serology. *Lancet* 1995; 346:1315-18
19. Malfertheiner P et al. Currents concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-200 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
20. Talley NJ et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48
21. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789
22. Bytzer P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50:iv58-62.
23. Moayeddi P et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane review). In: the Cochrane library, Issue 1, 2003.
24. Talley NJ et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1055-65.
25. Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis.
26. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-978.

## VRAAG 2 : Wat is de rol van endoscopie bij gastro-oesofagale reflux?

### 1. Epidemiologie

Gastro-oesofagale reflux is zeer frequent bij de West-Europese bevolking. De prevalentie ervan kan geschat worden aan de hand van de prevalentie van pyrosis, een symptoom met hoge specificiteit voor gastro-oesofagale reflux.

In België heeft een recente studie bij 2000 willekeurige volwassenen aangetoond dat 28% onder hen het laatste jaar last hadden van pyrosis of er voor behandeld werden<sup>1</sup>. Meer dan de helft van de symptomatische patiënten had minstens wekelijks last. Ongeveer driekwart van deze patiënten maakte vermelding van hinder in het dagelijks leven. Deze gegevens zijn vergelijkbaar met deze voor andere Europese populaties waar symptomen suggestief voor gastro-oesofagale reflux werden teruggevonden bij 10 tot 30% van de bevolking.

De aanwezigheid van pyrosis is meestal het gevolg van gastro-oesofagale reflux (*niveau van bewijskracht II*)<sup>2</sup>. De afwezigheid van dit symptoom maakt deze diagnose veel minder waarschijnlijk, maar sluit ze niet uit.

Gastro-oesofagale reflux is dikwijls een chronische aandoening. Op korte termijn recidiveren 50-80% van de patiënten na het stoppen van een startbehandeling van 4 tot 8 weken. Een onderhoudsbehandeling is dan vaak noodzakelijk. Aangezien echter 20 tot 50 % niet recidiveert is het, in functie van de behandeling, de moeite om precies deze groep te identificeren.

Op lange termijn evolueert een deel van de patiënten met symptomen van gastro-oesofagale reflux naar een chronische refluxziekte. Er bestaan echter geen goede studies om dit risico te kwantificeren. Zo'n 5 tot 30% van de mensen blijken 5 tot 10 jaar na de diagnose van gastro-oesofagale reflux geen last meer te vertonen<sup>3</sup>.

Ernstige refluxklachten houden in dat de levenskwaliteit negatief beïnvloed wordt en dat de klachten interfereren met de dagelijkse activiteiten.

### 2. Endoscopie versus andere diagnostica

De rol van endoscopie in de aanvalsbehandeling van gastro-oesofagale reflux dient naast die van andere diagnostische middelen te worden geplaatst, zoals anamnese, pH-meting en de therapeutische test met PPI.

Endoscopie heeft 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.

Endoscopie heeft echter een lage sensitiviteit (afwezigheid van oesofagitis in meer dan 50% van de gevallen van pathologische gastro-oesofagale reflux). Een endoscopie laat ook niet toe het verband te bevestigen tussen het klinische beeld en een eventuele refluxziekte (vooral niet bij de atypische presentaties van gastro-oesofagale reflux). Bovendien blijft ze relatief invasief.

De **ambulante 24-uurs pH-metrie** werd initieel beschouwd als de gouden standaard voor de diagnose van gastro-oesofagale reflux, maar ze is waarschijnlijk minder gevoelig dan men dacht. Dit onderzoek laat ook niet toe de ernst van de oesofagitis of de aanwezigheid van geassocieerde aandoeningen te voorspellen. De meting slaagt er niet altijd in het oorzakelijk verband tussen de symptomen en een gastro-oesofagale reflux te bevestigen. Bovendien is ze eveneens relatief invasief en wordt ze vaak slecht verdragen.

Een **proefbehandeling met PPI** is niet-invasief en wordt goed verdragen. Deze test laat vaak toe het oorzakelijk verband te suggereren tussen de symptomen en een gastro-oesofagale reflux en ook het klinische antwoord op een latere behandeling met PPI te voorspellen. Deze test is echter niet goed gestandaardiseerd en geeft geen informatie over de ernst van de oesofagitis of het bestaan van geassocieerde aandoeningen.

### 3. Classificatie van gastro-oesofagale reflux

De tegenwoordig meeste gebruikte classificatie voor oesofagitis is de Los Angeles Classification<sup>4</sup>.

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 plooi.
Graad C	Minstens één « mucosal break » die doorloopt over twee of meerdere mucosale plooien, 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, terwijl ernstige vormen slechts in 5 - 15 % van de gevallen vastgesteld worden.

In 10% van de patiënten met gastro-oesofagale reflux wordt Barrett-mucosa gevonden bij endoscopie.

### 4. Endoscopie bij een eerste episode van GOR

Alarmsymptomen (bloedingen onder vorm van hematemesis of melaena, ferriprive anemie, onverklaard gewichtsverlies, odynofagie (pijn bij het slikken), dysfagie, herhaaldelijk braken en epigastrische massa) zijn altijd een indicatie voor endoscopie aangezien zij een uiting kunnen zijn van een onderliggende maligniteit of complicaties (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>5</sup>.

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

- patiënten **ouder** dan 50 jaar gezien de hogere incidentie van maag- en slokdarmmaligniteiten vaak geassocieerd met atypische klachten (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>5</sup>;
- patiënten **jonger** dan 50 jaar :
  - bij onvoldoende therapeutisch antwoord op medicatie ter uitsluiting van ander pathologieën;
  - bij recidiverende klachten met evolutie naar chroniciteit ter evaluatie van de ernst van oesofagitis en begeleidende bevorderende of complicerende factoren.

Een endoscopie is **niet noodzakelijk** bij mensen **jonger** dan 50 jaar met typische klachten van reflux (pyrosis, al dan niet met regurgitatie). Bij deze groep kan een empirische behandeling gestart worden.

## 5. Endoscopie bij recidiverende GOR

Onder een recidiverende gastro-oesofagale reflux verstaat men het opnieuw optreden van pyrosis binnen de enkele weken tot maanden na het stoppen van de behandeling.

Indien nog niet verricht, is bij een evolutie naar chroniciteit een endoscopie aangewezen om:

- de diagnose van oesofagitis te bevestigen en de ernst ervan te evalueren (Een ernstige vorm van oesofagitis heeft een hogere kans op verwikkelingen en vergt aldus een meer systematische en aangehouden behandeling dan een lichtere vorm. Nochtans houdt de ernst van de subjectieve klachten vaak geen verband met de ernst van de begeleidende oesofagitis.);
- geassocieerde pathologie uit te sluiten;
- de aanwezigheid van Barrett-mucosa aan te tonen of uit te sluiten.

## 6. Therapeutisch venster

Vooraleer het eerste diagnostisch endoscopisch onderzoek uitgevoerd wordt, dient steeds een therapeutisch venster (stopzetting van medicatie) van voldoende lange duur (4 weken) te worden ingebouwd. Dit is noodzakelijk om een correcte diagnose te kunnen stellen en een juiste prognose te kunnen maken van de evolutie van de letsels (*niveau van bewijskracht II*)<sup>2</sup>.

Ook voor de detectie van een eventueel begeleidende *Helicobacter pylori*-infectie is dit therapeutisch venster aangewezen. Een periode van 2 weken volstaat in dit geval.

Voor de latere controles is het therapeutisch venster niet nodig.

## 7. Endoscopische opvolging

De aanbevolen frequentie van de controle-onderzoeken is minder goed gekend. Actueel zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over de natuurlijke evolutie van de oesofagitisletsels op middellange en lange termijn. Ze zijn bovendien ten dele tegenstrijdig<sup>6,7</sup>.

### Graad 0-A-B

Aangezien het risico op verwikkelingen laag is, zijn systematische controles vermoedelijk niet noodzakelijk<sup>8</sup>. Zonder wijzigingen in het klinisch beeld is een controle om de 5 jaar dan ook voldoende. Deze controle wordt aangeraden om zich te vergewissen van de mogelijke evolutie naar ernstige letsels.

Een vroegtijdige controle kan noodzakelijk zijn bij verandering van de symptomen en ook bij aanwezigheid van factoren die het risico op ernstige letsels verhogen (vb. leeftijd ouder dan 65 jaar, roken, alcoholgebruik)

### Graad C-D

Een endoscopische controle na 3 tot 12 maanden behandeling is aan te raden ten einde de verbetering of de heling van de letsels te bevestigen. In geval van gunstig therapeutisch resultaat en bij volgehouden behandeling is vervolgens een controle om de 3 jaar waarschijnlijk voldoende.

Bij een endoscopie dient steeds een biopsiename te gebeuren wanneer er aanwijzingen zijn voor Barrett-oesofagus of wanneer er andere letsels te zien zijn.

### Barrett-oesofagus

Een Barrett-oesofagus is een pre-neoplastische toestand en vereist een regelmatige endoscopische opvolging met biopsie<sup>9</sup>. Het risico op ontaarding wordt geschat op 0,5 - 1% per jaar. Het risico op ontaarding wordt niet verminderd door een medicamenteuze of chirurgische behandeling van de reflux<sup>10</sup>. Een blijvende endoscopische opvolging met een adequate biopsiename is bijgevolg vereist. Bij iedere controle-endoscopie dienen vier biopsies (1 in elk kwadrant) alle 2 cm 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<sup>11</sup>.

- In afwezigheid van dysplasie bij 2 opeenvolgende endoscopieën volstaat een controle endoscopie om de 3 jaar.
- In aanwezigheid van laaggradige dysplasie: endoscopie om de 6 tot 12 maanden tot het verdwijnen van de dysplasie.
- In aanwezigheid van hooggradige dysplasie, bevestigd na een maximaal zuurremmende therapie, zijn verschillende opties mogelijk :
  - oesofagectomie, gezien het hoog risico op geassocieerde maligniteit;
  - intensieve endoscopische opvolging met uitgebreide biopsienames (vooral van mucosale onregelmatigheden) alle 3 maanden gezien het risico op latere ontaarding.

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.

## Referenties

1. Louis E, Delooze D, Deprez P, et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 279-284.
2. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.
3. Trimble KC, Douglas S, Pryde HNC, et al. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastro-esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1098-1104.
4. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of oesophagitis. A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
5. Conceptrichtlijn Maagklachten - Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijnbijeenkomst, 13 maart 2002. Jaarbeurscongrescentrum, Utrecht. Organisatie: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
6. Ollyo JB, Monier PH, Fontolliet C, et al. Histoire naturelle de l'oesophagite par reflux erosive (ORE) chez l'adulte du basin lemanique. Etude de 582 observations endoscopiques (1963-1990). *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 : A9.
7. Palmer ED. The hiatus hernia-eosphagitis-esophageal stricture complex. *Am J Med* 1968; 44: 566-579.
8. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al. Three year follow-up of patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016-1019.
9. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 132: 612-620.
10. Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293.
11. Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 2002, 97 : 1888-1895.

## VRAAG 3 : Bij welke subpopulatie met reflux-klachten is de "step-up" strategie aangewezen en bij welke subpopulatie de "step-down" strategie?

### 1. Inleiding

Gastro-oesofagale reflux uit zich onder zeer diverse vormen: van sporadische klachten met lange tussenperiodes 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.

Er valt op te merken dat er een belangrijk placebo-effect wordt gevonden in talrijke RCT's en de psycho-sociale achtergrond van de patiënt speelt in deze aandoening een belangrijke rol.

Verder is ook aangetoond dat er geen goed verband bestaat tussen de endoscopische vaststellingen en de symptomen (*niveau van bewijskracht II*)<sup>1</sup>.

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.

Gastro-oesofagale reflux is vaak een chronische aandoening. Na stoppen van de startbehandeling recidiveren de klachten bij 50-80 % van de patiënten<sup>2</sup>. Een onderhoudsbehandeling is dan vaak noodzakelijk. Aangezien echter 20-50% van de patiënten niet recidiveert, is het de moeite om precies deze groep van patiënten te identificeren. Het is immers precies de onderhoudsbehandeling die verantwoordelijk is voor het enorme kostenplaatje van de zuurremmers.

Er staan slechts enkele studies ter beschikking die de voor- en nadelen van beide strategieën met elkaar vergelijken. Meestal gaat het om farmaco-economische modellen die sterk afhankelijk zijn van lokale omstandigheden, zoals de bestudeerde populatie, de levensstijl, de prijs van de medicatie, de prijs van een endoscopie en het na te streven doel.<sup>3,4,5,6</sup>

### 2. Step-up strategie

#### a) Principe<sup>7</sup>

De step-up strategie bestaat erin te starten met minder potente, maar meestal goedkopere zuurremmende medicatie (antacida, H<sub>2</sub>RA) en bij onvoldoende symptoomcontrole trapsgewijze te verhogen naar meer potente medicatie (PPI) .

#### b) Doelgroepen

De step-up strategie kan nuttig zijn in de empirische behandeling van patiënten met typische refluxklachten die jonger zijn dan 50 jaar en zolang geen alarmsymptomen aanwezig zijn (zie pagina 6). Deze strategie kan overwogen worden bij oesofagitis graad O-A-B, maar is zeker niet aangewezen bij oesofagitis graad C en D.

## c) Voorstel voor therapieverloop (figuur 4)

### c.1. Anamnese

Er dient te worden nagevraagd bij de patiënt welke maatregelen er reeds werden genomen: zoals het aanpassen van leef- en eetgewoonten, het gebruik van antacida, enz.

### c.2. Hygiënische - en dieetmaatregelen

Er zijn slechts weinig studies uitgevoerd naar het nut van aangepaste levenshygiëne en dieetmaatregelen in de aanpak van gastro-oesofagale reflux, zeker wanneer men dit aantal vergelijkt met de medicamenteuze benadering ervan. In de voorafgaande literatuurstudie werd slechts één studie weerhouden<sup>8</sup>, met een matige kwaliteitsscore.

Het lijkt nochtans toch nuttig de patiënt te responsabiliseren en te wijzen op het mogelijke belang van hygiënische - en dieetmaatregelen<sup>9,10,11</sup>:

- vermindering vetgebruik;
- vermijden van bepaalde voedingswaren zoals chocolade, munt, koffie, uien en look en van alcohol- en gashoudende dranken<sup>b</sup>;
- niet meer eten binnen 2 tot 3 uur voor het slapengaan;
- gewichtsverlies;
- rookstop;
- kleine maaltijden;
- verhogen van het hoofdeinde van het bed.

### c.3. Medicamenteuze behandeling met H2RA

Men kan empirisch (zonder diagnostische oppuntstelling met endoscopie) starten met volle dosis H<sub>2</sub>RA gedurende een beperkte periode, maximum 2 maanden. H<sub>2</sub>RA verbeteren op significante wijze de symptomatologie bij 50 tot 70 % van de patienten (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>12</sup>. Daarenboven zijn ze veilig met zeer weinig ongewenste effecten (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>13,14</sup>.

Indien geen beterschap te bespeuren valt na 2 weken, kan overgegaan worden naar PPI.

### c.4. Medicamenteuze behandeling met PPI

Bij de overstap naar PPI kan de dosis geleidelijk opgevoerd worden naargelang vereist: van een halve dosis naar een volledige dosis.

Deze empirische therapie wordt **maximaal 1 maand** doorgegeven.

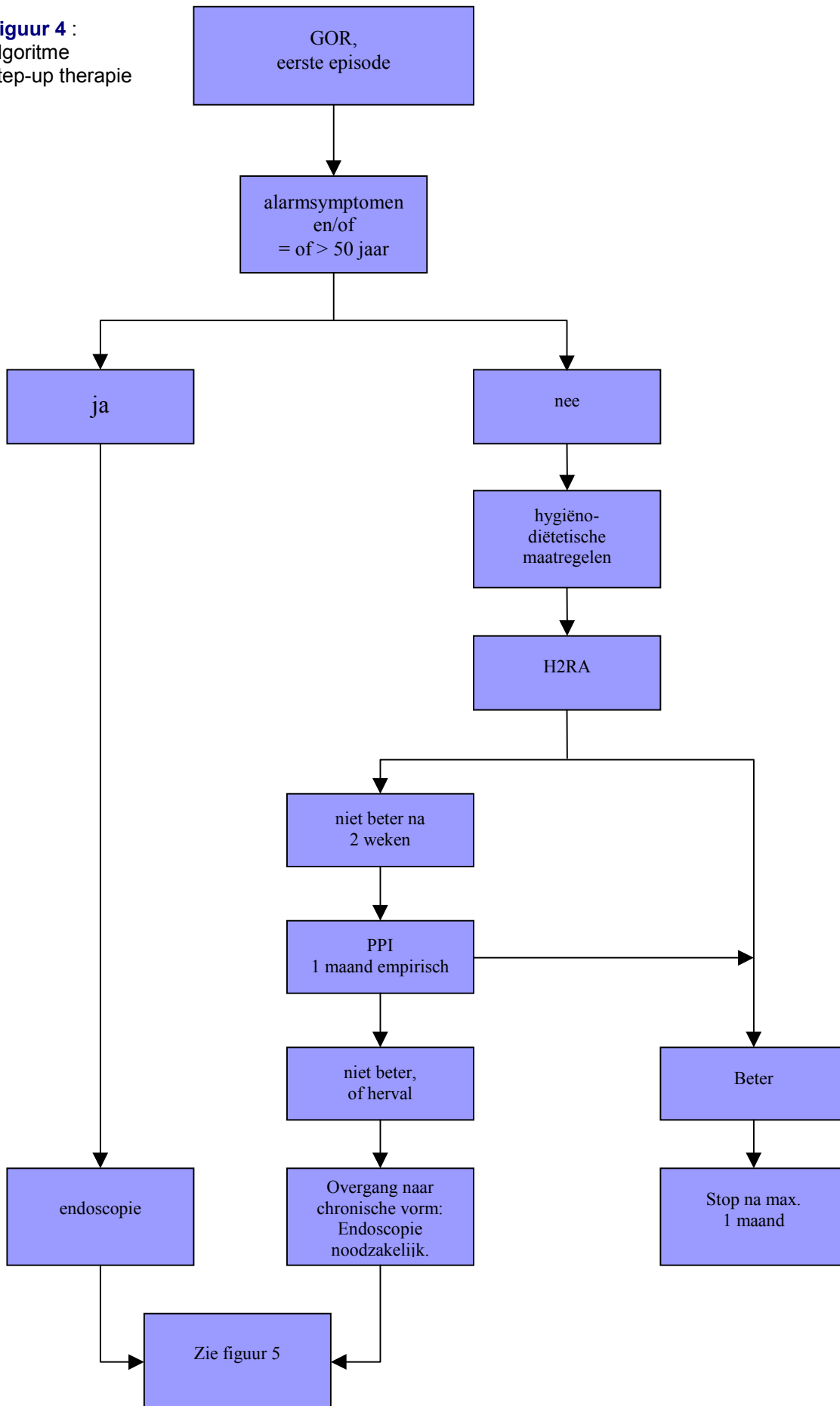
Indien de symptomen na 1 maand onder controle zijn, wordt de behandeling gestopt.

Bij recidief of blijvende klachten dringt een endoscopie zich op (na een therapeutisch venster, zie pagina 16).

---

<sup>b</sup> Vetten, koffie, munt, enz. zouden de tonus van de gastro-oesofagale sfincter verminderen.

**Figuur 4 :**  
algoritme  
step-up therapie





### 3. Step-down strategie

#### a) Principe<sup>2</sup>

Step-down strategie bestaat erin te starten met een korte termijn van maximale zuuronderdrukking (PPI volle dosis) om vervolgens over te schakelen naar een onderhoudsbehandeling met eventueel minder frequente toediening, gebruik van lagere doseringen PPI of H<sub>2</sub>RA. Ook hier moet een volledige stopzetting van de behandeling overwogen worden.

#### b) Doelgroepen

De step-down strategie kan worden aangeraden voor de behandeling van een oesofagitis graad 0, A of B. Ook voor de graad C en D wordt deze strategie aangeraden, althans indien step-down mogelijk is.

Ze is niet aangewezen in de empirische behandeling.

#### c) Voorstel voor therapieverloop (figuur 5)

##### c.1. Endoscopie

De step-down strategie kan enkel aangeraden worden na een endoscopische op puntstelling ter uitsluiting van andere pathologie zoals maligniteiten en na evaluatie van de ernst van de begeleidende oesofagitis.

Afhankelijk van de resultaten van de initiële endoscopie wordt het beleid vervolgens verder aangepast.

##### c.2.a. Oesofagitis graad 0-A-B

PPI in standaarddosis zijn efficiënter dan placebo, zowel in de behandeling van de klachten als in de genezing van de letsels (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>12</sup>.

Ook ten opzichte van H<sub>2</sub>RA blijken ze in gecontroleerde studies efficiënter te zijn (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>12</sup>, al kon een meta-analyse dit verschil niet bevestigen. Bij patiënten met refluxklachten zonder endoscopische tekenen van oesofagitis (graad 0) is het klinisch voordeel van PPI minder duidelijk aangetoond<sup>15</sup>. De interpretatie is echter moeilijk aangezien de meerderheid van deze studies ook oesofagitis graad A als endoscopisch negatief beschouwt.

Het klinisch belang van het voordeel van PPI in de endoscopische genezing van deze lichte vormen van oesofagitis (graad A-B) is niet duidelijk.

Er is geen verschil in efficiëntie tussen de PPI aangetoond.

Er zijn onvoldoende gegevens om aan te tonen dat PPI in een halve dosis even efficiënt zijn als in een standaarddosis voor de acute behandeling van refluxziekte.

Voor de behandeling van oesofagitis graad 0-A-B wordt dus aangeraden 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 om precies deze groep te identificeren aangezien zij geen nood hebben aan continue behandeling.

Bij recidief van de klachten kan de behandeling herstart worden rekening houdend met de aard en de frequentie van de klachten. In de **onderhoudsbehandeling** staan verschillende strategieën ter beschikking :

- Standaarddosis PPI;
- Halve dosis PPI;
- PPI "on demand"<sup>16,17</sup>;
- H<sub>2</sub>RA (voor de beoordeling van de werkzaamheid van H<sub>2</sub>RA in de onderhoudsbehandeling ontbreken er goede literatuurstudies).

De laagst mogelijke dosering en toedieningsfrequentie moeten individueel bepaald worden en kunnen sterk verschillen. Wat nagestreefd wordt, is een goede symptoomcontrole. Endoscopische heling is niet nodig.

De werkzaamheid van een halve dosis PPI in de onderhoudsbehandeling werd in verschillende studies aangetoond voor pantoprazol<sup>18,19</sup>, rabeprazol<sup>21,21,22,23</sup> en esomeprazol<sup>24</sup>. Voor lansoprazol en omeprazol blijkt een licht voordeel te bestaan voor de standaarddosis alhoewel de gegevens tegenstrijdig zijn<sup>25</sup>.

Vergelijkende studies tussen PPI zijn zeer schaars en tonen geen duidelijke verschillen aan<sup>21,26,27</sup>. (Zeer recent werd een licht voordeel aangetoond van esomeprazol 20 mg boven lansoprazol 15 mg, maar het klinisch belang hiervan blijft onduidelijk<sup>28</sup>).

Een alternatief is een "on demand" strategie waarbij medicatie enkel ingenomen wordt bij klachten. Zowel voor lansoprazol 30 mg als voor omeprazol 20 mg en esomeprazol 20 mg kon aldus een reductie in medicatie verbruik aangetoond worden<sup>16,17,29</sup>.

### c.2.b. Oesofagitis graad C-D

PPI in standaarddosis zijn efficiënter dan placebo en H<sub>2</sub>RA in de behandeling van ernstige oesofagitis (*niveau van bewijskracht Ia*)<sup>12</sup>.

De superioriteit van een standaard- boven een halve dosis werd aangetoond voor omeprazol, pantoprazol, lansoprazol en esomeprazol.

De superioriteit van een dubbele dosering kon enkel voor omeprazol aangetoond worden, alhoewel de evidentie laag was<sup>12</sup>.

Gezien het risico van complicaties en de ernst van de reflux wordt voorlopig bij deze patiënten een onderhoudsbehandeling met volle dosis PPI aangeraden. De werkzaamheid van halve doseringen bij ernstige oesofagitis werd weinig bestudeerd<sup>27,28</sup>. "On demand" therapie werd niet bestudeerd, maar lijkt niet aangewezen.

Patiënten met een oesofagitis graad C-D moeten regelmatig endoscopisch opgevolgd worden. Voor de frequentie en andere details van de endoscopische opvolging: zie vraag 2, pagina 14.

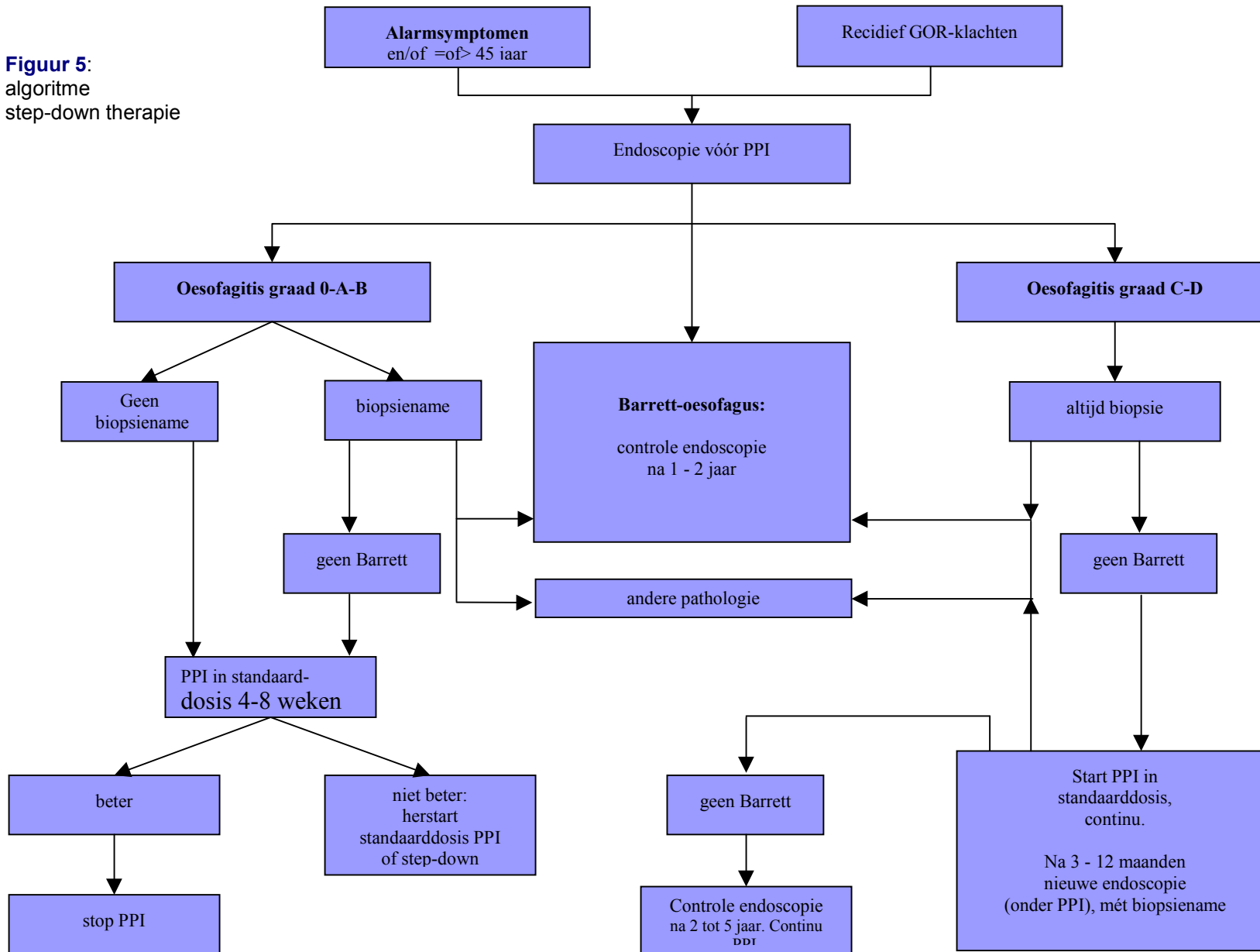
Bij persisterende letsels of symptomen kan de dosis opgedreven worden tot een dubbele dosis. Bij een gunstige evolutie wordt de standaarddosis verder doorgegeven.

Alhoewel een verband aangetoond werd tussen de ernst van de reflux en het risico op slokdarmcarcinoom, kon tot op heden niet aangetoond worden dat een chronische behandeling met zuurremmers de neoplastische omvorming kan voorkomen. Hoge waakzaamheid blijft dan ook geboden.

PPI zijn veilig ook op lange termijn.

Ongewenste effecten zoals diarree, nausea, abdominale pijn en hoofdpijn komen zelden voor (*niveau van bewijskracht II*)<sup>30</sup>.

**Figuur 5:**  
 algoritme  
 step-down therapie



## 4. Standaarddosissen PPI

Tabel 6: standaarddosissen van de diverse PPI

▪ omeprazol	20 mg
▪ lansoprazol	30 mg
▪ pantoprazol	40 mg
▪ rabeprazol	20 mg
▪ esomeprazol	40 mg

### Referenties

1. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.
2. De Looze D. De behandeling van gastro-oesophageale reflux door middel van protonpompinhibitoren. Therapeutische strategieën. Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
3. Howden CW, Henning JM, Huang B. et al. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study : comparison of four therapeutic strategies. Am J Gastroenterol 2001 ; 96 : 1704-1710
4. Inadomi J, Jamal R, Murata G et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2001; 121:1095-1100.
5. Goeree R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of long-term management strategies for heartburn. Value Health 2002 ; 5 :312-328.
6. Ofman J. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2003 ; 98 (1) : S8-S14.
7. Piessevaux H. Quels sont les avantages d'une stratégie "step up" dans le reflux gastro-oesophagien? Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
8. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, et al. Effect der kopferhöhten Bettlage in der Therapie der gastroösophagealen Reflux-krankheit. Z Gastroenterol 1996; suppl 2:93-99.
9. Pehl C, Pfeiffer A, Waizenhoefer A et al. Effect of caloric density of a meal on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:233-239.
10. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. Gut 2000 ; 47 :26-29.
11. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. Am J Med 1999 ; 106 :642-649.
12. Het doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur, volledig rapport. Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
13. Talley N, Moore M, Sprondis A, et al. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. MJA 2002; 177:423-27.
14. Maton P, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease, a prospective controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:819-26.
15. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003 Oxford: Update Software.

16. Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914.
17. Talley N, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease : a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-354.
18. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, et al. Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1481-91.
19. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:425-432.
20. Thjodleifsson B, Beker J, Dekkers C, et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:845-53.
21. Thjodleifsson B, Rindi G, fiocca R, et al. A randomised, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 or 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment pharmacol Ther* 2002; 17: 343-351.
22. Birbara C, Breiter J, Perdomo C, et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:889-97.
23. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3081-8.
24. Vakil N, Shaker R, Johnson D, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:927-35.
25. Hattlebakk J, Berstad A. Lansoprazole 15 and 30 mg in maintaining healing and symptom relief in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:365-72.
26. Mulder C, Westerveld B, Smit J, et al. A double-blind, randomised comparison of omeprazole MUPS 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:649-56.
27. Carling L, Axelsson, Forssell, et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:985-90.
28. Lauritsen K, Deviere J, Bigard M. et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis : metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (1): 24.
29. Johnson F, Moum B, Vilien M, et al. On-demand treatment in patients with oesophagitis and reflux symptoms: comparison of lansoprazole and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:642-7.
30. Martin R, Dunn N, Freemantle et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England : cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 :366-372.

## VRAAG 4 : Wat is de rol van chirurgie en endoscopische behandeling bij gastro-oesofagale reflux?

### 1. Voorafgaande opmerking

Deze onderzoeksvraag werd niet opgenomen in het systematisch literatuuronderzoek. Op diverse plaatsen is er in de voorbereidende documenten nochtans sprake van "niet-medicamenteuze maatregelen" in de behandeling van gastro-oesofagale reflux. Dit wekt de veronderstelling dat ook de chirurgische behandeling hierin betrokken wordt.

In de Engelstalige delen van de literatuurrapporten blijkt er bij de vraagstelling echter sprake te zijn van "lifestyle interventions", wat uiteraard op een andere problematiek betrekking heeft.

Het antwoord op vraag 4 is bijgevolg enkel gebaseerd op de voordracht van de expert.

Daardoor wordt niet voldaan aan de gestelde eisen, namelijk *"aanbevelingen te formuleren die voldoen aan de huidige wetenschappelijke inzichten"*.

### 2. De heelkundige behandeling van gastro-oesofagale reflux

De chirurgische behandeling van gastro-oesofagale reflux valt uiteen in 2 grote delen:

- de klassieke Nissen-ingreep;
- de meer recente endoscopische ingrepen.

#### a) Nissen-ingreep

Via de zogenaamde Nissen-ingreep tracht men de functie van de onderste slokdarmsfincter te verbeteren en een goede afsluiting te verkrijgen tussen slokdarm en maag. Op technisch vlak bestaat de ingreep uit het verkleinen van de hiatale hernia, een mobilisatie van het onderste deel van de slokdarm en het bijeenbrengen van de diafragmaspieren, het vrijmaken van de fundus die vervolgens rond de distale slokdarm (360°) gewikkeld worden en vastgezet met hechtingen.

Bij de Toupet-variant wordt de slokdarm slechts voor 180 tot 270° omwikkeld. Deze variant is aanbevolen in geval van bewegingsstoornissen die een risico kunnen inhouden van slikstoornissen na de ingreep.

Nog andere varianten kunnen aangewend worden indien de omstandigheden dit vereisen.

De Nissen-funduplicatie wordt tegenwoordig nagenoeg steeds laparoscopisch uitgevoerd en nauwelijks meer via een open ingreep om de voor de hand liggende redenen zoals minder pijn na de ingreep, een sneller herstel, korter verblijf in het ziekenhuis en een snellere werkhervatting.

#### a.1. Indicaties

De Nissen-ingreep is een mogelijke optie voor :

- jonge mensen die levenslang zuurremmers dienen in te nemen, zeker wanneer hoge dosissen noodzakelijk zijn;
- mensen die onvoldoende geholpen worden met een medicamenteuze behandeling, zoals diegenen die last blijven hebben van regurgitatie, ook al zijn de klachten van pyrosis onder medicatie goed onder controle. Concreet maakt deze groep minder uit dan 10% van de mensen met een correct gediagnosticeerde reflux;
- mensen die ongewenste effecten van zuurremmers ondervinden;
- mensen met een beperkte toegang tot geneesmiddelen, bv. omwille van financiële of andere problemen;
- gecompliceerde reflux: recidiverende stenose die telkens dilatatie behoeft.

Het is niet aangetoond dat een Nissenoperatie de ontwikkeling van Barrett-mucosa kan voorkomen. De Nissen-ingreep beschermt ook niet tegen een verdere ontwikkeling van Barrett-mucosa naar maligne onttaarding.

## **a.2. Resultaten**

De Nissen-ingreep levert op korte termijn zeer goede resultaten (90%) bij mensen met typische klachten van pyrosis die goed reageren op een medicamenteuze behandeling<sup>1</sup>. De resultaten bij mensen met atypische klachten zijn veel slechter (56%)<sup>1,2</sup>.

De resultaten op lange termijn zijn veel minder goed gekend wegens een gebrek aan kwaliteitsvolle studies.

Een deel van de patiënten dient na verloop van tijd opnieuw een bijkomende medicamenteuze behandeling te volgen. Het tijdstip waarop dit gebeurt en de gebruikte dosissen verschillen volgens de studies.

Een deel van de patiënten ondervindt ongewenste effecten, zoals slikstoornissen (frequent tijdens de post-operatieve periode, maar deze verdwijnen nadien meestal), een opgeblazen gevoel met de onmogelijkheid tot het maken van een *bevrijdende* oprisping, een te snelle verzadiging bij de maaltijden, flatus, nausea en diarree.

Bij een 2% verergeren de klachten na de ingreep. Dit kan een tweede ingreep noodzakelijk maken.

De Nissen-ingreep kent een lage mortaliteit (0.08 tot 0.8%) die evenwel hoger is dan de mortaliteit onder medicatie.

## **a.3. Vergelijking met medicamenteuze behandeling**

Er zijn geen langlopende kwaliteitsvolle studies die een betrouwbare vergelijking, Nissen versus geneesmiddelen, mogelijk maken. Dit geldt zowel voor de therapeutische resultaten als voor de financiële consequenties van beide opties. Volgens diverse voorlopige gegevens lijken deze niet ver uit elkaar te liggen, maar het is niet mogelijk hierover betrouwbare uitspraken te doen.

## **b) Endoscopische behandelingen**

Er zijn momenteel drie nieuwe endoscopische behandelingen beschikbaar.

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

Onder algemene verdoving wordt een plooi (klep) gecreëerd te hoogte van de gastro-oesofagale overgang. Er zijn diverse commerciële systemen beschikbaar. De ingreep is reversibel.

### **- Techniek van Stretta**

Het aanbrengen van schroeiplekken met een radiofrequentietechniek leidt tot fibrosevorming en een definitieve vernietiging van de zenuwstructuren van de gastro-oesofagale sfincter. De ingreep is onomkeerbaar. Deze techniek kent een relatief hoge morbiditeit (8% mineure en 0,5 tot 1% ernstig met onder andere bloedingen, septicemie en perforaties)<sup>3</sup>.

### **- Biopolymeer ringimplantaat (Enteryx)**

Een niet-afbreekbaar biopolymeer (ethyleenvinylalcohol) wordt ingespoten in de cardiale spier. Het polymeer verspreidt zich en verhardt tot een sponsachtige consistentie. De toevoeging van een radio-opake contraststof maakt visualisering onder radiografie mogelijk.

In theorie situeren deze technieken zich tussen de klassieke chirurgie (Nissen-ingreep) en het gebruik van medicatie. Voordelen van de endoscopische technieken zijn o.a. het minder invasief karakter in tegenstelling tot de klassieke chirurgische ingreep en de snelheid van de procedure.

Nadelen zijn onder meer de volgende:

- De ervaring met deze ingrepen is nog zeer beperkt. Er zijn nog geen gegevens over de lange termijnresultaten.
- Er is een flagrant gebrek aan kwaliteitsvolle studies wat een ernstige vergelijking met andere behandelingsstrategieën onmogelijk maakt.
- De techniek van Stretta en het biopolymeer ringimplantaat zijn onomkeerbaar.
- Bij de techniek van Stretta wordt een hoge morbiditeit vastgesteld.
- De ervaring van de arts is een cruciaal element in het vermijden van ongewenste gevolgen.

### **c) Besluit**

Voor de evaluatie van de rol van chirurgie bij de behandeling van gastro-oesofagale refluxziekte ontbreekt een voorafgaande literatuurstudie.

Een vergelijking, heekunde versus medicamenteuze behandeling, wordt verder bemoeilijkt doordat er geen grote kwaliteitsvolle studies beschikbaar zijn. Dit geldt zowel voor de reeds langer toegepaste Nissen-ingreep als voor de meer recente endoscopische ingrepen.

Wegens deze beperkingen worden er geen richtlijnen en aanbevelingen geformuleerd.

De toepassing van een heekundige techniek in de behandeling van gastro-oesofagale reflux dient individueel afgewogen te worden in grondig overleg met de patiënt.

Bijkomend worden enkele ernstige bemerkingen geformuleerd:

- Alle heekundige ingrepen in de behandeling van refluxpathologie gaan gepaard met een langdurig leerproces. Het verdient bijgevolg aanbeveling dat deze ingrepen slechts in een beperkt aantal gespecialiseerde centra uitgevoerd worden.
- Wegens de beperkte ervaring is de toepassing van endoscopische technieken in de behandeling van gastro-oesofagale reflux alleen aanvaardbaar in het kader van gecontroleerd onderzoek en wanneer de ingrepen uitgevoerd worden in een gespecialiseerd centrum.
- De kostprijs van een behandeling is sterk afhankelijk van de specifieke situatie en de gangbare praktijken in het land van toepassing. Een vergelijkende studie naar de financiële consequenties van de Nissen-ingreep versus de medicamenteuze behandeling zou meer duidelijkheid kunnen brengen over de consequenties van de diverse opties voor ons land.

### **Referenties**

1. Carlson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10.735 cases. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 428-439
2. Hinder RA, Branton SA, Floch NR. Surgical therapy for supraoesophageal reflux complications of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108: 178S-180S
3. Triadofilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the US open label trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 250-258



## VRAAG 5 : Wat is de rol van maagbeschermende geneesmiddelen 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, gastroduodenale ulcera tot ulcera met complicaties zoals bloedingen en perforaties. Vooral deze complicaties vormen een ernstig gezondheidsprobleem.

### 1. Omvang van het risico

Endoscopische letsels worden vastgesteld bij 15 tot 30 % van de patiënten die op regelmatige tijdstippen NSAID gebruiken. Ernstige gastro-intestinale verwikkelingen 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. Zo blijkt dat slechts ongeveer 40 % van de patiënten met abdominale klachten ten gevolge van NSAID-inname endoscopische letsels vertonen<sup>1</sup>. Anderzijds blijkt dat slechts 40% van de patiënten met ulcera ten gevolge van NSAID-inname hiervan symptomen hebben<sup>2</sup>.

Uit de literatuur blijkt het risico op ernstige complicaties van ulcera ten gevolge van inname van NSAID ongeveer 3 maal hoger te zijn dan in een controlegroep die geen NSAID inneemt<sup>3</sup>. Het absoluut risico op een ernstige complicatie is 1 tot 2 % per jaar<sup>4</sup>. Rekening houdend met het zeer frequente gebruik van NSAID betekent dit toch een hoge morbiditeit en mortaliteit.

### 2. Factoren die het risico beïnvloeden

Niet alle patiënten die NSAID innemen, hebben eenzelfde risico op ernstige ongewenste effecten. De vermelde schattingen zijn gemiddelde waarden en bepaalde groepen van patiënten hebben duidelijk meer risico op complicaties. Factoren die het risico het meeste beïnvloeden, zijn de leeftijd en een voorgeschiedenis van ulcuscomplicaties. Bijkomende risicofactoren zijn een gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en/of corticosteroïden, het gebruik van hoge doseringen of combinaties van NSAID en ernstige co-morbiditeit.

#### a) Leeftijd

Eén van de belangrijkste risicofactoren is de leeftijd<sup>5</sup>. Vanaf de leeftijd van 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<sup>6</sup>.

#### b) Voorgeschiedenis van ulcus of complicatie van ulcus

Patiënten die reeds eerder een complicatie van een ulcus hadden, lopen een groot risico<sup>6</sup>. Een meta-analyse wees op een relatief risico van 4,8 voor patiënten met een voorgeschiedenis van ongewenste gastro-intestinale effecten<sup>7</sup>.

#### c) Gebruik van anticoagulantia

Patiënten die gelijktijdig NSAID en orale anticoagulantia innemen, lopen 13 maal meer risico op een hoge gastro-intestinale bloeding dan personen die geen enkel van deze middelen gebruiken<sup>8</sup>.

#### d) Gebruik van corticosteroiden

Inname van hoge dosissen corticosteroiden geeft op zich reeds een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties (relatief risico = 2,1), maar patiënten die een combinatie van corticosteroiden en NSAID innemen lopen een veel hoger risico (relatief risico = 8,5)<sup>9</sup>.

#### e) Dosis en type NSAID

Alle traditionele NSAID vertonen een verhoogd risico op ongewenste gastro-intestinale effecten. In het algemeen blijkt ibuprofen het veiligste preparaat te zijn en piroxicam geassocieerd met het hoogste risico op ongewenste effecten<sup>6</sup>. Ook de dosering is belangrijk : hoe hoger de dosis NSAID die wordt ingenomen, hoe hoger het risico op gastro-intestinale complicaties. Deze verschillen zijn echter evenredig met de anti-inflammatoire eigenschappen van de moleculen en zijn dosering. Alhoewel er dus een duidelijk verband bestaat tussen dosis en risico, moet vermeld worden dat zelfs laag-gedoseerd acetylsalicylzuur, zoals gebruikt in de cardiovasculaire profylaxe, het risico op gastro-intestinale bloedingen verhoogt<sup>10</sup>.

Alleen COX-2 selectieve NSAID hebben een duidelijk lager risico op gastro-intestinale ulcera en hun complicaties<sup>11,12</sup>.

#### f) Co-morbiditeit

Ernstige co-morbiditeit, vooral cardiovasculair, verhoogt het risico op gastro-intestinale complicaties.

#### g) Helicobacter pylori

De rol van Helicobacter pylori bij het ontstaan van NSAID gerelateerde ulcera is niet duidelijk. Bij gelijktijdige aanwezigheid van Helicobacter pylori en gebruik van NSAID is het risico op een bloedend ulcus 6,1 maal hoger dan bij afwezigheid van beide risicofactoren<sup>13</sup>.

### 3. Preventie van NSAID geïnduceerde letsels door maagbeschermende geneesmiddelen

Om de kans op NSAID geïnduceerde letsels en de complicaties ervan te vermijden, moet in de eerste plaats het gebruik van NSAID beperkt worden. Indien NSAID toch noodzakelijk zijn, moet gekozen worden voor een NSAID met een laag risico op toxiciteit in de laagst mogelijke efficiënte dosis.

Om de ongewenste gastro-intestinale effecten van NSAID te beperken, kan de maag beschermd worden met maagbeschermende geneesmiddelen. Een andere mogelijkheid is het gebruik van COX-2 selectieve NSAID in plaats van de klassieke NSAID.

#### a) H<sub>2</sub>-receptorantagonisten

In standaarddosis, equivalent aan 300mg ranitidine, kunnen H<sub>2</sub>RA de kans op duodenale ulcera verkleinen, maar om de kans op maagulcera te reduceren is een dubbele dosis nodig<sup>14</sup>. Een dubbele dosis reduceert het aantal duodenale ulcera met 75% en het aantal maagulcera met 50%. (*niveau van bewijskracht Ia*).

Er zijn echter geen gegevens over het effect van H<sub>2</sub>RA op het voorkomen van ulcuscomplicaties.

#### b) Misoprostol

Misoprostol is een synthetisch prostaglandine-analoog. Inname van misoprostol samen met NSAID leidt tot een dosis-afhankelijke reductie van het aantal maagulcera en duodenale ulcera. Gemiddeld daalt het aantal ulcera met 75%<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

Misoprostol is het eerste product waarvan werd aangetoond dat het het aantal ulcuscomplicaties vermindert. Co-therapie met 4 x 200mcg misoprostol vermindert het aantal ulcuscomplicaties van 1,48% per jaar naar 0,72% per jaar<sup>15</sup> (*niveau van bewijskracht Ib*).

Een nadeel van misoprostol is het frequent optreden van ongewenste effecten, zoals nausea, diarree en abdominale pijn. In doseringen van 800mcg misoprostol per dag leiden deze bijwerkingen vaak tot stopzetting van de therapie<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

### c) Protonpompinhibitoren

De PPI reduceren de zuursecretie in sterkere mate dan de H<sub>2</sub>RA. In standaarddosering zijn ze even doeltreffend als misoprostol en hoge doses H<sub>2</sub>RA in de preventie van maagulcera en duodenale ulcera ten gevolge van NSAID<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

PPI in standaarddosering zijn superieur op H<sub>2</sub>RA in standaarddosering in de preventie van maagulcera en duodenale ulcera<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

Er is beperkte evidentie dat PPI in combinatie met NSAID het aantal ulcuscomplicaties kunnen verminderen (*niveau van bewijskracht II*).

PPI hebben weinig of geen ongewenste effecten<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

Een combinatie PPI en NSAID is even effectief als een COX-2 selectief NSAID in de secundaire preventie van ulcuscomplicaties<sup>16</sup>. Vergelijkende studies tussen beide strategieën in de primaire preventie ontbreken.

### d) Andere galenische vormen en antacida

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

Antacida op basis van algedraat, magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat of natriumbicarbonaat hebben geen bewezen nut in de preventie van NSAID gerelateerde ulcera (*niveau van bewijskracht III*).

## 4. Besluit

Vooreerst is het raadzaam om het gebruik van NSAID te beperken in dosis en duur. Risicogroepen moeten geïdentificeerd en extra voorzichtig behandeld worden.

Actueel bekende risicogroepen zijn patiënten :

- ouder dan 60 jaar;
- met voorgeschiedenis van ulcus of ulcuscomplicaties;
- die anticoagulantia innemen;
- die corticosteroïden innemen;
- met co-morbiditeit.

Actueel bestaat er geen evidentie voor een kosten-verantwoorde primaire preventie van gastro-intestinale toxiciteit bij patiënten zonder risicofactor.

Bij risicopatiënten bij wie NSAID noodzakelijk zijn, is een co-therapie met een maagbeschermend geneesmiddel nochtans sterk aanbevolen.

PPI in standaarddosering, misoprostol en H<sub>2</sub>RA in dubbele dosis zijn effectief bij de preventie van maagulcera en duodenale ulcera ten gevolge van de inname van NSAID gedurende meer dan 3 weken<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

PPI in standaarddosering hebben de voorkeur op misoprostol 800mcg per dag en H<sub>2</sub>RA in dubbele dosis (equivalent aan 600mg ranitidine) omwille van het gunstige bijwerkingprofiel en de betere therapietrouw<sup>14</sup> (*niveau van bewijskracht Ia*).

De kosten-baten evaluatie van dit beleid moet in de toekomst vergeleken worden met deze van het gebruik van COX-2 selectieve NSAID.

## Referenties

1. Hayllar J, Macpherson A, Bjarnason I. Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Rationale and clinical implications. *Drug Safety* 1992; 7: 86-105.
2. Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
3. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998; 93: 2037-2046.
4. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
5. Pérez-Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
6. Anonymus. More on NSAID adverse effects. *Bandolier Evidence Based Healthcare* 2000; 7 (9): 6-8. (<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/Bando079.pdf>)
7. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Ann Int Med* 1991; 115 : 787 – 796
8. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-1670.
9. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001; 3: 98-101. Review.
10. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J Gastroenterol* 2000; 95:2218-2224.
11. Silverstein F, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284 : 1247 – 1255.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1520 – 1528.
13. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease *Lancet* 2002; 359 : 14 - 22
14. Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003; 1.
15. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
16. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347:2104-2110