



RIZIV

Consensusvergadering - 31 mei 2018

Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij
niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie
(gastro-duodenaal ulcus uitgesloten)



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

Het rationeel gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) bij gastro-oesofageale aandoeningen (met uitzondering van gastroduodenale ulcera)

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:
syntheserapport

Consensusvergadering

31 mei 2018

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door BCFI en werd opgevolgd door een leescomité.

Onderzoekers

Hoofdonderzoeker:

Natasja Mortier MD, *BCFI*

Mede-onderzoekers:

Abdelbari Baitar MSc. , *BCFI*

Bérengère Couneson *PharmD, BCFI*

Leescomité

Alain Van Meerhaeghe MD, PHD, Prof (Umons)

Louis Ferrant MD (UA)

Gilles Henrard MD (Ulg)

Michel Vanhaeverbeek MD, Em. Prof (ULB)

Tim Vanuytsel MD, PHD, Prof (KUL)

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *BCFI*

Vertaling

BCFI

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	3
1 AFKORTINGEN	6
2 METHODOLOGIE	7
2.1 INTRODUCTIE	7
2.2 JURYVRAGEN	7
2.3 OPDRACHT VAN DE LITERATUURGROEP	9
2.3.1 <i>Populaties</i>	9
2.3.2 <i>Interventies</i>	9
2.3.3 <i>Eindpunten</i>	10
2.3.4 <i>Specifieke onderzoeksvragen</i>	10
2.3.4.1 Ongewenste effecten	10
2.3.4.2 Geneesmiddeleninteracties	10
2.3.4.3 Maagbescherming met PPI's	10
2.3.4.4 Deprescribing	11
2.3.5 <i>Studietypes</i>	11
2.3.6 <i>Richtlijnen</i>	12
2.4 ZOEKSTRATEGIE	13
2.4.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i>	13
2.4.2 <i>Brondocumenten</i>	13
2.4.3 <i>Details zoekstrategie</i>	15
2.5 SELECTIEPROCEDURE	15
2.6 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE	15
2.7 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	19
3 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	20
3.1 ALGEMENE OPMERKINGEN	20
3.1.1 <i>Definities</i>	20
3.1.2 <i>Dyspepsie</i>	20
3.1.3 <i>Reflux, GORZ en oesofagitis</i>	20
3.1.4 <i>Populatie</i>	21
3.1.5 <i>Vergelijkingen</i>	21
3.1.6 <i>Eindpunten</i>	22
3.1.7 <i>Studiekwaliteit en methodologische problemen</i>	22
3.2 OPMERKINGEN BIJ SPECIFIEKE HOOFDSTUKKEN	22
3.2.1 <i>Richtlijnen</i>	22
3.2.2 <i>Dyspepsie</i>	23
3.2.3 <i>Reflux</i>	23
3.2.4 <i>Oesofagitis</i>	23
3.2.5 <i>Barrett-oesofagus</i>	23
3.2.6 <i>Deprescribing</i>	23
3.2.7 <i>Maagbescherming</i>	23
3.2.8 <i>Ongewenste effecten</i>	24
3.3 ENKELE METHODOLOGISCHE KWESTIES TOEGELICHT	25
3.3.1 <i>Statistisch significant versus klinisch relevant</i>	25

3.3.2	Meta-analyses	25
4	RICHTLIJNEN. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.	26
4.1	GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	26
4.2	AANBEVELINGEN UIT DE RICHTLIJNEN	27
4.3	INTERVENTIES VOOR DYSPEPSIE.....	27
4.4	INTERVENTIES VOOR GORZ	28
4.5	INTERVENTIES VOOR OESOFAGITIS	30
4.6	INTERVENTIES VOOR BARRETT-OESOFAGUS.....	31
4.7	MAAGBESCHERMING.....	31
4.8	DEPRESCRIBING VAN PPI'S	32
4.9	AANBEVELINGEN OVER ONGEWENSTE EFFECTEN	32
5	DYSPEPSIE. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES	34
5.1	PPI VS PLACEBO	34
5.2	PPI VS LEVENSTIJL	35
5.3	PPI VS ANTACIDA.....	35
5.4	PPI VS H2-ANTIHISTAMINICA.....	35
5.5	PPI VS PROKINETICA.....	36
5.6	PPI STEP-UP VS STEP-DOWN-BEHANDELING	37
6	GORZ. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.....	39
6.1	PPI'S VS PLACEBO	39
6.2	PPI'S VS LEVENSTIJL.....	40
6.3	PPI'S VS ANTACIDA	40
6.4	PPI'S VS H2-ANTIHISTAMINICA	41
6.5	PPI'S VS PROKINETICA	42
6.6	PPI'S VS CHIRURGIE	43
6.6.1	<i>laparoscopische fundoplicatie-chirurgie vs PPI's.....</i>	<i>43</i>
6.7	PPI'S VS ENDOSCOPISCHE PROCEDURES.....	45
6.7.1	<i>Transoral incisionless fundoplicatie vs PPI's.....</i>	<i>45</i>
6.7.2	<i>Stretta procedure vs PPI's.....</i>	<i>46</i>
6.8	CONTINU PPI'S VS ON-DEMAND ("ZO NODIG") PPI'S	47
6.9	PPI'S VS PPI'S	49
6.9.1	<i>Pantoprazol vs esomeprazol.....</i>	<i>49</i>
6.9.2	<i>Rabeprazol vs esomeprazol.....</i>	<i>52</i>
6.9.3	<i>Lansoprazol vs esomeprazol.....</i>	<i>54</i>
6.9.4	<i>Esomeprazol vs omeprazol.....</i>	<i>55</i>
7	REFLUXOESOFAGITIS. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.....	57
7.1	PPI'S VS PLACEBO	57
7.1.1	<i>pantoprazol vs placebo</i>	<i>57</i>
7.1.2	<i>lansoprazol vs placebo</i>	<i>58</i>
7.2	PPI'S VS LEVENSTIJL.....	58
7.3	PPI'S VS ANTACIDA	58
7.4	PPI'S VS H2-ANTIHISTAMINICA	59
7.4.1	<i>Lansoprazol vs ranitidine.....</i>	<i>59</i>
7.4.2	<i>Pantoprazol vs ranitidine.....</i>	<i>59</i>
7.5	PPI'S VS PPI'S	61
7.5.1	<i>Esomeprazol vs lansoprazol</i>	<i>61</i>

7.5.2	<i>Rabeprazol vs esomeprazol</i>	63
7.5.3	<i>Omeprazolvs pantoprazol</i>	64
7.5.4	<i>Pantoprazol vs esomeprazol</i>	64
7.5.5	<i>Esomeprazole vs omeprazole</i>	67
7.5.6	<i>Lansoprazol vs omeprazol</i>	69
7.5.7	<i>Rabeprazol vs omeprazol</i>	70
8	BARRETT- OESOFAGUS. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES	72
8.1	PPI'S VS PLACEBO	72
8.2	PPI'S VS LEVENSTIJL.....	72
8.3	PPI'S VS ANTACIDA	72
8.4	PPI'S VS H2-ANTIHISTAMINICA	72
8.5	ENDOSCOPISCHE BEHANDELING VS PPI'S.....	73
8.6	PPI'S VS CHIRURGIE	73
8.7	PPI VS PPI	75
9	DEPRESCRIBING. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.	76
9.1	ON-DEMAND PPI-GEbruik VS VOORTZETTING VAN PPI-GEbruik.....	76
9.2	ABRUPT STOP VAN PPI'S VS VOORTZETTING VAN PPI-GEbruik	77
10	MAAGBESCHERMING. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.	79
10.1	NIET-SELECTIEVE NSAID'S (INCLUSIEF ASPIRINE) VS NIET-SELECTIVE NSAID'S (INCLUSIEF ASPIRINE) + PPI'S	79
10.2	SELECTIEVE COX2-INHIBITOREN + PPI 'S VS SELECTIEVE COX2-INHIBITOREN	80
10.3	ASPIRINE + PPI VS ASPIRINE.....	81
10.4	PPI'S VS GEEN PPI'S VOOR DE PREVENTIE VAN GASTRO-INTESTINALE BLOEDINGEN BIJ PATIËNTEN OP CLOPIDOGREL	83
11	ZELDZAME ONGEWENSTE EFFECTEN. SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.	84
11.1	CARDIOVASCULAIRE ONGEWENSTE EFFECTEN	84
11.1.1	<i>PPI vs geen PPI</i>	84
11.1.2	<i>Acetylsalicylzuur + PPI vs acetylsalicylzuur</i>	85
11.1.3	<i>Clopidogrel/Dubbele anti-aggregatie & PPI vs clopidogrel/Dubbele anti-aggregatie</i>	86
11.2	DEMENTIE.....	90
11.3	COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIE	91
11.4	RENALE ONGEWENSTE EFFECTEN	92
11.5	GASTRO-INTESTINALE INFECTIES	93
11.5.1	<i>Clostridium difficile infecties</i>	93
11.5.2	<i>Andere gastro-intestinale infecties</i>	93
11.6	MAAGKANKER	95
11.7	FRACTUREN	96
12	INTERACTIES	97
12.1	VERANDERINGEN IN INTESTINALE ABSORPTIE	97
12.2	EFFECTEN VAN PPI'S OP METABOLISATIE EN EXCRETIE	97
13	REFERENTIES	99

1 Afkortingen

AR	Absolute risk
ARD	Absolute risk difference
ARR	Absolute risk reduction
ASA	Acetylsalicylic acid
AKI	Acute kidney injury
AIN	Acute interstitial nephritis
CKD	Chronic kidney disease
AE	Adverse events
BE	Barrett's oesophagus
CV	Cardiovascular
ESRD	End-stage renal disease
CI	Confidence interval
CO	Cross-over
DB	Double blind
ENRD	Endoscopy-negative reflux disease
OTC	Over the counter
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FD	Functional dyspepsia
GORD, GERD	Gastro-(o)esophageal reflux disease
GORZ	Gastro-oesofageale refluxziekte
GI	Gastro-intestinal
H2RA	H2 receptor antagonist
HR	Hazard ratio
ITT	Intention to treat analysis
LS MD	Least-squares mean difference
MD	Mean difference
MA	Meta-analysis
MCID	Minimal clinically important difference
mITT	Modified intention to treat
NT	No statistical test
NERD	Non-erosive reflux disease
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NA	Not applicable
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
n	Number of patients
N	Number of studies
OR	Odds ratio
OL	Open label
QoL	Quality of life
PG	Parallel group
PO	Primary outcome
PPI	Proton pump inhibitor
RCT	Randomized controlled trial
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
RR	Relative risk
SB	Single blind
SMD	Standardized mean difference
SS	Statistically significant
TIF	Transoral incisionless fundoplication

Tabel 1

2 Methodologie

2.1 Introductie

Dit systematisch literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering over “**Het rationeel gebruik van protonpompinhibitoren (PPI’s) bij gastro-oesofageale aandoeningen (met uitzondering van gastroduodenale ulcera).**”, die op 31 mei 2018 zal plaatsvinden.

2.2 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

1. Bij een volwassene met dyspepsie **zonder** klinisch typische reflux, wat is de risico-batenbalans van een behandeling met PPI’s (potentieel klinisch voordeel) ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of levensstijlmaatregelen ?
2. Bij een volwassene met dyspepsie **met** klinisch typische reflux (zuurbranden en/of regurgitatie), wat is de risico-batenbalans van een behandeling met PPI’s (potentieel klinisch voordeel) ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of levensstijlmaatregelen ?
3. Bij een volwassene met dyspepsie **met** klinisch typische reflux en **gedocumenteerde** (en gestadige) **oesofagitis**, wat is de risico-batenbalans van een behandeling met PPI’s (potentieel klinisch voordeel) ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida) en/of levensstijlmaatregelen ?
4. Bij Barret-oesofagus, wat is de risico-batenbalans van een behandeling met PPI’s (potentieel klinisch voordeel) ten opzichte van geen medicamenteuze behandeling, andere medicamenteuze behandelingen (H2-antihistaminica, antacida), endoscopische of heelkundige behandelingen, en/of levensstijlmaatregelen, in functie van endoscopische/histologische kenmerken ?
5. Van welke van de ongewenste effecten die bij de verschillende PPI's zijn vastgesteld, is men zeker of onzeker? Wat is hun frequentie? Zijn er groepen met een hoger risico?
Opmerking: een expert licht de mogelijke relatie tussen het werkingsmechanisme van PPI's en waargenomen ongewenste effecten toe.
6. Wat zijn klinisch significante medicamenteuze interacties met de verschillende PPI's? (clopidogrel, aspirine, enz.).
7. Moet men een PPI voorschrijven bij het nemen van NSAID's (inclusief aspirine):
 - op een systematische manier (voor elk type patiënt) ;
 - volgens de kenmerken van de patiënt ;
 - voor elke duur en/of dosis van inname (acuut, intermitterend, chronisch)?
8. Hoe kunnen PPI’s verminderd en gestopt worden (deprescribing)?
9. Zijn er klinisch relevante verschillen tussen verschillende protonpompinhibitoren aan een (te speciëren) equivalente dosis ?

Tabel 2

Voor de juryleden: De antwoorden op deze vragen zijn te vinden in de volgende hoofdstukken van dit document:

Vraag	Hoofdstuk
Vraag 1	hoofdstuk 5 (voor details: hoofdstuk 14 in <i>full English document</i>)
Vraag 2	hoofdstuk 6 (voor details: hoofdstuk 15 in <i>full English document</i>)
Vraag 3	hoofdstuk 6 en 7 (for details: hoofdstuk 15 en 16 <i>full English document</i>)
Vraag 4	hoofdstuk 8 (voor details: hoofdstuk 17 in <i>full English document</i>)
Vraag 5	hoofdstuk 11 (voor details: hoofdstuk 20 in <i>full English document</i>)
Vraag 6	hoofdstuk 12
Vraag 7	hoofdstuk 10 (voor details: hoofdstuk 19 in <i>full English document</i>)
Vraag 8	hoofdstuk 9 (voor details: hoofdstuk 18 in <i>full English document</i>)
Vraag 9	hoofdstuk 6, 7, en 10 (voor details: hoofdstuk 15, 16 en 19 in <i>full English document</i>)

Tabel 3

2.3 Opdracht van de literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

2.3.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- Volwassen patiënten met
 - dyspepsie, met of zonder typische refluxsymptomen (functionele dyspepsie en niet-onderzochte dyspepsie)
 - refluxsymptomen (inclusief GORZ en niet-onderzochte refluxsymptomen)
 - gedocumenteerde oesofagitis
 - Barrett-oesofagus

Kinderen en zwangere vrouwen worden geëxcludeerd.

2.3.2 Interventies

De volgende in België beschikbare geneesmiddelen worden bestudeerd:

Protonpompinhibitoren (PPI's)
Esomeprazol
Lansoprazol
Omeprazol
Pantoprazol
Rabeprazol

Tabel 4: In België beschikbare PPI's

Ze zullen, waar toepasselijk, worden vergeleken met:

- Placebo
- Veranderingen in levensstijl
- Antacida
- H2-antihistaminica
- Prokinetica
- Endoscopische behandeling
- Heelkunde

H2-antihistaminica	Prokinetica
Cimetidine	Alizapride
Ranitidine	Domperidon
	Metoclopramide

Tabel 5: In België beschikbare H2-antihistaminica en prokinetica

2.3.3 Eindpunten

De volgende eindpunten worden gerapporteerd:

Werkzaamheid
Gevalideerde symptoomscores Kwaliteit van leven (QoL) Gastrische pH Endoscopische genezing (voor oesofagitis en Barrett) Histologische evolutie (voor Barrett)
Veiligheid
Totale ongewenste effecten Geselecteerde ongewenste effecten (zie hoofdstuk 11)

Tabel 6

2.3.4 Specifieke onderzoeksvragen

Op verzoek van het organiserend comité concentreert het literatuuroverzicht zich ook op de volgende onderzoeksvragen.

2.3.4.1 *Ongewenste effecten*

Informatie van RCT's, meta-analyses van RCT's en observationele studies, en grote observationele (cohort-)studies.

De volgende ongewenste effecten worden geëvalueerd:

- Cardiovasculaire events
- Gastro-intestinale infecties (Clostridium-, Campylobacter- en Salmonella-infecties)
- *Community-acquired* pneumonie
- Fracturen
- Acute en chronische nieraandoeningen
- Dementie
- Maagkanker

2.3.4.2 *Geneesmiddeleninteracties*

Informatie uit richtlijnen, BCFI, en La Revue Prescire "Guide des interactions".

Onderwerp:

- Klinisch relevante interacties met PPI's
- Specifieke focus op werkzaamheid van clopidogrel en/of acetylsalicylzuur in combinatie met een PPI.

2.3.4.3 *Maagbescherming met PPI's*

Informatie uit richtlijnen en RCT's.

Onderwerp:

- Is maagbescherming nodig bij het voorschrijven van een NSAID (waaronder COXIBs en ASA in een hoge dosis)?
- Is maagbescherming nodig bij het voorschrijven van clopidogrel en/of ASA in een lage dosis?

Eindpunten: maagbloeding, maagcomplicaties

2.3.4.4 *Deprescribing*

Informatie uit richtlijnen en RCT's.

Onderwerp:

Hoe een PPI te af te bouwen of te stoppen? (*deprescribing*)

Eindpunten: % van deelnemers die met succes het gebruik van een PPI kunnen stoppen of verminderen, maagcomplicaties.

2.3.5 Studietypes

Wij onderzoeken meta-analyses (MA's), systematische reviews (SR's), RCT's en observationele (cohort)studies.

Om in ons literatuuroverzicht te worden geïncludeerd, moeten de geselecteerde studies aan bepaalde criteria voldoen.

Meta-analyses en systematische reviews

- Onderzoeksvraag komt overeen met een onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie
- Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
- Systematische rapportering van resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies (of observationele studies voor sommige onderzoeksvragen)
- Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenstemmen met onze geselecteerde eindpunten)
- Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerk meta-analyses)

RCT's

- Blindering: niet-geblindeerde (open-label) studies zullen niet worden geïncludeerd.
- Duur: Minimumduur van 1 maand
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studie-arm. Voor studies met meerdere armen zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III-trials (geen fase II-trials)
- Post-hoc subgroep analyses zijn geëxcludeerd, behalve wanneer verschillende PPI's met elkaar worden vergeleken.

Observationele (cohort)studies

- Prospectieve of retrospectieve **cohort**studies
- Minimale follow-up van 1000 personenjaren

Andere bronnen voor veiligheid, dosering en interacties:

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), *Folia Pharmacotheapeutica*
- Richtlijnen
- La Revue Prescrire: *Guide des interactions*

Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels
- Ongepubliceerde studies

2.3.6 Richtlijnen

Richtlijnen werden geselecteerd en goedgekeurd in samenspraak met het organiserend comité op basis van relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria.

- Publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2013 komen in aanmerking.
- Kwaliteitsbeoordeling: enkel richtlijnen die *Levels of evidence / Recommendation* (niveaus van evidentie en sterkte van de aanbeveling) geven, worden in aanmerking genomen.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische search en bespreking van de literatuur.

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of Development" van de Agree II-score. Meer informatie hierover kan op <http://www.agreetrust.org/> worden gevonden.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II-score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel 7: Items beoordeeld door het domein "Rigour of development" in de Agree II-score.

Domeinscores worden berekend door de scores op elk individueel item in een domein op te tellen en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven, zoals ze beoordeeld worden door de literatuurgroep.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn door andere stakeholders (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen... of vertegenwoordigers van de patiënten), en of deze richtlijnen ook bestemd zijn voor deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

2.4 Zoekstrategie

2.4.1 Principes van de systematische zoekstrategie

Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) die een antwoord bieden op sommige of al onze onderzoeksvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is in de Medline (PubMed) elektronische database systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en systematische reviews (en soms observationele studies) die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews, **tot 1 januari 2018**.

Richtlijnen zijn opgezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

2.4.2 Brondocumenten

Bruikbare brondocumenten voor de onderwerpen **GORZ** en **oesofagitis** werden niet in onze eerste zoektocht gevonden. Om die reden zochten we zonder startdatum. Omwille van een grote overlap in de zoekresultaten voor deze onderwerpen met de resultaten voor **dyspepsie** en **Barrett-oesofagus**, werden alle vier de onderwerpen in deze zoekstring geïncorporeerd (zie appendix 1 van het volledige document voor details van de zoekstrategie).

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocument en uitgangspunt om relevante publicaties te vinden:

Voor deprescribing

Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017;3: Cd011969.

Voor maagbescherming

Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. International journal of clinical practice 2015;69: 1088-111.

Voor ongewenste effecten: Dementie

Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. Journal of gastroenterology and hepatology 2017;32: 1426-35.

Voor ongewenste effecten: Fracturen

Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2016;27: 339-47.

Voor ongewenste effecten: Community-acquired pneumonie

Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PloS one 2015;10: e0128004.

Voor ongewenste effecten: Clostridium-infectie

Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. World journal of gastroenterology 2017;23: 6500-15.

Voor ongewenste effecten: Campylobacter- en Salmonella-infectie

Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Alimentary pharmacology & therapeutics 2011;34: 1269-81.

Voor ongewenste effecten: Nieraandoeningen

Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkason K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2017.

Voor ongewenste effecten: Maagkanker

Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2016;14: 1706-19.e5.

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekstring ontwikkeld om Medline via Pubmed te doorzoeken vanaf de zoekdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 januari 2018. Indien geen brondocument werd gevonden, werd een search zonder startdatum in Medline uitgevoerd.

2.4.3 Details zoekstrategie

Alle details van de zoekstrategieën zijn in Appendix 1 van het volledige (Engelstalige) document beschreven.

2.5 Selectieprocedure

De selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven om een beslissing te nemen, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 2.3 met de relevante populaties, interventies, eindpunten en studiecriteria.

De lijst van geëxcludeerde studies na lectuur van de volledige tekst kan u in Appendix 2 van het *Full document* (Engels) vinden.

2.6 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Om de kwaliteit van de beschikbare evidentie te beoordelen, werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak beschouwd als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidentie.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidentie wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE-systeem beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tabel 8: Items die beoordeeld worden in het GRADE-systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item 'publication bias' niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design (studiedesign)

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als 'high quality of evidence' (4 punten). Observationele studies starten als 'low quality of evidence' (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als 'hoog risico op bias' worden beoordeeld.

Study quality (studiekwiteit)

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer...)?
- **Afscherming van de toewijzing (allocation concealment):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing...) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen...)?

- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blindingmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo...) of niet (vergelijking van tablet versus injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency (consistentie)

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable, niet toepasbaar).

Deze "consistency" is beoordeeld door de literatuurgroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd. Bijvoorbeeld, indien een statistisch significant resultaat werd vastgesteld in 3 studies, en niet in 2 andere studies, maar met een niet-significant resultaat die in dezelfde richting wijst als de andere studies, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Klinische relevantie: indien 3 studies een niet-significant resultaat vinden, terwijl een vierde studie wel een statistisch significant resultaat vindt dat niet klinisch relevant is, werden deze resultaten als consistent beoordeeld.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directness (directheid)

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens van een studie naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controlegroep of de

bestudeerde eindpunten niet relevant zijn, kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen worden gemaakt, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision (onnauwkeurigheid)

Een punt wordt afgetrokken voor "imprecision" of onnauwkeurigheid als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van merkbaar nadeel als het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR = 95% BI $\leq 0,5$ tot $\geq 1,5$).

Bijkomende overwegingen voor observationele studies

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risico op bias in één van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere biasrisico's ons vertrouwen in het geschatte effect doen toenemen.

Toepassen van GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bv. 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledige rapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- De evidentietabellen (in het Engels) van de systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem (in het Engels)

Het syntheserapport bevat per onderzoeksvraag:

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- Korte samenvatting in tabel- en tekstvorm van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE-systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de literatuurgroep.

3 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

3.1 Algemene opmerkingen

3.1.1 Definities

De eerste twee vragen aan de jury maken een onderscheid tussen dyspepsie zonder typische reflux-symptomen en dyspepsie met typische reflux-symptomen zoals brandend maagzuur en regurgitatie.

In studies, en ook in de praktijk, is dit onderscheid niet zo eenvoudig te maken, omdat de symptomen vaak overlappen en patiënten op talloze manieren worden geclassificeerd.

3.1.2 Dyspepsie

De definitie van dyspepsie is niet universeel en is in de loop van de tijd gewijzigd. Dyspepsie werd oorspronkelijk gedefinieerd als een symptoom dat terug te voeren was naar het bovenste deel van het maagdarmkanaal, maar de definitie is de afgelopen jaren specifieker geworden, om de typische refluxklachten uit te sluiten(1). In de studies die we in dit document hebben opgenomen, worden echter veel verschillende definities van dyspepsie gebruikt, soms met inbegrip van patiënten met zuurbranden. Het was niet mogelijk om dyspepsiepatiënten zonder typische refluxklachten afzonderlijk te analyseren.

Ten behoeve van dit document omvat het hoofdstuk "Dyspepsie" studies met patiënten met om het even welke definitie van dyspepsie.

Het is ook belangrijk om het verschil op te merken tussen *dyspepsie* als een symptoom, en *functionele dyspepsie* (FD). Functionele dyspepsie is een uitsluitingsdiagnose, waarbij het symptoom dyspepsie grondig is onderzocht en er geen bewijs is gevonden van een organische ziekte die het symptoom kan verklaren.

3.1.3 Reflux, GORZ en oesofagitis

Niet enkel dyspepsie is een uitdaging om nauwkeurig te diagnosticeren en te categoriseren. In de hoofdstukken "GORZ" en "Oesofagitis" worden veel verschillende patiëntengroepen bestudeerd en bij elke studie worden ze anders gegroepeerd.

Het hoofdstuk "GORZ" omvat patiënten met niet-onderzochte typische refluxklachten én patiënten met refluxklachten die een formele diagnose hebben gehad, meestal via gastroduodenoscopie. De laatste groep kan worden onderverdeeld in patiënten met normale endoscopische bevindingen (niet-erosieve refluxziekte) en patiënten met erosieve laesies (erosieve refluxoesofagitis). Alle vallen onder de paraplu van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

Het hoofdstuk "Oesofagitis" bevat alleen studies die specifiek zijn gericht op patiënten met erosieve refluxoesofagitis.

3.1.4 Populatie

Sommige studies gebruikten inlooperperioden van weken tot maanden, zodat patiënten die niet of gedeeltelijk reageerden op een PPI konden worden uitgesloten van de studie vóór randomisatie. De patiëntengroepen in de trials waren dus geselecteerd om maximaal te kunnen reageren op PPI's. Dit kan de toepasbaarheid van de resultaten bij een reële populatie beperken.

In de trials zijn ernstige comorbiditeiten en eerdere gastro-intestinale problemen over het algemeen een reden tot uitsluiting. De patiënten in de onderzoeken zijn over het algemeen gezonder dan patiënten met dezelfde symptomen in de echte populatie.

Veel oudere patiënten nemen chronisch PPI's. In de onderzoeken naar functionele dyspepsie en GORZ worden ouderen meestal uitgesloten. De meeste onderzoeken omvatten patiënten van 18 tot 70 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50. Daarentegen zijn ouderen in de studies naar maagbescherming en in de cohortstudies gericht op veiligheidseindpunten wel goed vertegenwoordigd.

3.1.5 Vergelijkingen

Een vraag aan de jury was of er belangrijke verschillen zijn tussen de verschillende PPI's in een equivalente dosis. Wat deze equivalente doses zijn, kan niet gemakkelijk worden beantwoord.

De doses die aanbevolen worden in richtlijnen, de doses gebruikt in onderzoeken die twee PPI's vergelijken, en de relatieve sterkte van de verschillende PPI's om de maag-pH te verhogen, zoals vastgesteld door Kirchheiner 2009 (2 1740), komen niet volledig overeen.

PPI	Relatieve sterkte (in vergelijking met omeprazol)	Standaarddosis
Pantoprazol	0.23	40 mg éénmaal per dag
Lansoprazol	0.90	30 mg éénmaal per dag
Omeprazol	1.00	20 mg éénmaal per dag
Esomeprazol	1.60	20 mg éénmaal per dag
Rabeprazol	1.82	20 mg éénmaal per dag

Tabel 9: Relatieve sterkte van verschillende PPI's voor het verhogen van de maag-pH, volgens Kirchheiner 2009, en de aanbevolen standaarddoses van verschillende PPI's voor GORZ, volgens de NICE 2014-richtlijn.

Esomeprazol heeft bijvoorbeeld een relatieve kracht van 1,6 in vergelijking met omeprazol voor het verhogen van de maag-pH. Men zou verwachten dat esomeprazol, in een lagere dosis, even krachtig zou zijn als omeprazol. In de richtlijn NICE 2014 (3 791) wordt 20 mg esomeprazol echter beschouwd als een equivalente dosis voor omeprazol 20 mg. In sommige onderzoeken werd esomeprazol 40 mg /dag vergeleken met omeprazol 20 mg/ dag. Dit geeft esomeprazol vermoedelijk een voordeel ten opzichte van omeprazol in de studie.

3.1.6 Eindpunten

Veel RCT's rapporteerden slechts een p-waarde, zonder puntschattingen of betrouwbaarheidsintervallen, waardoor het moeilijk is om de klinische relevantie van een statistisch significant resultaat te beoordelen.

Dyspepsie en reflux-symptomen zijn klachten die niet objectief kunnen worden gemeten. Er zijn veel manieren om de aanwezigheid en ernst van symptomen vast te leggen en te rapporteren, en deze zijn niet gemakkelijk te vergelijken. Er zijn veel gevalideerde symptoomscores beschikbaar, maar het is niet duidelijk hoe deze zich ten opzichte van elkaar verhouden. Soms worden onderdelen (subscales) van deze scores gerapporteerd. Het is niet duidelijk of deze subscales gevalideerd zijn.

Het is ook onduidelijk hoe meta-analyses zijn omgegaan met de pooling van deze uitkomsten.

Veel studies hebben geen ongewenste effecten gemeld of hebben ze niet adequaat gerapporteerd.

3.1.7 Studiekwaliteit en methodologische problemen

Bijna alle studies werden door de industrie gesponsord. Vooral in de studies die PPI's onderling vergeleken, kan dit tot vertekening leiden.

De studieduur is vaak relatief kort, met een typische duur van 4 tot 8 weken. Dit is niet noodzakelijk een teken dat de studie slecht is opgezet, omdat een behandeling met PPI's vaak slechts voor korte duur bedoeld is. Veel echte patiënten nemen echter gedurende veel langere tijd PPI's. Het is niet duidelijk of het voordeel van protonpompinhibitoren voor het verlichten van symptomen ook geldt voor deze langere duur.

3.2 Opmerkingen bij specifieke hoofdstukken

3.2.1 Richtlijnen

De richtlijnen voor dyspepsie en functionele dyspepsie bevelen aan om te testen voor *H. pylori* en, indien positief, een eradicatietherapie aan te bieden als eerste interventie na leefstijladvies. Omdat het geen vraag aan de jury was, hebben we niet gezocht naar studies die de plaats van *H. pylori*-eradicatie in (functionele) dyspepsie onderzochten. Aangezien de detectie en eradicatie van *H. pylori* voor dyspepsie een hoeksteen is van het beleid in de richtlijnen, evenals in de klinische praktijk van artsen, kan dit als een beperking van dit rapport beschouwd worden. We verwijzen naar de richtlijnen voor informatie over de rol van de detectie en eradicatie van *H. pylori* bij dyspepsie.

Indien symptomen van dyspepsie blijven bestaan bij een behandeling met PPI's, beveelt de ACG/CAG DYSPEPSIA 2017-richtlijn aan om (naast andere mogelijke behandelingen) tricyclische antidepressiva, of, als medicamenteuze behandeling faalt, een psychologische behandeling uit te proberen. We hebben niet naar onderzoeken gezocht die de plaats van tricyclische antidepressiva of psychologische behandeling in (functionele) dyspepsie beoordeelden.

3.2.2 Dyspepsie

De Cochrane meta-analyse van Pinto-Sanchez 2017 (4 798), die PPI's vergeleek met placebo, H2-antihistaminica en prokinetica, includeerde enkel studies bij patiënten met *functionele dyspepsie*.

In de RCT van Van Marrewijk 2009 (5 1460), waarbij een step-up-behandeling werd vergeleken met een step-down-behandeling, zijn de deelnemers patiënten die zich presenteerden aan de eerstelijnsgezondheidszorg met nieuwe symptomen van dyspepsie. Geen van hen was formeel gediagnosticeerd via endoscopie.

Zoals hierboven uitgelegd, zijn dit twee duidelijk verschillende patiëntengroepen.

Het leescomité heeft zijn bezorgdheid uitgesproken over de overconsumptie van PPI's, met name bij dyspepsie en functionele dyspepsie. In het licht van een groot waargenomen placebo-effect en twijfel of overmatige zuurproductie de oorzaak is van dyspeptische symptomen, moet de rol van PPI's bij (functionele) dyspepsie nauwkeurig onder de loep worden genomen.

3.2.3 Reflux

In dit hoofdstuk poolden meta-analyses een gemengde groep patiënten. Sommige studies omvatten patiënten met niet-onderzochte refluxklachten, sommige met niet-erosieve GORZ en anderen met erosieve reflux-oesofagitis.

3.2.4 Oesofagitis

Bij reflux-oesofagitis is het belangrijk om het onderscheid te maken tussen therapie voor genezing van oesophagitis (meestal 8 weken) en onderhoudstherapie (onderzoeken met een duur tot 12 maanden).

3.2.5 Barrett-oesofagus

We vonden geen RCT's waarin PPI's met placebo werden vergeleken in Barrett-oesofagus. Dit maakt het moeilijker om de rol van PPI's bij het voorkómen van progressie naar slokdarmkanker te beoordelen.

3.2.6 Deprescribing

Er zijn geen onderzoeken gevonden, die voldeden aan onze inclusiecriteria, die het geleidelijk afbouwen van PPI's vóór het stoppen beoordeelden.

3.2.7 Maagbescherming

In de meta-analyse die niet-selectieve NSAID evalueert, wordt acetylsalicylzuur (ASA) ook beschouwd als niet-selectief NSAID. Er is dus enige overlap van studies met de meta-analyse die acetylsalicylzuur evalueert.

Sommige van de geïnccludeerde studies werden gedaan bij patiënten die de combinatie van ASA met clopidogrel namen. Het risico op een gastro-intestinale complicatie en het beschermende effect van de PPI kan worden gewijzigd door een of beide geneesmiddelen.

Veel van de RCT's en alle studies bij patiënten die COX-2-selectieve NSAIDS's gebruikten, includeerden patiënten met een hoog risico op maagcomplicaties (patiënten met een eerdere maagzweer). Het is niet mogelijk om de resultaten te extrapoleren naar alle mensen die NSAID's, ASA of clopidogrel gebruiken.

Omdat veel van de studies met betrekking tot maagbescherming uitgevoerd waren bij patiënten die medicatie gebruikten voor secundaire cardiovasculaire preventie, is de gemiddelde en maximale leeftijdsgrens van deze deelnemers hoger in vergelijking met de onderzoeken over dyspepsie /GORZ.

3.2.8 Ongewenste effecten

Voor dit rapport werd een beperkte selectie gemaakt van mogelijke ongewenste effecten. Vermoedelijk kunnen PPI's een rol spelen bij het veroorzaken van vele andere ongewenste effecten, zoals tekorten aan micronutriënten (ijzer, vitamine B12, mogelijk leidend tot anemie), spontane bacteriële peritonitis, rhabdomyolyse, enz. (6 2558). Veel van deze eindpunten kunnen op dit moment echter onvoldoende onderbouwd worden.

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit ongewenste effecten die zijn gerapporteerd in RCT's, omdat deze meestal zo worden opgezet dat er zo weinig mogelijk ongewenste effecten kunnen optreden.

Sommige ongewenste effecten zijn ook zeldzaam. Hoe minder vaak ze voorkomen, hoe langer en/ of hoe groter de onderzoeken moeten zijn om een verschil tussen de actieve en de controlegroep te identificeren.

Om zeldzame ongewenste effecten te beoordelen, hebben we observationele studies (cohortonderzoeken) geïnccludeerd. Een observationele studie kan geen oorzakelijk verband aantonen, ze kan enkel een associatie tussen de behandeling en een specifieke uitkomst aantonen. De kwaliteit van bewijskracht in de GRADE-benadering voor observationeel onderzoek is standaard LAAG, al is up-grading of down-grading volgens een aantal regels wel mogelijk.

Resultaten van observationele studies zijn erg gevoelig voor verborgen vertekening (bias). De resultaten worden meestal statistisch aangepast om te corrigeren voor confounders, maar niet alle mogelijke confounders zijn bekend of gemeten.

De Bradford-Hill-criteria (7 2470) kunnen worden gebruikt om te toetsen of een bepaalde associatie causaal zou kunnen zijn. Voor veel van deze criteria zijn echter geen of niet alle gegevens beschikbaar uit studies. Bovendien wordt de aannemelijkheid en haalbaarheid van sommige Hill-criteria zelf in vraag gesteld (8 2559).

1. Strength of association
2. Consistency
3. Specificity
4. Temporality
5. Biological gradient
6. Plausibility
7. Coherence
8. Experiment
9. Analogy

Tabel 10: Bradford-Hill criteria voor een causaal verband

3.3 Enkele methodologische kwesties toegelicht

3.3.1 Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan non-inferioriteit aantonen, of superioriteit van een bepaald geneesmiddel, in vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van onze schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (9). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overall in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE score reflecteert hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

Op deze manier worden de resultaten in dit document weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een merkbaar verschil voor de patiënt zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde. Voor harde eindpunten wordt vaak een relatieve risicoreductie van 25% voorgesteld.

Het is aan de jury om de resultaten van de studies in dit rapport te beoordelen in het kader van de klinische relevantie.

3.3.2 Meta-analyses

We rapporteerden veel **meta-analyses**. Hoewel een meta-analyse een meer robuuste puntschatting toelaat dan een individuele RCT, is voorzichtig geboden bij het interpreteren van de resultaten. Resultaten van klinisch heterogene studies worden vaak gecombineerd. RCT's met verschillende diagnostische criteria (bv. endoscopisch vastgestelde refluxziekte versus niet-onderzochte refluxsymptomen), outcomes (bv. "Verbetering van symptomen"), populaties (bv. patiënten met niet-onderzochte refluxsymptomen en endoscopisch vastgestelde oesofagitis), en methodologische kwaliteit, worden soms gepoold. Het kan misleidend zijn om deze gepoolde resultaten te veralgemenen naar de volledige populatie.

4 Richtlijnen. Samenvattingen en conclusies.

4.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport, zijn te vinden in de onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
NICE GORD 2014(3)	NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline. 2014
ACG/CAG Dyspepsia 2017(1)	Moayyedi, P. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. The American Journal of gastroenterology. 2017
GORD 2013(10)	Katz, P. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2013
ACG Barrett 2016(11)	Shaheen, N. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. The American Journal of Gastroenterology. 2016
Australia Barrett 2015(12)	Whiteman, D. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015
British society Barrett 2014(13)	Fitzgerald, R. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. BMJ. 2014
Deprescribing 2017(14)	Farrell, B. Deprescribing proton pump inhibitors. Canadian Family Physician. 2017
Long-term PPI 2017(15)	Freedberg, D. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017
NICE NSAID 2015(16)*	NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Key therapeutic topic. 2015
NICE reumatoid arthritis 2009(17)*	NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. Clinical guideline. 2009
NICE osteoarthritis 2014(18)*	NICE. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. 2014

Tabel 11: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen, zoals gebruikt in dit rapport.

* Deze richtlijnen werden, op verzoek van het Organisatiecomité, besproken voor hun aanbevelingen met betrekking tot protonpompinhibitoren voor maagbescherming bij langdurig NSAID-gebruik. Omdat geen van deze richtlijnen een zoekopdracht heeft uitgevoerd om deze specifieke vraag te beantwoorden, en er geen onderbouwing of motivering gegeven is voor deze aanbevelingen, hebben we geen evaluatie van de methodologie van deze richtlijnen uitgevoerd. Aanbevelingen uit deze richtlijnen kunnen als expertenadvies worden beschouwd.

4.2 Aanbevelingen uit de richtlijnen

4.3 Interventies voor dyspepsie

Twee richtlijnen geven aanbevelingen over het beleid van dyspepsie (NICE GORD 2014 en ACG / CAG DYSPEPSIA 2017). Beide richtlijnen maken een onderscheid tussen niet-onderzochte dyspepsie en functionele dyspepsie.

Niet-onderzochte dyspepsie:

NICE GORD 2014 raadt aan om leefstijl-advies te geven, onder andere advies over:

- gezonde voeding
- gewichtsreductie
- rookstop
- vermijden van gekende uitlokkende factoren
- het ophogen van het hoofd van het bed
- het ruim vóór bedtijd nemen van de hoofdmaaltijd

Beide richtlijnen bevelen aan voor te stellen om voor *H. pylori* te testen en deze te behandelen zo nodig.

Beide richtlijnen bevelen aan om een empirische behandeling met een PPI aan te bieden:

- ACG /CAG: indien *H. pylori* negatief test of als eradicatie de symptomen niet verlicht;
- NICE beveelt een empirische behandeling met een PPI aan een standaarddosis aan gedurende 4 weken, met of zonder *H. pylori*-test.

Als de symptomen terugkeren, raadt NICE GORD 2014 aan om de PPI af te bouwen naar de laagst effectieve dosis of naar een "zo nodig" -strategie.

Als de symptomen resistent zijn aan een PPI-behandeling, bevelen beide richtlijnen verschillende strategieën aan:

- NICE GORD 2014 raadt aan een behandeling met een H₂-antihistaminicum te proberen.
- ACG / CAG DYSPEPSIA 2017 adviseert om een tricyclisch antidepressivum of prokineticum te proberen, of, als de medicamenteuze behandeling faalt, om psychologische therapie aan te bieden.

Functionele dyspepsie

NICE GORD 2014 raadt aan om leefstijl-advies te geven, onder andere advies over:

- gezonde voeding
- gewichtsreductie
- rookstop
- vermijden van gekende uitlokkende factoren
- het ophogen van het hoofd van het bed
- het ruim vóór bedtijd nemen van de hoofdmaaltijd

Beide richtlijnen bevelen aan voor te stellen om voor H. pylori te testen en deze te behandelen zo nodig.

Indien de eradicatie van H. pylori niet succesvol was, of H.pylori niet aanwezig was:

- beveelt NICE GORD 2014 aan om PPI's in een lage dosis, of een H2-antihistaminicum gedurende 4 weken aan te bieden;
- beveelt ACG / CAG een behandeling met PPI's aan.

Indien de symptomen aanhouden of terugkeren:

- beveelt NICE GORD 2014 PPI's of H2-antihistaminica aan in de laagst mogelijke dosis of zo *nodig*. NICE GORD 2014 adviseert ook om voor te stellen dat het aangewezen kan zijn om terug te keren naar zelfbehandeling met antacida of alginaten.

Als de symptomen niet beter worden met PPI-therapie:

- raadt ACG / CAG DYSPEPSIA 2017 aan tricyclische antidepressiva aan te bieden. Als dit niet helpt, kunnen prokinetica worden geprobeerd. Als medicamenteuze therapie niet helpt, adviseert ACG / CAG om een psychologische behandeling aan te bieden.

ACG / CAG DYSPEPSIA 2017 specificeerde de duur van de behandelingen niet.

4.4 Interventies voor GORZ

Drie richtlijnen geven aanbevelingen over interventies voor GORZ en refluxklachten (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen aan om levensstijlwijzigingen te adviseren (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Beide bevelen aan:

- gewicht te verliezen
- het hoofd van het bed op te hogen
- de hoofdmaaltijd ruim vóór bedtijd te nemen

NICE GORD 2014 beveelt daarenboven aan:

- gezond te eten
- te stoppen met roken
- gekende uitlokkende factoren te vermijden; terwijl GORD 2013 afraadt om routinematig (algemene) triggers te vermijden.

Een PPI wordt in één richtlijn aanbevolen gedurende 4-8 weken (NICE GORD 2014), en gedurende 8 weken in een andere (GORD 2013).

Indien de symptomen terugkeren na de PPI-therapie:

- bevelen drie richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017) een onderhoudstherapie van PPI aan in de laagst mogelijke dosis, of *zo nodig*.
- beveelt één richtlijn (Long-term PPI 2017) aan om de patiënt door te verwijzen om een functioneel probleem uit te sluiten alvorens zich te verbinden aan levenslange PPI-therapie.

Indien er een gedeeltelijke respons is op PPI's, wordt in één richtlijn (GORD 2013) aanbevolen:

- PPI's tweemaal daags in plaats van eenmaal per dag nemen;
- om van PPI te wisselen;
- of om over te schakelen naar een H2-antihistaminicum, of om een H2-antihistaminicum toe te voegen.

Als er geen reactie is op PPI's;

- beveelt NICE aan H2-antihistaminica te proberen;
- beveelt GORD 2013 aan de patiënt door te verwijzen om andere oorzaken uit te sluiten.

Als PPI's effectief zijn maar niet worden verdragen, of als de patiënt niet doorlopend PPI wenst te

nemen:

- wordt reflux-chirurgie aanbevolen door twee richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013)

4.5 Interventies voor oesofagitis

Drie richtlijnen doen aanbevelingen over interventies voor oesofagitis (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen aan om levensstijlwijzigingen te adviseren (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Beide bevelen aan:

- gewicht te verliezen
- het hoofd van het bed op te hogen
- de hoofdmaaltijd ruim vóór bedtijd te nemen

NICE GORD 2014 beveelt daarenboven aan:

- gezond te eten
- te stoppen met roken
- gekende uitlokkende factoren te vermijden; terwijl GORD 2013 afraadt om routinematig (algemene) triggers te vermijden.

Een PPI, voor genezing van oesofagitis, wordt gedurende 8 weken aanbevolen in twee richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Als het effect van PPI's gedeeltelijk is:

- beveelt GORD 2013 aan om PPI's tweemaal per dag in plaats van eenmaal per dag in te nemen, of om een ander PPI te proberen.

Als er geen effect is van het PPI:

- beveelt NICE aan om ofwel dezelfde PPI in een dubbele dosis te nemen, ofwel over te schakelen naar een ander PPI (in een standaarddosis of in een dubbele dosis).
- beveelt GORD 2013 aan de patiënt door te verwijzen om andere oorzaken uit te sluiten.

Een langdurige onderhoudsbehandeling met PPI's wordt aanbevolen door drie richtlijnen (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term 2017).

4.6 Interventies voor Barrett-oesofagus

Opmerking: we zochten aanbevelingen die de rol van PPI's in het beleid van Barrett-oesofagus specificieerden, en informatie over de vergelijking van PPI's met andere behandelingen. We hebben geen verdere aanbevelingen gezocht met betrekking tot opvolging van Barrett-oesofagus of gespecialiseerde behandelingen (bijvoorbeeld endoscopische therapie, heelkunde). Voor meer informatie over deze behandelingen, kan u de volledige richtlijnen raadplegen.

Vier richtlijnen vermelden het gebruik van PPI's in het beleid van Barrett-oesofagus (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017, ACG BARRETT 2016).

Drie richtlijnen bevelen PPI's aan voor de symptomatische behandeling van refluxklachten (Australië Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017).

Twee richtlijnen bevelen langdurige PPI's aan als een preventieve maatregel tegen maligne progressie (ACG BARRETT 2016, Lange-termijn PPI 2017).

Twee richtlijnen vermelden specifiek dat er onvoldoende bewijs is om het gebruik van een PPI als een preventief middel tegen maligniteit aan te bevelen (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014).

4.7 Maagbescherming

Vier richtlijnen bevelen aan om een PPI voor te schrijven aan personen die NSAID's nemen, zolang als het NSAID wordt genomen (Long-term PPI 2017, NICE Rheumatoid arthritis 2009, NICE Osteoarthritis 2014, NICE NSAID 2015).

Eén richtlijn beveelt dit aan voor patiënten met een hoog risico op maagzweer-gerelateerde bloedingen door NSAID's, maar geeft niet aan hoe te bepalen of een patiënt een hoog risico loopt (Long-term PPI 2017).

De NICE-richtlijnen bevelen aan om:

- bij patiënten met reumatoïde artritis of osteoarthritis die NSAID gebruiken, een PPI te

associëren.

- te overwegen een PPI te associëren bij patiënten die NSAID gebruiken voor lage rugpijn.

We hebben in de geselecteerde richtlijnen geen aanbevelingen gevonden over het gebruik van PPI's bij het nemen van lage doses acetylsalicylzuur of clopidogrel.

4.8 Deprescribing van PPI's

Drie richtlijnen vermelden *deprescribing* van PPI's (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Twee van deze richtlijnen vermelden dat deze deprescribing bedoeld is voor patiënten met dyspepsie (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017), milde tot matige GORZ of genezen oesofagitis (Deprescribing 2017).

Drie richtlijnen bevelen aan om de PPI-dosis te verlagen wanneer PPI's voor lange termijn worden voorgeschreven (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Eén richtlijn (NICE GORD 2014) beveelt stapsgewijze vermindering aan:

- Gebruik van de laagste effectieve dosis;
- vervolgens een "zo nodig"-gebruik;
- daarna terugkeren naar zelfbehandeling met een antacidum of alginaten.

Eén richtlijn beveelt aan om ofwel de dosis te verlagen, ofwel een "zo nodig"-benadering te gebruiken (Deprescribing 2017).

H2-antihistaminica worden voorgesteld als een alternatief voor PPI's in één richtlijn (Deprescribing 2017).

4.9 Aanbevelingen over ongewenste effecten

Twee richtlijnen doen aanbevelingen over ongewenste effecten die geassocieerd zijn met PPI's (GORD 2013 en Long-term PPI 2017).

Eén richtlijn beveelt aan om van PPI te veranderen bij het vaststellen van ongewenste effecten

(GORD 2013), de andere richtlijn niet (Long-term-PPI 2017).

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt aan voorzichtig te zijn met PPI-gebruik bij:

- personen die risico lopen op een Clostridium difficile-infectie;
- patiënten met gekende osteoporose en bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur.

Eén richtlijn (GORD 2013) raadt af de PPI-behandeling aan te passen in:

- patiënten met osteoporose (zonder bijkomende risicofactoren voor een heupfractuur);
- clopidogrel-gebruikers.

Eén richtlijn raadt af routinematig probiotica, extra calcium, vitamine B12 of magnesium in te nemen om risico's te vermijden die verband houden met langdurig PPI-gebruik (Long-term 2017).

Eén richtlijn raadt af systematisch de botmineraaldichtheid, serumcreatinine, magnesium of vitamine B12 bij PPI-gebruikers te screenen of op te volgen (Lange termijn 2017).

5 Dyspepsie. Samenvattingen en conclusies

5.1 PPI vs placebo

PPI vs placebo in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Blum 2000(19), Bolling-Sternevald 2002(20), Catapani 2015(21), Farup 1999(22), Fletcher 2011(23), Gerson 2005(24), Hengels 1998(25), Iwakiri 2013(26), Majewski 2016(27), Peura 2004(28), Suzuki 2013(29), Talley 1998a(30), Talley 1998b(30), Talley 2007(31), Tominaga 2010(32), Tominaga 2010(32), Van Zanten 2006(33), Wong 2002(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	6172 (18 studies) 2 weeks-6 months	PPI: 2811/ 4079 Placebo: 1552/2093 RR 0.88 (95%CI 0.82 to 0.94) SS in favour of PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (8 studies did not meet our inclusion criteria for duration or sample size; risk of incomplete outcome data in 6 studies) Consistency: -1 (inconsistency between studies) Directness: ok Imprecision: ok
Quality of Life	1177 (2 studies) 4 weeks 453 (1 study) 4 weeks	<u>Psychological General Well-being Index</u> MD 0.54 (95%CI -1.55 to 2.63) NS <u>36-Item Short Form</u> MD -1.11 (95%CI -5.32 to 3.10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)
Adverse events	2693 (6 studies) 2 weeks-8 weeks	PPI: 264/1909 Placebo: 133/784 RR 0.99 (0.73 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (3 studies did not meet our inclusion criteria for duration or sample size; risk of incomplete outcome data in two studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 12

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI's vergeleken met placebo bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.

Er werden 18 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 6 maanden.

Acht van de onderzoeken voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor duur of steekproefgrootte. Eén RCT had onduidelijke blindering. In zes studies was er een onduidelijk tot hoog risico op onvolledige

uitkomstgegevens. Deze problemen kunnen tot bias leiden, en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **minder globale symptomen van dyspepsie** in vergelijking met een placebo-behandeling.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **kwaliteit van leven** tussen PPI's en placebo.

GRADE: MATIGE graad van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **ongewenste effecten** tussen PPI's en placebo.

GRADE: MATIGE graad van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

5.2 PPI vs levensstijl

Er zijn geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijl vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

5.3 PPI vs antacida

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

5.4 PPI vs H2-antihistaminica

PPI vs H2RA in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Blum 2000(19), Dillon 2004(35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	740 (2 studies) 2 weeks-8 weeks	PPI: 314/468 H2RA: 201/272 RR 0.88 (95%CI 0.74 to 1.04) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (one study very short duration, one study with very limited information and unclear to high risk of bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	589 (1 study) 2 weeks	PPI: 57/395 H2RA: 29/194 RR 0.97 (95%CI 0.64 to 1.46)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (study did not meet our inclusion criteria for duration)

	NS	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable benefit and harm)
--	----	---

Tabel 13

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI's met H2-antihistaminica vergeleken bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.

Er werden 2 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 8 weken.

Eén studie had een zeer korte duur (2 weken). Er was zeer beperkte informatie over de andere studie, omdat er alleen een abstract beschikbaar was. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **globale symptomen van dyspepsie** tussen PPI's en H2-antihistaminica.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **ongewenste effecten** tussen PPI's en H2-antihistaminica.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

5.5 PPI vs prokinetica

PPI vs prokinetics in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Hsu 2011(36), Jiang 2011(37), Jung 2016(38), Kamiya 2017(39), Li 2003(40)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	1033 (5 studies) 2 weeks -4 weeks	PPI: 272/520 Prokinetics: 298/513 RR 0.89 (0.81 to 0.99) SS in favour of PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (3 very short studies, one open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Quality of Life Nepean Dyspepsia index MCID: 10 points	262 (1 study) 4 weeks	MD -0.50 (-4.42 to 3.42) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Adverse events	1033 (5 studies) 2 weeks -4 weeks	PPI: 64/520 Prokinetics: 58/513 RR 1.09 (0.79 to 1.49) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 (3 very short studies, one open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable benefit and harm)
-----------------------	---	--	--

Tabel 14

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die PPI met prokinetica vergeleken bij patiënten met een diagnose van functionele dyspepsie.

Er werden 5 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 2 weken tot 4 weken.

Drie van de studies hadden een zeer korte duur (2 weken). Eén RCT was niet geblindeerd. Deze problemen kunnen tot bias leiden, en beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met PPI resulteerde in **minder globale symptomen van dyspepsie** in vergelijking met prokinetica.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **kwaliteit van leven** tussen PPI's en prokinetica.

GRADE: HOGE graad van evidentie

We hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **ongewenste effecten** tussen PPI's en prokinetica.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

5.6 PPI step-up vs step-down-behandeling

Step up versus step-down in dyspepsia			
Bibliography: van Marrewijk 2009 DIAMOND(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment success Defined as adequate symptom relief at 6 months, indicated by a "yes" or "no" answer.	645 (1 study) 6 months	Step-up : 238/332 Step-down : 219/313 OR 0.92 (95%CI 0.7 to 1.3) p=0.63 NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: -1 (modified ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Quality of Life (Worsened) (EuroQoL-5D)	545 (1 study) 6 months	Step-up : 36/325 Step-down : 41/220 p=0.53 NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (large proportion of participants did not complete QoL questionnaire and were not analysed – large imbalance between groups) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Adverse events	664 (1 study) 6 months	Step-up : 94/341 Step-down : 93/323 p=0.73 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Tabel 15

In deze dubbelblinde RCT werd een step-up-behandeling (stapsgewijze behandeling met een antacidum, vervolgens een H2-antihistaminicum als het antacidum onvoldoende was om de symptomen te beheersen en hierna een PPI als het H2-antihistaminicum onvoldoende bleek) vergeleken met een step-down-behandeling (omgekeerde volgorde: PPI, H2-antihistaminicum, antacidum) bij 664 patiënten met nieuwe symptomen van dyspepsie.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 55 jaar, 35% van de patiënten waren H. pylori-positief. De patiënten ondergingen geen endoscopische diagnose vóór de start van het onderzoek. De duur van opvolging was 6 maanden.

De interpretatie van deze resultaten is enigszins beperkt omdat alleen patiënten werden geanalyseerd waarbij het eindpunt op 6 maanden vastgesteld was.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **behandelingssucces** tussen step-up en step-down-behandeling.

GRADE: MATIGE graad van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **kwaliteit van leven** tussen step-up en step-down-behandeling.

GRADE: LAGE graad van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **ongewenste effecten** tussen step-up en step-down-behandeling.

GRADE: MATIGE graad van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6 GORZ. Samenvattingen en conclusies

6.1 PPI's vs placebo

PPI vs placebo in non-erosive reflux disease			
Bibliography: Zhang 2013(41), including Bytzer 2004(42), Fass 2009(43), Kahrilas 2005(44), Kinoshita 2011(45), Lind 1997(46), Lind 1999(47), Miner 2002(48), Richter 2000(49), Talley 2001(50), Talley 2002(51), Uemura 2008(52)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of symptomatic relief	5416 (11 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 1546/3287 placebo: 573/2129 RR 1.90 (1.57 to 2.30) SS in favour of PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (inadequate reporting of allocation concealment in 11 and unclear randomisation method in 10 studies) Consistency: -1 (high heterogeneity $I^2=84\%$) Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	4150 (8 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 530/2494 placebo: 404/1656 RR 1.00 (0.90 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (inadequate reporting of allocation concealment in 8 and unclear randomisation method in 7 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 16

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die protonpompinhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met niet-erosieve refluxziekte.

Er werden 11 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

Geen van de 11 RCT's rapporteerde adequaat over *allocation concealment*, en de methode van randomisatie werd onduidelijk gerapporteerd in 10 studies. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **een hoger percentage symptoomverlichting** vergeleken met placebo.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen PPI's en placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.2 PPI's vs levensstijl

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

6.3 PPI's vs antacida

Alginates versus PPI in non-erosive GORD			
Bibliography: Chiu 2013(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Percentage of patients achieving adequate heartburn or regurgitation relief*	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: 49/92 Omeprazole: 46/91 MD 2.7% (95%CI -11.9% to 17.4%) p=0.175 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence interval)
*defined as no more than 1 day of mild heartburn or regurgitation episodes in the last 7 days			
Change from baseline of the Reflux Disease Questionnaire total score	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: -12.4 SD 8.4 Omeprazole: -11.4 SD 9.8 p= 0.487 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Adverse events	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: 5.4% Omeprazole: 5.5% No severe adverse events reported NT	Not applicable

Tabel 17

In deze dubbelblinde RCT werd een orale suspensie natriumalgiinaat (3x/dag) vergeleken met omeprazole 20 mg 1x/dag bij 195 patiënten met niet-erosieve GORZ.

De gemiddelde leeftijd was 47 jaar en 20.5% van de patiënten was H. pylori positief. De patiënten ondergingen een endoscopische diagnose vóór de start van de studie. De duur van de follow-up was 4 weken.

Er waren geen belangrijke methodologische opmerkingen voor deze RCT.

Er werd **geen statistisch significant verschil** gevonden van het **percentage patiënten met voldoende verlichting van brandend maagzuur of regurgitatie**.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in de **verandering ten opzichte van baseline van de 'refluxziekte-vragenlijst'** tussen natriumalgiinaat en omeprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.4 PPI's vs H2-antihistaminica

PPI vs H2RA in non-erosive reflux disease			
Bibliography: Zhang 2013(41), including Armstrong 2001(54), Fujiwara 2005(55), Juul-Hansen 2009(56), Kobeissy 2012(57), Nakamura 2010(58), Richter 2000(49), Talley 2002(59)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of symptomatic relief	1678 (6 studies) 4 weeks - 6months	PPI: 350/834 H2RA: 219/844 RR 1.63 (1.42 to 1.87) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (2 RCTs too small; 3 with inadequate allocation concealment; 2 with unclear randomisation and blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	565 (3 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 120/287 H2RA: 126/278 RR 0.93 (0.87 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT too small; 2 with inadequate allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 18

In de systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die PPI's vergeleken met H2-antihistaminica bij patiënten met niet-erosieve refluxziekte.

Er werden 7 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

3 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria voor steekproefgrootte. Geen van de studies rapporteerde adequaat over *allocation concealment*, en de methode van randomisatie werd in de meeste studies onduidelijk gerapporteerd. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **een hoger percentage symptoomverlichting** vergeleken met H2-antihistaminica.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen PPI's en H2-antihistaminica.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.5 PPI's vs prokinetica

PPI vs prokinetic in reflux symptoms or in endoscopy-negative reflux disease			
Bibliography: Cochrane Sigterman 2013(60), including Galmiche 1997(61), Hatlebakk 1999(62)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Heartburn remission (empirical treatment)	747 (2 studies) 4 to 8 weeks	PPI: 151/446 (33.9%) Prokinetic: 179/301 (59.5%) RR 0.53 (0.32 to 0.87) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (insufficient information about allocation concealment, and unclear risk of selective reporting in 2 RCTs) Consistency: -1 (high heterogeneity $I^2=87%$) Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn remission (endoscopy negative reflux disease)	302 (1 study) 4 weeks	PPI: 80/206 Prokinetic: 52/96 RR 0.72 (0.56 to 0.92) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (insufficient information about allocation concealment, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 19

In de systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die PPI's vergeleken met prokinetica bij patiënten met refluxsymptomen of met endoscopie-negatieve refluxziekte. Deelnemers moesten deel uitmaken van een empirische behandelgroep (zonder endoscopie bij toewijzing van de behandeling) of van een endoscopie-negatieve refluxziekte-groep (geen tekenen van erosieve oesofagitis).

Er werden 2 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 4 tot 8 weken.

In beide RCT's was er onvoldoende informatie over *allocation concealment*, en was er een onduidelijk risico van selectieve rapportering. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een empirische behandeling met PPI's resulteerde in **meer remissie van zuurbranden** vergeleken met een empirische behandeling met een prokineticum bij patiënten met refluxsymptomen.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Een empirische behandeling met PPI's resulteerde in **meer remissie van zuurbranden** vergeleken met een behandeling met een prokineticum bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.6 PPI's vs chirurgie

6.6.1 laparoscopische funduplicatie-chirurgie vs PPI's

Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for GORD			
Bibliography: Garg 2015(63), including Anvari 2011(64), Grant 2008(65), Lundell 2008(66), Mahon 2005(67).			
RCT Galmiche 2011(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Estimated remission rates(PO) (5 years) defined for surgery group as need for additional medical treatment; for PPI group as insufficient symptom control even after 2 dose escalations	554 (1 study) 5 years	surgery: 85% PPI: 92% p=0.048 SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out, open label) Consistency: ok Directness: -1 (3 month run-in; only responders to esomeprazole were randomized) Imprecision: ok
Health-related QoL (<1 year)	605 (3 studies) 1 to 3 years	SMD 0.14 (-0.02 to 0.30) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 2 RCTs, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Health-related QoL (1-5 years)	323 (2 studies) 1 to 3 years	SMD 0.03 (-0.19 to 0.24) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
GORD-specific QoL (< 1 year)	1160 (4 studies) 1 to 3 years	SMD 0.58 (0.46 to 0.70) SS in favour of surgery	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2(>20% drop-out in 2 RCTs, unclear allocation concealment/randomization in 2 RCTs, open label)

			Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
GORD-specific QoL (1-5 years)	994 (3 studies) 1 to 3 years	SMD 0.28 (-0.27 to 0.84) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, unclear allocation concealment/randomization in 1 RCT, open label) Consistency: -1 (high heterogeneity: I ² =94%) Directness: ok Imprecision: ok
Serious adverse events	637 (2 studies) 3 years	Laparoscopic fundoplication: 60/331 Medical management: 38/306 RR 1.46 (1.01 to 2.11) SS in favour of medical management	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, unclear allocation concealment/randomization in 1 RCT, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	83 (1 study) 3 years	Laparoscopic fundoplication: 7/43 Medical management: 0/40 RR 13.98 (0.82 to 237.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in small study, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (very large CI)

Tabel 20

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die laparoscopische fundoplicatie vergeleken met een medicamenteuze behandeling bij personen met GORZ.

Er werden 4 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerde van 1 jaar tot 3 jaar.

Daarnaast rapporteerden we afzonderlijk het primaire eindpunt op 5 jaar follow-up in de RCT van Galmiche 2011(68) (LOTUS trial). Een andere publicatie van deze studie werd geïnccludeerd in de systematische review, maar dan op 3 jaar follow-up.

Alle RCT's waren open-label. Ondanks het feit dat ze niet geblindeerd waren, hebben we deze studies toch opgenomen omdat één interventie-arm heerkunde betrof, en blinding in deze situatie moeilijk is. Echter, omdat de mogelijkheid wel bestaat om een RCT met een chirurgische arm te blinderen (door een schijnoperatie uit te voeren), verminderden we de GRADE-score. Drie van de RCT's hadden meer dan 20% uitval bij het einde van de studie. *Allocation concealment* en de methode van randomisatie werd onduidelijk gerapporteerd in twee RCT's. Deze problemen kunnen leiden tot bias en dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **hogere geschatte remissiepercentages** vergeleken met laparoscopische antireflux chirurgie.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **Health-related QoL (na <1 jaar)** tussen een behandeling met PPI's en laparoscopische funduplicatie chirurgie.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **Health-related QoL (na 1-5 jaar)** tussen een behandeling met PPI's en laparoscopische funduplicatie chirurgie.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **lager GORZ -specifiek QoL (< 1 jaar)** vergeleken met laparoscopische antireflux chirurgie.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **GORZ -specifieke QoL (na 1-5 jaar)** tussen een behandeling met PPI's en laparoscopische funduplicatie chirurgie.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Een behandeling met PPI's resulteerde in **minder ernstige ongewenste effecten** vergeleken met laparoscopische antireflux chirurgie.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen PPI's en laparoscopische funduplicatie chirurgie.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.7 PPI's vs endoscopische procedures

6.7.1 Transoral incisionless funduplicatie vs PPI's

Transoral incisionless funduplicatie versus PPI in GORD			
Bibliography: Hunter 2015(Hunter, Kahrilas et al. 2015)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Elimination of troublesome regurgitation (RDQ)	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: 58/87 Sham/PPI: 19/42 p=0.023 SS in favour of transoral	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (severely unbalanced drop-out) Consistency: NA Directness: ok

	incisionless fundoplication		Imprecision: ok
Percent total time pH<4 intraoesophageal acid exposure	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: -2.9% Sham/PPI: +0.3% p=0.003 SS in favour of transoral incisionless fundoplication	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (severely unbalanced drop-out) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Significant adverse events	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: 7/87 (8%) Sham/PPI: 1/42 (2.4%) NT	Not applicable

Tabel 21

In deze dubbelblinde RCT werd *transoral incisionless* fundoplicatie (plus placebo) vergeleken met omeprazol 40 mg/dag (plus 'sham' heekunde) bij 129 patiënten met GORZ en lastige regurgitatie, ondanks een behandeling met PPI's.

De mediane leeftijd was 52 jaar tot 55 jaar. De patiënten ondergingen een endoscopische diagnose van GORZ vóór de start van de studie. Het percentage van patiënten die *H. pylori* positief waren, is niet gekend. De duur van de follow-up was 6 maanden.

De interpretatie van deze resultaten wordt beperkt door de ernstig onevenwichtige uitval in beide groepen. De *transorale fundoplicatie*-groep had een uitval van 11.5% terwijl de PPI-groep een uitval had van 31%.

Transoral incisionless fundoplicatie resulteerde in **meer eliminatie van lastige regurgitatie** vergeleken met een behandeling met PPI's.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Transoral incisionless fundoplicatie resulteerde in **een lager percentage van tijd met een intraoesofageale pH<4** vergeleken met een behandeling met PPI's.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.7.2 Stretta procedure vs PPI's

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's vergeleken met de Stretta procedure en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

6.8 Continu PPI's vs on-demand ("zo nodig") PPI's

Continuous PPI vs on demand PPI in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Szucs 2009(70), Sjosted 2005(71), Morgan 2007(72), Bour 2005(73), Pace 2005(74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
% of patients without symptoms (heartburn and regurgitation)	1935 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 86% Esomeprazole 20 mg on demand: 80% p<0.01 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Overall symptomatic relapse	477 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 5.0% Esomeprazole 20 mg on demand: 5.7% p=0.77 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok; reflux oesophagitis Imprecision: -1; unable to assess
% of heartburn-free days	268 (1 study) 6 months	Rabeprazole 20 mg 1x/day: 90.3% Rabeprazole 20 mg on demand: 64.6% p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
% of patients with symptom relief	152 (1 study) 6 months	Rabeprazole 10 mg 1x/day: 86.4% Rabeprazole 10 mg on demand: 74.6% p=0.065 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1; unable to assess
QoLRAD Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) 25 items questionnaire of five dimensions with each item scored on a 7-grade Likert scale; lower values indicate more severe impact on daily functioning.	6017 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day Esomeprazole 20 mg on demand p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

QoL Patient assessment of upper gastrointestinal disorders – quality of life questionnaire (PAGIQOL): 30-item questionnaire about the quality of life. The range for total PAGIQOL is 0-5, with lower scores indicating better health.	268 (1 study) 6 months	Rabeprazole 20 mg 1x/day Rabeprazole 20 mg on demand p<0.05 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
% of patients in endoscopic remission	477 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 81% Esomeprazole 20 mg on demand: 58% p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: NA Directness: reflux oesophagitis Imprecision: ok

Tabel 22

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werden 5 RCT's gevonden die continu (dagelijks) PPI-gebruik vergeleken met on-demand ("zo nodig") PPI-gebruik voor GORZ. De duur van alle RCT's was 6 maanden.

All RCT's waren open-label en gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Eén studie ging over endoscopisch bevestigde refluxoesofagitis. De andere vier studies werden uitgevoerd bij patiënten met GORZ of met symptomen van GORZ.

Continu PPI-gebruik resulteerde in **een hoger percentage patiënten zonder symptomen** vergeleken met on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** van **globaal symptomatisch herhal** tussen continu PPI-gebruik en on-demand gebruik.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Continu PPI-gebruik resulteerde in **een hoger percentage van dagen vrij van zuurbranden** vergeleken met on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het percentage patiënten met symptoomverlichting tussen continu PPI-gebruik and on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Continu PPI-gebruik resulteerde in **een hogere Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) score** vergeleken met on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Continu PPI-gebruik resulteerde in **een hogere levenskwaliteit** vergeleken met on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Continu PPI-gebruik resulteerde in **een hoger percentage patiënten met endoscopische remissie** vergeleken met on-demand gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.9 PPI's vs PPI's

6.9.1 Pantoprazol vs esomeprazol

Pantoprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Goh 2007(75), Labenz 2009a(76), Labenz 2009b(77), Glatzel 2007(78), Bardhan 2007(79), Vcec 2006(80)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean sum score of GI symptoms Symptoms included heartburn, acid regurgitation, dysphagia, epigastric pain/discomfort, retrosternal tightness, burping/belching, nausea/vomiting, fullness, lower	1316 (1 study) 6 months	Pantoprazole 20 mg: 0.1 Esomeprazole 20 mg: 0.1 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment, industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

abdominal pain, and flatulence. The intensity of symptoms was scored as none (0), mild (1), moderate (2), and severe (3) by investigators.			
Heartburn resolution	3151 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 40 mg: 66.9% Esomeprazole 40 mg: 72.5% OR 1.31 (1.12 to 1.54) p=0.0008 SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment, industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn relapse	2766 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 20 mg: 17.4% Esomeprazole 20 mg: 9.8% More relapse in pantoprazole NT	Not applicable
Median 3-day mean ReQuest GI score ReQuest-GI comprises 4 dimensions of acid complaints, upper abdominal stomach complaints, lower abdominal/digestive complaints and nausea. Each dimension's score is a product of its intensity and frequency. The ReQuest-GI score is sum of the weighted scores of its four dimensions.	585 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 40 mg: 0.24 Esomeprazole 40 mg: 0.31 Pantoprazole non-inferior to esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 (industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Rate of symptom relief	582 (1 study) 12 weeks	Pantoprazole 40 mg: 79% Esomeprazole 40 mg: 77% TD 2% (-4.7 to 8.8) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn-free days	180 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 40 mg: 69.8% Esomeprazole 40 mg: 70.2% NT "Similar"	Not applicable
Endoscopic healing	582 (1 study) 12 weeks	Pantoprazole 40 mg: 91% Esomeprazole 40 mg: 88%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry sponsor)

		TD 2% (-1.75, 8.27) NS	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Endoscopic healing	180 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 40 mg: 91.1% Esomeprazole 40 mg: 92.2% NT "Similar"	Not applicable

Tabel 23

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werden 6 RCT's gevonden die pantoprazol vergeleken met esomeprazol. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 6 maanden.

Alle RCT's gaan over endoscopisch bewezen refluxoesofagitis, LA graad A tot D.

Esomeprazol 40 mg 1x/dag werd vergeleken met pantoprazol 40 mg 1x/dag in 5 RCT's. In één RCT werd esomeprazol 20 mg 1x/dag vergeleken met pantoprazol 20 mg 1x/dag.

5 RCT's werden gesponsord door de industrie. De *allocation concealment* en methode van randomisatie was onduidelijk in 4 RCT's. Deze problemen kunnen leiden tot bias and beperken ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **de gemiddelde somscore voor gastrointestinale symptomen** tussen esomeprazol en pantoprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Esomeprazol resulteerde in **meer resolutie van zuurbranden** vergeleken met een behandeling met pantoprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Pantoprazol was **non-inferieur** aan esomeprazol wanneer deze werd geëvalueerd met de '**median 3-day mean ReQuest GI score**'.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **het percentage symptoomverlichting** tussen esomeprazol en pantoprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **endoscopische genezing** tussen esomeprazol en pantoprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.9.2 Rabeprazol vs esomeprazol

Rabeprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Eggleston 2009(81), Fock 2005(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Complete resolution of heartburn	1392 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole: 58.4% Esomeprazole: 20 mg 60.6% Esomeprazole 40 mg: 64.4% p=0.184 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Complete resolution of regurgitation	1392 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole: 60.6% Esomeprazole: 20 mg 60.1% Esomeprazole 40 mg: 60.3% p=0.363 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Time to first 24-hour heartburn and regurgitation-free interval	134 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole 10 mg Esomeprazole 20 mg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Resolution of heartburn	134 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole: 8.5 days Esomeprazole: 9 days p=0.265 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Resolution of acid regurgitation	134 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole: 6 days Esomeprazole: 7.5 days p=0.405 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
QoL (SF-36) SF-36 contains 8 scales and 2 summary scores with a range of scores from 0 -100; higher scores indicate better functioning and well-being.	1392 (1 study) 4 weeks	Rabeprazole 20 mg Esomeprazole 20 mg Esomeprazole 40 mg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Tabel 24

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werden 2 RCT's gevonden die rabeprazol vergeleken met esomeprazol. De duur van deze RCT's was 4 weken.

Eén RCT werd uitgevoerd bij patiënten die bij hun huisarts kwamen met symptomen van GORZ, terwijl de andere RCT patiënten had geïncludeerd met endoscopisch bevestigde niet-erosieve refluxziekte (LA classificatie graad 0).

Beide RCT's vergeleken rabeprazol 20 mg 1x/dag met esomeprazol 20 mg 1x/dag.

Beide RCT's werden gesponsord door de industrie en hadden een onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **complete resolutie van brandend maagzuur** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **complete resolutie van regurgitatie** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **'tijd tot de eerste 24 uur zonder zuurbranden en regurgitatie'** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **resolutie van zuurbranden** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in de **resolutie van maagzuur regurgitatie** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **levenskwaliteit** tussen rabeprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.9.3 Lansoprazol vs esomeprazol

Lansoprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Fass 2006(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
% of heartburn-free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 57.5% Esomeprazole: 54.4% LS MD -3.1 (-9.02 to 2.87) esomeprazole is non-inferior to lansoprazole	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: ok
% of epigastric pain free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 66.9% Esomeprazole: 65% LS MD -1.9 (-7.27 to 3.41) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: ok
% of acid regurgitation-free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 65.3 % Esomeprazole: 60.3% LS MD -5 (-10.41 to 10.40) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: -1 (wide confidence interval)

Tabel 25

In deze systematische review zonder meta-analyse werd gezocht naar RCT's die de werkzaamheid van verschillende behandelingsopties vergeleek bij volwassenen met GORZ.

Er werd één RCT gevonden die lansoprazol vergeleek met esomeprazol. De duur van de RCT was 8 weken.

Deze RCT werd uitgevoerd bij patiënten met persisterende symptomen van brandend maagzuur terwijl ze op lansoprazol 30 mg éénmaal daags stonden.

De studie vergeleek lansoprazol 30 mg 2x/dag met esomeprazol 40 mg 1x/dag.

De studie werd gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Esomeprazol was **niet-inferieur** aan lansoprazol voor % **dagen zonder zuurbranden**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in % **dagen zonder epigastrische pijn** tussen esomeprazol en lansoprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Er was **geen statistisch significant verschil** in % **dagen zonder zuurregurgitatie** tussen esomeprazol en lansoprazol.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

6.9.4 Esomeprazol vs omeprazol

Omeprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Teng 2015(84), including Armstrong 2004(85)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Resolution of heartburn *defined as no days with heartburn episodes during the last 7 days before day 28	2645 (3 studies) 4 weeks	<u>Study A</u> Esomeprazole 40mg: 56.7 % Esomeprazole 20mg: 60.5 % Omeprazole 20mg: 58.1 %	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear allocation concealment and randomization, industry-sponsored) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
		NS	
		<u>Study B</u> Esomeprazole 40mg: 70.3 % Omeprazole: 20mg: 67.9 %	
		NS	
		<u>Study C</u> Esomeprazole 20mg: 61.9 % Omeprazole 20mg: 59.6 %	
		NS	

Tabel 26

In deze systematische review en meta-analyse werd gezocht naar RCT's die esomeprazol vergeleek met omeprazol bij volwassenen met GORZ.

Er werd één publicatie gevonden die rapporteert over 3 RCT's met een identiek design. De duur van de RCT's was 4 weken.

Deze RCT's werden uitgevoerd bij patiënten met endoscopie-negatieve refluxziekte.

In één studie werd esomeprazol 20 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag. In één studie werd esomeprazol 40 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag. In één studie werd esomeprazol 40 mg 1x/dag en esomeprazole 20 mg 1x/dag vergeleken met omeprazol 20 mg 1x/dag.

In deze RCT's werden de *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd. De studies werden allen gesponsord door de industrie. Deze problemen kunnen leiden tot bias en dit beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in de **resolutie van zuurbranden** tussen esomeprazol en omeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

7 Refluxoesofagitis. Samenvattingen en conclusies

7.1 PPI's vs placebo

7.1.1 pantoprazol vs placebo

Pantoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Richter 2000(86)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	153 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 20 mg: 45/65 (69%) Pantoprazole 40 mg: 51/60 (85.7%) Placebo: 2/28 (5.9%) pantoprazole 20 mg or 40 mg vs placebo p<0.001 SS in favour of pantoprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear allocation concealment, randomization, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 27

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden waarin pantoprazol werd vergeleken met placebo voor de genezing van ernstige oesofagitis. De RCT had een follow-up van 8 weken.

Pantoprazole 20 of 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met placebo.

In deze RCT werd *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd, en werd de studie door de industrie gesponsord. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Een behandeling met pantoprazol resulteerde in **meer door endoscopie bevestigde genezing** vergeleken met placebo.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

7.1.2 lansoprazol vs placebo

Lansoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Robinson 1996(87)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Patients remaining in remission after 12 months' treatment	98 (1 study) 12 months	<u>patients with grade 3 erosive oesophagitis:</u> Lansoprazole: 43/55 (78.8%) Placebo: 8/31 (26.5%) NT <u>patients with grade 4 erosive oesophagitis:</u> Lansoprazole: 9/12 (76.5%) placebo: 0 NT	Not applicable

Tabel 28

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden waarbij lansoprazol vergeleken werd met placebo voor de onderhoudsbehandeling van ernstige refluxoesofagitis. De RCT had een follow-up van 12 maanden.

Lansoprazol 15 of 30 mg éénmaal per dag werd vergeleken met placebo.

In deze meta-analyse werden enkel patiënten met oesofagitis graad C of D geëvalueerd. Als gevolg hiervan was de steekproefgrootte die gebruikt werd voor de meta-analyse zeer klein.

Er was een grotere proportie patiënten die in remissie bleef na 12 maanden behandeling met lansoprazol in patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

7.2 PPI's vs levensstijl

Er zijn geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

7.3 PPI's vs antacida

Er zijn geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

7.4 PPI's vs H2-antihistaminica

7.4.1 Lansoprazol vs ranitidine

Lansoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3); including Jansen 1999(88), Robinson 1995(89)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy confirmed healing rates	161 (2 studies) 8 weeks	<u>Jansen 1999</u> lansoprazole: 10/11 (91%) ranitidine: 7/16 (44%) NT <u>Robinson 1995</u> lansoprazole: 48/63 (76.8%) ranitidine: 46/71 (64.2%) NT	Not applicable

Tabel 29

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 2 RCT's gevonden die lansoprazol vergeleken met ranitidine voor de genezing van ernstige oesofagitis. De RCT's had een follow-up van 8 weken.

Lansoprazol 30 mg éénmaal per dag werd vergeleken met ranitidine 150 mg tweemaal per dag in één RCT, en met ranitidine 300 mg tweemaal per dag in de andere.

In deze meta-analyse werden enkel patiënten met oesofagitis graad C of D geëvalueerd. Als gevolg hiervan was de steekproefgrootte die gebruikt werd voor de meta-analyse zeer klein.

Er was een grotere proportie patiënten met endoscopisch bevestigde genezing met lansoprazol vergeleken met ranitidine in patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

7.4.2 Pantoprazol vs ranitidine

Pantoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Koop 1995(90), Meneghelli 2002(91), Metz 2003(92), Richter 2004(93)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Follow up			
Endoscopy-confirmed healing rates	92 (2 studies) 8 weeks	<u>Koop 1995</u> pantoprazole: 17/30 (56%) ranitidine: 9/14 (63%)	Not applicable
after 4 weeks' treatment		<u>Meneghelli 2002</u> pantoprazole: 20/24 (82%) ranitidine: 10/24 (43%)	
% of patients remaining in remission	83 (1 study) 12 months	Pantoprazole 20 mg: 15/23 (64.3%) Pantoprazole 40 mg: 16/26 (62.1%) ranitidine: 3/34 (9.3%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very small sample size, unclear allocation concealment, unclear randomization, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
after 12 months' treatment		pantoprazole (20 or 40 mg) versus ranitidine: p<0.001 SS in favour of pantoprazole	
Endoscopy-confirmed maintenance of healing (no relapse of erosive oesophagitis)	76 (1 study) 12 months	Pantoprazole 20 mg: 17/31 (53.6%) Pantoprazole 40 mg: 14/19 (71.1%) ranitidine: 5/26 (19.6%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very small sample size, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
within 12 months of start of maintenance therapy		pantoprazole 20 mg versus ranitidine: p<0.05 SS in favour of pantoprazole 20 mg pantoprazole 40 mg versus ranitidine: p<0.01 SS in favour of pantoprazole 40 mg	

Tabel 30

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 4 RCT's gevonden die pantoprazol vergeleken met ranitidine. De duur van de RCT's varieerde van 8 weken tot 12 maanden.

Twee RCT's evalueerden de genezing van refluxoesofagitis en vergeleken pantoprazol 40 mg eenmaal daags met ranitidine 150 mg tweemaal daags. Twee RCT's evalueerden de onderhoudsbehandeling van refluxoesofagitis en vergeleken pantoprazol 20 of 40 mg eenmaal daags met ranitidine 150 mg tweemaal daags.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyses. Bovendien was bij één RCT de *allocation concealment* en methode van randomisatie onduidelijk, en werden alle RCT's door de industrie gesponsord. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Pantoprazol resulteerde in **een hoger percentage patiënten die in remissie bleef** vergeleken met ranitidine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Pantoprazol resulteerde in **meer endoscopisch bevestigd behoud van genezing** vergeleken met ranitidine.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5 PPI's vs PPI's

7.5.1 Esomeprazol vs lansoprazol

Esomeprazole vs lansoprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Fennerty 2005(94), Castell 2002(95), DeVault 2006(96), Lauritsen 2003(97)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	6240 (2 studies) 8 weeks	<u>After 8 weeks</u> <u>Fennerty 2005</u> Esomeprazole : 77.5% Lansoprazole: 73.3% P=0.099 NS <u>Castell 2002</u> Esomeprazole : 552/640 (86%) Lansoprazole: 477/646 (74%) NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
% of patients remaining in remission After 6 months treatment	468 (2 studies) 6 months	<u>DeVault 2006</u> Esomeprazole : 96/121 (79.3%) Lansoprazole: 91/131 (69.5%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (1 RCT with unbalanced and large drop-out, both industry-sponsored) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

	<p>P not reported NT</p> <p style="text-align: center;"><u>Lauritsen 2003</u></p> <p>Esomeprazole : 87/114 (76%) Lansoprazole: 60/102 (59%) P<0.01 SS in favour of esomeprazole</p>
--	--

Tabel 31

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 4 RCT's gevonden die esomeprazol vergeleken met lansoprazol. De duur van de RCT's varieerde van 8 weken tot 6 maanden.

Twee RCT's evalueerden de genezing van refluxoesofagitis en vergeleken esomeprazol 40 mg eenmaal daags met lansoprazol 30 mg eenmaal daags. Twee RCT's evalueerden de onderhoudsbehandeling van refluxoesofagitis en vergeleken esomeprazol 20 mg éénmaal daags met lansoprazol 15 mg éénmaal daags.

Eén RCT had een uitval van 18% die ook niet gebalanceerd was: meer deelnemers van de lansoprazolgroep stopten. Alle 4 RCT's werden gesponsord door hetzelfde bedrijf. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **endoscopisch bevestigde genezing** tussen esomeprazol en lansoprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Esomeprazol resulteerde in **een groter percentage patiënten dat in remissie bleef** vergeleken met lansoprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5.2 Rabeprazol vs esomeprazol

Rabeprazole vs esomeprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Laine 2011(98)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	2120 (2 studies) 8 weeks	<p><u>After 8 weeks</u></p> <p><u>Laine 2001a</u></p> <p>Rabeprazole: 80.0% Esomeprazole: 75.0%</p> <p>95% CI for the difference between treatment groups: 0 to 10.0% Rabeprazole is non-inferior to esomeprazole</p> <p><u>Laine 2001b</u></p> <p>Rabeprazole: 77.5% Esomeprazole: 78.4%</p> <p>95% CI for the difference between treatment groups: -5.9 to 4.0% Rabeprazole is non-inferior to esomeprazole</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ HIGH</p> <p>Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

Tabel 32

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werden 2 RCT's (met een identiek studiedesign, gerapporteerd in één publicatie) gevonden die esomeprazol vergeleken met rabeprazol. De duur van de RCT's was 8 weken.

De RCT's vergeleken esomeprazol 40 mg éénmaal per dag met rabeprazol met verlengde afgifte 50 mg éénmaal per dag.

Rabeprazol was **niet-inferieur** aan esomeprazol voor **endoscopisch bevestigde genezing**.

GRADE: HOGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben veel vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5.3 Omeprazolvs pantoprazol

Omeprazole vs pantoprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Mossner 1995(99)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing	58 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole: 21/36 (59%) Omeprazole: 12/22 (53%) P>0.05 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (very small sample size, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
At 4 weeks			

Tabel 33

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die omeprazol vergeleek met pantoprazol. De duur van de RCT was 4 weken.

Pantoprazol 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal per dag.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Bovendien had deze RCT een onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing tussen omeprazol en pantoprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5.4 Pantoprazol vs esomeprazol

Pantoprazole vs esomeprazole in reflux oesophagitis
Bibliography: NICE 2014(3), including Gillessen 2004(100)
and Moraes-Filho 2014 (101)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 4 weeks	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 208/284 (73.2%) esomeprazole: 211/279 (75.6%) NS non-inferior	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 8 weeks	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 8 weeks</u> pantoprazole: 246/284 (86.6%) esomeprazole: 253/279 (90.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 10 weeks	37 (1 study) 10 weeks	<u>at 10 weeks</u> Pantoprazole: 12/18 (67%) Esomeprazole: 9/19 (45%) NT	not applicable
% patients in complete remission* at 4 weeks *defined as endoscopic healing AND symptom relief	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 170/278 (61.2%) esomeprazole: 165/270 (61.1%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)
% patients in complete remission* at 8 weeks *defined as endoscopic healing AND symptom relief	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 8 weeks</u> pantoprazole: 224/276 (81.2%) esomeprazole: 210/267 (78.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)
Symptom relief* at 4 weeks *defined as ReQuest-GI score <1.73 on the last 3 days	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 230/273 (84.2%) esomeprazole: 211/263 (80.2%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)

Symptom relief* at 8 weeks *defined as ReQuest-GI score <1.73 on the last 3 days	593 (1 study) 8 weeks	at 8 weeks pantoprazole: 252/275 (91.6%) esomeprazole: 227/264 (86.0%) SS p=0.0370	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	593 (1 study) 8 weeks	pantoprazole: 95/290 (32.8%) esomeprazole: 104/288 (36.1%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Tabel 34

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's bij volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die esomeprazol vergeleek met pantoprazol. De duur van de RCT was 10 weken.

Pantoprazol 40 mg éénmaal per dag werd vergeleken met esomeprazol 40 mg éénmaal per dag.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Bovendien had deze RCT een ongebalanceerde uitval en werd ze gesponsord door de industrie. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Pantoprazol resulteerde in een groter percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 10 weken bij patiënten met graad 3 en graad 4 erosieve oesofagitis, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld voor deze uitkomst.

We hebben een bijkomende RCT gevonden die gepubliceerd werd na de finale zoekdatum van de systematische review.

In deze dubbelblinde RCT werd pantoprazol 40 mg éénmaal daags vergeleken met esomeprazol 40 mg éénmaal daags bij 593 patiënten met endoscopisch bevestigde erosieve oesofagitis (LA graad A tot D). De gemiddelde leeftijd was 43 jaar. De duur van de follow-up was 4 weken, en een extra 4 weken bij patiënten zonder respons.

De interpretatie van deze resultaten wordt enigszins beperkt door het ontbreken van uitkomstmaten met een betrouwbaarheidsinterval en omdat de studie gesponsord werd door de industrie.

Pantoprazol was **niet-inferieur** aan esomeprazol voor het **percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 4 weken**.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het **percentage patiënten met endoscopisch bevestigde genezing na 8 weken** tussen pantoprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het **percentage patiënten in complete remissie na 4 weken** tussen pantoprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in het **percentage patiënten in complete remissie na 8 weken** tussen pantoprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **symptoomverlichting na 4 weken** tussen pantoprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Pantoprazol resulteerde in **meer symptoomverlichting na 8 weken** vergeleken met esomeprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen pantoprazol en esomeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5.5 Esomeprazole vs omeprazole

Esomeprazole versus omeprazole in reflux oesophagitis			
Bibliography: Teng 2015(84), including Chen 2005(102), Kahrilas 2000(103), Lightdale 2006(104), Richter 2001(105), Schmitt 2006(106), Zheng 2009(107)			
H.pylori studies: Anagnostopoulos 2004(108), Choi 2007(109), Sheu 2005(110), Miehlke 2003(111), Subei 2007(112), Tulassay 2000(113), Veldhuyzen 2000(114), Veldhuyzen 2003(115)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
	Follow up		

Oesophagitis healing rates at week 8	6892 (6 studies) 8 weeks	Esomeprazole 40 or 20mg Omeprazole 20 mg RR 1.06 (1.03 to 1.10) SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (one study small sample size, 4 sponsored by same firm, 5 unclear risk incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Oesophagitis healing rates at week 4	5533 (3 studies) 8 weeks	Esomeprazole 40 or 20mg Omeprazole 20 mg RR 1.12 (1.05 to 1.19) SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (all sponsored by same firm, unclear risk incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse effects	9200 (14 studies) 1 to 8 weeks	Esomeprazole vs omeprazole NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (several studies did not meet our inclusion criteria) Consistency: ok Directness: -1 (mix of patients with reflux oesophagitis with 8-week therapy and H. pylori infection patients with 1-week PPI therapy) Imprecision: -1 unable to assess

Tabel 35

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die esomeprazol vergeleken met omeprazol in volwassenen met refluxoesofagitis.

Er werden 6 RCT's gevonden. Alle RCT's hadden een follow-up van 8 weken.

Esomeprazol 40 mg éénmaal dags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal per dag in 4 RCT's. Esomeprazol 20 mg éénmaal dags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal daags in 1 RCT. Beide doses van esomeprazol werden vergeleken met omeprazole 20 mg in 1 RCT.

Eén RCT had een zeer klein steekproefgrootte en voldeed niet aan onze inclusiecriteria. Vier van de vijf RCT's werden gesponsord door de industrie en door hetzelfde bedrijf. Het risico op incomplete uitkomstdata was onduidelijk in 5 RCT's. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er werden 14 RCT's geanalyseerd voor de uitkomst "ongewenste effecten". 8 van deze RCT's gaan over patiënten die een eradicatiebehandeling voor een H. pylori infectie kregen.

Esomeprazol resulteerde in **meer genezing van oesofagitis na 8 weken** vergeleken met omeprazol.
GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Esomeprazol resulteerde in **meer genezing van oesofagitis na 4 weken** vergeleken met omeprazol.
GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen esomeprazol en omeprazol.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

7.5.6 Lansoprazol vs omeprazol

Lansoprazole vs omeprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	82 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 26/37 (70%) Omeprazole 27/38 (71%) NT	Not applicable

Tabel 36

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die de klinische werkzaamheid van PPI's in volwassenen met endoscopisch bevestigde ernstige erosieve reflux (LA classificatie graad C of D of Savary-Miller graad 3 of 4) evalueren.

Er werd 1 RCT gevonden die omeprazole vergeleek met lansoprazol. De duur van de RCT was 8 weken.

Lansoprazol 30 mg éénmaal daags werd vergeleken met omeprazol 20 mg éénmaal daags.

Deze systematische review evalueerde enkel patiënten met graad 3 of 4 erosieve oesofagitis, wat resulteerde in een zeer kleine steekproefgrootte voor de meta-analyse. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Het percentage endoscopisch bevestigde genezing was vergelijkbaar tussen lansoprazol en omeprazol, maar er werden geen statistische testen uitgevoerd.

Om deze reden kon GRADE niet worden beoordeeld.

7.5.7 Rabeprazol vs omeprazol

Rabeprazole vs omeprazole in reflux oesophagitis			
Bibliography: Xia 2013(116), including Dekkers 1999(117), Delchier 2000(118), Adachi 2003(119), Pace 2005(120), Bytzer 2006(121), Pilotto 2007(122)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopic relief rates	1178 (5 studies) 8 weeks	Rabeprazole vs omeprazole RR 1.02 (0.99 to 1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT small sample size, 1 open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn relief rates	1628 (4 studies) 1 to 8 weeks	Rabeprazole vs omeprazole RR 1.13 (1.03 to 1.25) SS in favour of rabeprazole p= 0.012	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 open label, 1 with unclear allocation conc and randomization method) Consistency: -1 (heterogeneity $I^2 >70\%$) Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	1126 (3 studies) 1 to 8 weeks	Rabeprazole vs omeprazole RR 1.06 (0.83 to 1.34) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2(1 RCT short duration, 1 with unclear allocation conc and randomization method) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 37

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die rabeprazol vergeleken met omeprazol bij volwassenen met erosieve GORZ.

Er werden 6 RCT's gevonden. De duur van de RCTs varieerde van 1 tot 8 weken.

In alle RCT's werd rabeprazol 20 mg vergeleken met omeprazol 20 mg.

3 RCT's voldeden niet aan onze inclusiecriteria: 1 studie had een zeer kleine steekproefgrootte, 1 studie had een zeer korte duur, en 1 studie was open-label. In de overgebleven RCT werd de *allocation concealment* en de methode van randomisatie onduidelijk gerapporteerd. Deze problemen kunnen leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **endoscopische genezing** tussen rabeprazol en omeprazol.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Rabeprazol resulteerde in **meer verlichting van zuurbranden** vergeleken met omeprazol.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **ongewenste effecten** tussen rabeprazol en omeprazol.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

8 Barrett-oesofagus. Samenvattingen en conclusies

8.1 PPI's vs placebo

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met placebo vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

8.2 PPI's vs levensstijl

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met levensstijlmaatregelen vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

8.3 PPI's vs antacida

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met antacida vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

8.4 PPI's vs H2-antihistaminica

PPI vs H2RA in Barrett's oesophagus			
Bibliography: Rees 2010(123), including Caldwell 1996(124), Weinstein 1996(125), Peters 1999(126)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Reduction in length (cm) of Barrett's oesophagus	163 (3 studies) 12 months	Mean Difference -0.42 (-1.65, 0.82) NS	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (2 from 3 studies published as abstract only) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
Reduction in area (%) of Barrett's oesophagus	143 (2 studies) 12 months	Mean Difference 4.06 (0.08, 8.04) SS, favours omeprazole	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (1 from 2 studies published as abstract only) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

Tabel 38

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die PPI's (omeprazole) vergeleken met H2-antihistaminica (cimetidine of ranitidine).

Er werden 3 RCT's gevonden die na 12 maand de reductie in de lengte van Barrett-oesofagus evalueerden. Er werden geen RCT's gevonden die het risico op oesofageale adenocarcinoma of een hoge graad dysplasie evalueerden. 2 RCT's werden enkel als abstract gepubliceerd. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Van de 3 RCT's evalueerden 2 studies ook de oppervlakte van de Barrett-oesofagus.

Er was **geen statistisch significant verschil** in de **reductie van de lengte in Barrett-oesofagus** tussen PPI's en H2-antihistaminica.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

PPI's resulteerden in een **grotere afname** van de **oppervlakte Barrett-mucosa** in vergelijking met H2-antihistaminica.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

8.5 Endoscopische behandeling vs PPI's

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's met endoscopische behandeling vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

8.6 PPI's vs Chirurgie

Antireflux surgery vs PPI in Barrett's oesophagus			
Bibliography: Rees 2010(123) discusses Parrilla P et al. 2003(127)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Any reduction/reversal of Barrett's oesophagus/dysplasia	101 (1 study) 12 months	2/53 vs 2/40 OR 0.75 (0.10-5.53) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
Progression to cancer	101 (1 study) 5 years or latest possible time point	2/53 vs 2/40 OR 0.75 (0.10-5.53) NS (as reported by cochrane) Correction: 1/203 patient years (0.5% per year) vs 1/129 patient years (0.8% years); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
Any complication	101 (1 study)	1/58 vs 0/43 OR 2.27 (0.09-57.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -2 (low number of events, wide CI)
Complete eradication of Barrett's oesophagus at 12 months	101 (1 study)	0/53 vs 0/40	NA

Developing de novo dysplasia	101 (1 study)	3/58 vs 8/43 OR 0.22 (0.05-0.88) SS; favours surgery	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (incomplete outcome data: unclear, inconsistent reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Complete eradication of dysplasia	101 (1 study) 5 years	5/58 vs 3/43 OR 1.26 (0.28-5.58) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

Tabel 39

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die antireflux-chirurgie (Nissen fundoplicatie) vergeleken met PPI's (H2-antihistaminica/PPI) bij patiënten met Barrett-oesofagus.

Er werd 1 RCT gevonden met een mediane follow-up van 6 jaar (range: 1-18) en 5 jaar (range: 1-18) bij patiënten die respectievelijk heelkunde hadden ondergaan en behandeld werden met H2-antihistaminica/PPI.

De interpretatie van de resultaten is moeilijk omdat patiënten in de groep waarbij maagzuursecretie werd onderdrukt, van 1982 tot 1992 ranitidine kregen en vanaf 1992 in de plaats hiervan omeprazole. Daarnaast werden vóór 1997 enkel patiënten geïnccludeerd met een Barrett-segment > 3 cm. Negen van de 56 (16%) chirurgische patiënten met terugkerende reflux, zoals bepaald door pH-monitoring, werden geëxcludeerd omdat hun operatie niet succesvol was. Ten slotte lijkt er enige inconsistentie te bestaan in de rapportering tussen de meta-analyse (Rees 2010) en de originele publicatie (Parrilla 2003).

Er was **geen statistisch significant verschil** na 12 maanden in de **reductie/omkering van Barrett-oesofagus/dysplasie** tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in de **progressie naar kanker** tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **complicaties** tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Chirurgie resulteerde in **minder patiënten** met **progressie naar de novo dysplasie** in vergelijking met H2-antihistaminica/PPI.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Er was **geen statistisch significant verschil** in **complete eradicatie van dysplasie** (na 5-jaar follow-up) tussen chirurgie en H2-antihistaminica/PPI.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

8.7 PPI vs PPI

Er werden geen RCT's gevonden die PPI's head-to-head vergeleken en die voldeden aan onze inclusiecriteria.

9 Deprescribing. Samenvattingen en conclusies.

9.1 On-demand PPI-gebruik vs voortzetting van PPI-gebruik

Deprescribing PPI : on-demand use vs continued use			
Bibliography: Boghossian et al. 2017, including Bour 2005(128), Janssen 2005(129), Morgan 2007(72), Van der Velden 2010(130), Bayerdörffer 2016(131)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up (FU)	Results	Quality of the evidence (GRADE) (as judged by Cochrane authors)
Lack of symptom control	1653 (4 studies) FU: 6 months (in one study 13 weeks)	16.3% vs 9.2% RR 1.71 (95%CI 1.31 to 2.21); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)
Pill use (pills/week)	1152 (3 studies) FU: 6 months	Mean difference : -3.79 (-4.73, -2.84); SS in favour of deprescribing	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse drug withdrawal events – oesophagitis (endoscopic findings)	598 (1 study) FU: 6 months	5.0% vs 0.0% RR 30.59 (95%CI 1.84 to 508.91); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)
Participant satisfaction (unwillingness to continue or inadequate symptom relief)	1653 (5 studies) FU: 6 months (in one study 13 weeks)	15.8% vs 8.8% RR 1.82 (95%CI 1.26 to 2.65); SS in favour of continued dose	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: -1 (poor methods of satisfaction used (willingness to continue or “inadequate relief”)). Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)

Tabel 40

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die de deprescribing van PPI-gebruik (on-demand) vergeleek met de voortzetting van PPI-gebruik.

Er werden 5 RCT's gevonden, met een totaal van 1653 patiënten. De duur van de RCT's varieerde van 13 weken tot 6 maanden.

Verschillende methodologische problemen waren aanwezig met betrekking tot de kwaliteit van de studies, de directheid van de evidentie en de nauwkeurigheid van de resultaten van de geïncludeerde RCT's. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Deprescribing van PPI's (on-demand) resulteerde in **meer patiënten** met een **gebrek aan symptoomcontrole** in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Deprescribing van PPI's (on-demand) resulteerde in het gebruik van **minder pillen** in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Deprescribing van PPI's (on-demand) resulteerde in **een verhoogd risico op de ontwikkeling van oesofagitis** in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Deprescribing van PPI's (on-demand) resulteerde in **minder tevredenheid** bij de deelnemers in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

9.2 Abrupte stop van PPI's vs voortzetting van PPI-gebruik

Deprescribing PPI : abrupt stop vs continued use			
Bibliography: Boghossian et al. 2017, including Pilotto 2003(132)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up (FU)	Results	Quality of the evidence (GRADE) (as judged by Cochrane authors)
Lack of symptom control	105 (1 study) FU: 6 months	67.9% vs 22.4% RR 3.02 (95%CI 1.74 to 5.24); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals, small number of participants and events)
Adverse drug withdrawal events – esophagitis (endoscopic findings)	105 (1 study) FU: 6 months	69.6% vs 6.09% RR 3.41 (95%CI 1.91 to 6.09); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals, small number of

Tabel 41

In deze systematische review en meta-analyse, werden RCT's gezocht die deprescribing van PPI's (een abrupte stop) vergeleek met de voortzetting van PPI-gebruik.

Er werd 1 RCT gevonden met een totaal van 105 patiënten. De duur van de RCT was 6 maanden.

Verschillende methodologische problemen waren aanwezig met betrekking tot de kwaliteit van de studie, de directheid van de evidentie en de nauwkeurigheid van de resultaten. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Deprescribing van PPI's (een abrupte stop) resulteerde in **meer patiënten** met een **gebrek aan symptoomcontrole** in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

Deprescribing van PPI's (een abrupte stop) resulteerde in **een verhoogd risico op de ontwikkeling van oesofagitis** in vergelijking met de voortzetting van PPI-gebruik.

GRADE: ZEER LAGE kwaliteit van evidentie

Wij hebben zeer weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het werkelijk effect weergeven.

10 Maagbescherming. Samenvattingen en conclusies.

10.1 Niet-selectieve NSAID's (inclusief aspirine) vs Niet-selectieve NSAID's (inclusief aspirine) + PPI's

Nonselective NSAID (including aspirin) + PPI vs nonselective NSAID (including aspirin)			
Bibliography: Yuan 2016 (133), including Cullen 1998(134), Ekstrom 1996(135), Goldstein 2010a(136), Goldstein 2010b(136), Graham 2002(137), Hawkey 1998(138), Lai 2002(139), Lai 2003(140), Li 2009(141), Scheiman 2011(142), Sugano 2012(143), Xie 2013(144), Yeomans 2008(145), Yuan 2010(146)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ulcer complications bleeding, perforation and obstruction	5695 (12 studies) 4 to 26 weeks	NSAID + PPI: 10/3418 NSAID: 36/2277 RR 0.23 (0.12 to 0.44) SS in favour of NSAID+ PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (3 RCTs too small, unclear allocation and/or randomisation methods in 5 RCTs, most studies sponsored by industry) Consistency: ok Directness: ok, but mix of NSAID use for musculoskeletal conditions and aspirin for cardiovascular prevention (presumably low dose) Imprecision: ok
Symptomatic ulcers	852 (5 studies) 8 to 52 weeks	NSAID + PPI: 6/427 NSAID: 60/425 RR 0.11 (0.05 to 0.24) SS in favour of NSAID+ PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT too small, 3 RCTs with unclear allocation and/or randomisation methods, most studies sponsored by industry) Consistency: ok Directness: ok, but mix of NSAID use for musculoskeletal conditions and aspirin for cardiovascular prevention (presumably low dose) Imprecision: ok

Tabel 42

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten vergeleken bij patiënten die niet-selectieve NSAID's (inclusief aspirine), COX-2-selectieve NSAID's of niet-selectieve NSAID's /COX-2-selectieve NSAID's plus maagbeschermende middelen (PPI's, H2-antihistaminica, misoprostol) innamen.

Er werden 14 RCT's gevonden die niet-selectieve NSAID's vergeleken met niet-selectieve NSAID's plus PPI's. De duur van de RCT's varieerde van 4 weken tot 52 weken.

3 RCT's hadden een zeer kleine steekproefgrootte (<40 deelnemers per studie-arm). De meeste studies waren gesponsord door de industrie. 6 studies hadden een onduidelijke randomisatie en/of *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Het is belangrijk op te merken dat de auteurs van deze systematische review RCT's includeerden bij patiënten die aspirine namen voor cardiovasculaire preventie (vermoedelijk in een lage dosis) in deze evaluatie.

Behandeling met niet-selectieve NSAID's + PPI's resulteerde in **minder ulcus complicaties** vergeleken met behandeling met niet-selectieve NSAID's alleen.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Behandeling met niet-selectieve NSAID's + PPI's resulteerde in **minder symptomatische ulcera** vergeleken met behandeling met niet-selectieve NSAID's alleen.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

10.2 Selectieve COX2-inhibitoren + PPI 's vs selectieve COX2-inhibitoren

Selective COX2-inhibitor + PPI vs selective COX2-inhibitor			
Bibliography: Yuan 2016 (133), including Chan 2007(147), Scheiman 2006(148)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ulcer complications bleeding, perforation and obstruction	673 (2 studies) 26 to 52 weeks	Selective COX-2 inhibitor + PPI: 0/403 Selective COX-2 inhibitor: 14/270 RR 0.06 (0.01 to 0.48) SS in favour of Selective COX-2 inhibitor + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry-sponsored, allocation concealment unclear in both studies) Consistency: ok Directness: ok (NB: specific population: 100% history of peptic ulcer) Imprecision: ok

Tabel 43

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het risico op gastro-intestinale ongewenste effecten vergeleken bij patiënten die niet-selectieve NSAID's (inclusief aspirine), COX-2- selectieve NSAID's of niet-selectieve NSAID's /COX-2- selectieve NSAID's plus maagbeschermende middelen (PPI's, H2-antihistaminica, misoprostol) innamen.

2 RCTs werden gevonden die COX-2- selectieve NSAID's vergeleken met COX-2- selectieve NSAID's plus PPI's. De duur van de RCT's varieerde van 26 weken tot 52 weken.

Beide studies werden gesponsord door de industrie. Beide studies hadden een onduidelijke *allocation concealment*. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Het is belangrijk op te merken dat alle deelnemers aan deze studies patiënten waren met een eerdere maagzweer en dat deze resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle patiënten die COX-2- selectieve NSAID's gebruiken.

Behandeling met COX-2- selectieve NSAID's + PPI resulteerde in **minder ulcus complicaties** vergeleken met een behandeling met COX-2- selectieve NSAID's alleen.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

10.3 Aspirine + PPI vs aspirine

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI			
Bibliography: Mo 2013(149), including Bhatt 2010(150, Lai 2002{Lai, 2002 #2293}, Ren 2011(151), Scheiman 2011(142), Yeomans 2008(145)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Upper gastrointestinal ulcer	7302 (4 studies) 180 days – 12 months	Low-dose aspirin + PPI: 30/4054 Low-dose aspirin + placebo: 95/3248 RR 0.20 (0.13 to 0.30) SS in favour of Low-dose aspirin + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 but combined with clopidogrel in 1 study Imprecision: ok
GI Bleeding	7474 (5 studies) 30 days- 12 months	Low-dose aspirin + PPI: 11/4140 Low-dose aspirin + placebo: 43/3334 RR 0.26 (0.14 to 0.49) SS in favour of Low-dose aspirin + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 but combined with clopidogrel in 2 studies Imprecision: ok

Tabel 44

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's gezocht die het effect van PPI's evalueerden in vergelijking met een controlegroep (placebo, cytoprotectieve middelen of H2-antihistaminica) op het verminderen van ongunstige gastro-intestinale effecten (bloeding, maagulcus, perforatie of obstructie) in volwassen patiënten die een lage dosis aspirine namen.

Er werden 5 RCT's gevonden. De duur van de RCT's varieerden van 30 dagen tot 12 maanden.

Er waren geen belangrijke methodologische opmerkingen over deze RCT's. Het is echter belangrijk op te merken dat bij 2 van de opgenomen studies patiënten aspirine in combinatie met clopidogrel namen. Het is mogelijk dat het risico op gastro-intestinale complicaties en/of het beschermende effect van PPI's werd beïnvloed door de toevoeging van clopidogrel.

Behandeling met een lage dosis aspirine + PPI resulteerde in **minder hoge gastro-intestinale ulcera** vergeleken met alleen een lage dosis aspirine.

GRADE: MATIG kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Behandeling met een lage dosis aspirine + PPI resulteerde in **minder gastro-intestinale bloedingen** vergeleken met alleen een lage dosis aspirine

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI			
Bibliography: Sugano 2014(152) LAVENDER			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Time to ulcer recurrence	430 (1 study) 48 weeks	HR 0.09 (0.02 to 0.41) p<0.001 SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (>20% dropout, unbalanced between groups (more dropout in placebo group)) Consistency: NA Directness: ok (NB all patients had a history of peptic ulcer) Imprecision: ok
Adverse events	427 (1 study) 48 weeks	Esomeprazole: 155/214 (72.4%) placebo: 139/213 (65.3%) NT	Not applicable
Severe adverse events	427 (1 study) 48 weeks	Esomeprazole: 7/214 (3.3%) placebo: 10/213 (4.7%) NT	Not applicable

Tabel 45

In deze dubbelblinde RCT werd esomeprazole 20 mg/dag vergeleken met placebo bij 430 patiënten die een lage dosis aspirine (81-314 mg/dag) kregen en een voorgeschiedenis van ulcera hadden.

De gemiddelde leeftijd was 67 jaar, 44,8% van de patiënten was H. pylori-positief. De patiënten ondergingen diagnostische endoscopie vóór de start van de studie en patiënten met een actief ulcus of oesofagitis werden geëxcludeerd. De duur van de follow-up was 72 weken, maar de primaire uitkomst werd geregistreerd na 48 weken.

De interpretatie van de resultaten wordt enigzins beperkt door de hoge en onevenwichtige uitval.

Een behandeling met esomeprazole resulteerde in **minder herval van ulcera** vergeleken met placebo bij patiënten op een lage dosis aspirine.

GRADE: MATIGE kwaliteit van evidentie

We hebben een matig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

10.4 PPI's vs geen PPI's voor de preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten op clopidogrel

PPI vs no PPI for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel			
Bibliography: Cardoso 2015(153), including Aihara 2012(154), Bhatt 2010(150),Hsu 2012(155)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Gastro-intestinal bleeding	5079 (3 studies) 180 days-1 year	PPI: 5/2533 (0.2%) no PPI: 22/2546 (0.9%) OR 0.24 (0.09 to 0.62) SS in favour of clopidogrel + PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (1 cohort study, 1 abstract) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Tabel 46

In deze systematische review en meta-analyse werden RCT's en observatieve studies gezocht die PPI's vergeleken met geen PPI's bij patiënten die clopidogrel kregen en die een follow-up van ten minste 6 maanden hadden.

Er werden 2 RCT's en 1 cohortstudie gevonden. De duur van de follow-up varieerde van 180 dagen tot 1 jaar.

Er werd één cohortstudie in de analyse opgenomen. Voor één RCT hadden we enkel een abstract. Dit kan leiden tot bias en beperkt ons vertrouwen in de resultaten.

Het is belangrijk om op te merken dat de meeste geïncludeerde patiënten dubbele anti-aggregerende behandeling kregen en dat het mogelijk is dat de toevoeging van aspirine het risico op gastro-intestinale complicaties en/of het preventieve effect van PPI's heeft beïnvloed.

Behandeling met PPI's resulteerde in **minder gastro-intestinale bloedingen** vergeleken met geen PPI's bij patiënten op clopidogrel.

GRADE: LAGE kwaliteit van evidentie

We hebben weinig vertrouwen dat de resultaten van de studie het ware effect weerspiegelen.

11 Zeldzame ongewenste effecten. Samenvattingen en conclusies.

11.1 Cardiovasculaire ongewenste effecten

Dit hoofdstuk gaat in op de link tussen PPI's en cardiovasculaire ongewenste effecten. We behandelen twee vragen: doen PPI's op zichzelf het risico verhogen op cardiovasculaire ongewenste effecten; en verhoogt de combinatie PPI en antiaggregantia het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten?

11.1.1 PPI vs geen PPI

We identificeerden systematische reviews en meta-analyses waarbij gekeken werd naar het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten en PPI's. We selecteerden de recente systematische review van Shiraev als brondocument en vonden nog bijkomende observationele studies.

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis and observational studies</i>				
Bibliography: (156), (157), (158), (159)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Shiraev 2017	MA of obs studies n = 7	354 446 Some post MI, some on aspirin, some post PCI, some CAD	Mortality	Odds ratio: 1.68 (95% CI: 1.53 – 1.84) SS more mortality with PPI
			Cardiovascular events	Odds ratio: 1.54 (95% CI: 1.11 – 2.13) SS more CV events with PPI
Sehested 2018	Prospective cohort 6 months follow up	214 998 No prior coronary heart disease	Fatal or non-fatal ischemic stroke	adjusted HR: 1.13 (95% CI: 1.08 – 1.19) SS more stroke with PPI
			Fatal or non-fatal MI	adj HR: 1.31 (95% CI: 1.23 – 1.39) SS more MI with PPI
Wang 2017	Retrospective cohort 4 months follow up	198 146 Stroke naive	Hospitalization due to ischemic stroke	HR: 1.36 (1.14 – 1.62) SS more hospitalization due to stroke with PPI

Yoshihisa 2017	Prospective cohort PSM Follow up mean 995 days (33 months)	1191 78.0% on antiplatelets and / or anticoagulants	Cardiac Mortality	Prematched cohort: HR: 0.488 (95% CI: 0.310 – 0.768) SS less cardiac mortality with PPI Postmatched cohort: HR: 0.528 (95% CI: 0.298 – 0.933) SS less cardiac mortality with PPIs
----------------	--	--	-------------------	--

Tabel 47

In de systematische review en meta-analyse van Shiraev werden observationele studies gezocht die het risico op **cardiovasculaire ongewenste effecten** vergeleken tussen patiënten met en zonder PPI's.

7 cohortstudies werden gevonden. De duur van de studies varieerde van 14 dagen tot 3 jaar.

Geen van de opgenomen observationele studies gebruikte dezelfde inclusiecriteria. In sommige studies werden patiënten op clopidogrel en andere antiaggregantia geëxcludeerd, in andere niet. Sommige van de opgenomen observationele studies rapporteerden een samengesteld eindpunt terwijl anderen dat niet deden. Sommige studies rapporteerden dat de patiënten in de groep waarbij PPI's werden voorgeschreven anders waren dan de groep waarbij geen PPI's werden voorgeschreven. Dit vermindert ons vertrouwen in de resultaten.

We vonden 3 bijkomende observationele studies die het risico op cardiovasculaire ongewenste effecten vergeleek tussen patiënten met en zonder PPI's. Geen van de studies rapporteerde dezelfde uitkomsten. Dit vermindert verder ons vertrouwen in de resultaten.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.1.2 Acetylsalicylzuur + PPI vs acetylsalicylzuur

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI + ASA use</i>				
Bibliography:				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Fortuna 2016 (160)	Retrospective cohort Mean follow-up	2011 Diagnosis of CAD	MACE (major adverse cardiovascular events)	HR: 1.32 (95% CI: 0.8 – 2.4) NS

	3.1 years	On ASA On clopidogrel: excluded	Mortality	HR: 1.33 (0.9 – 1.9) NS
Charlot 2011(161)	Retrospective propensity score matched cohort Follow-up: 1 year	Denmark aspirin treated patients surviving 30 days after a first myocardial infarction clopidogrel excluded	Combined endpoint of CV death, myocardial infarction or stroke	time dependent Cox proportional hazard model: HR: 1.46 (95%CI 1.33 to 1.61; p< 0.001) SS more adverse CV events with PPI propensity score matched model: HR: 1.61 (95%CI 1.45 to 1.79; p<0.001) SS more adverse CV events with PPI

Tabel 48

Deze observationele studie werd opgenomen in de meta-analyse van Shiraev et al. Er wordt gekeken naar het risico op **MACE** en **mortaliteit** bij patiënten die ASA gebruiken, met of zonder een PPI. Er is geen statistisch significant verschil.

Charlot 2011(161) is een retrospectieve, *propensity score* gematchte cohortstudie, die een **verhoogd risico** van ongewenste cardiovasculaire events vond (**cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of beroerte**) van een behandeling met PPI's bij patiënten die aspirine namen na een eerste myocardinfarct.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.1.3 Clopidogrel/Dubbele anti-aggregatie & PPI vs clopidogrel/Dubbele anti-aggregatie

Clopidogrel behoort tot de antiaggregantia en wordt gebruikt in de behandeling van patiënten met coronaire hartaandoeningen. Het wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen (CYP2C19) om zijn anti-aggregerende eigenschappen te verkrijgen. PPI's worden ook door CYP-enzymen gemetaboliseerd, wat zou kunnen leiden tot een interactie waarbij het het CYP2C19-enzym competitief wordt geïnhibeerd door het PPI en dus de activering van clopidogrel vermindert.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis				
Bibliography: Cardoso 2015 (153)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Cardoso 2015	SR+MA of observational studies and RCTs	N = 39 Patients: 214 851	All cause mortality	Odds Ratio 1.39 (95% CI 1.19 to 1.61) SS more with PPI
			Myocardial Infarction	Odds Ratio : 1.41 (95% CI 1.20 to 1.65)

				SS more with PPI
			Acute Coronary Syndrome	Odds Ratio : 1.92 (1.23 – 3.00) SS more with PPI
			Cerebrovascular accidents	Odds Ratio: 1.66 (1.40 – 1.97) SS more with PPI
	SR+MA of propensity score matched observational studies and RCT's	N = 7 n = 64 494	Overall Mortality	Odds Ratio: 0.91 (0.58 – 1.40) NS
Myocardial Infarction			Odds Ratio: 1.05 (0.86 – 1.28) NS	
Acute Coronary Syndrome			Odds Ratio: 0.96 (0.88 – 1.05) NS	
Cerebrovascular accidents			Odds Ratio: 1.47 (0.66 – 3.25) NS	

Tabel 49

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI + clopidogrel – observational studies</i>				
Bibliography: Ayub 2016 (162), Chandrasekhar 2017 (163), Hsieh 2015 (164), Jackson 2016 (165), Leonard 2015 (166), Zhu 2017 (167)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Ayub 2016	Retrospective cohort study 720 days mean follow up	n = 740 Post - PCI + DAPT	Adverse CV events	HR: 0.58 (95 % CI 0.39 to 0.88) SS less adverse CV events with PPI
Chandrasekhar 2017	Prospective cohort study 2 year follow up	n = 19 925 DAPT 24% with prior MI	MACE	Adj HR: 1.28 (1.05 – 1.56) NS
			Death	Adj HR: 1.16 (0.86 – 1.58) NS
			MI	Adj HR: 1.19 (0.83 – 1.71) NS
Hsieh 2015	Prospective Propensity score adjusted 1 year follow up	n = 6603 Diabetic patients DAPT + PPI vs DAPT	ACS (after LES)	3 months : Adj HR: 1.45 (0.99 – 2.11) NS 6 months : Adj HR: 1.45 (0.99 – 2.11) NS 12 months: Adj HR

				1.37 (1.09 – 1.71) SS more with PPI
			ACS (after PES)	3 months : Adj HR : 1.72 (1.02 – 2.89) SS more with PPI 6 months: Adj HR: 1.35 (0.89 – 2.04) NS 12 months: Adj HR: 1.33 (0.95 – 1.87) NS
Jackson 2016	Prospective cohort 1 year follow up	n = 11 955 MI patients DAPT	MACE	Adj. HR: 1.38 (1.21 – 1.58) SS more with PPI
Leonard 2015	Prospective cohort Propensity score matched 6 months follow up	n = 325 559 medicaid patients	Hospitalization for ischemic stroke	Esomeprazole vs pantoprazole Adj HR: 0.99 (0.83 – 1.18) NS Lansoprazole vs pantoprazole Adj. HR : 1.05 (0.91 – 1.20) NS Omeprazole vs pantoprazole Adj. HR : 0.98 (0.84 – 1.15) NS Rabeprazole vs pantoprazole Adj. HR : 0.85 (0.63 – 1.13) NS
Zhu 2017	Prospective cohort PSM Follow up: 2 years	7868 Patients post DCI on DAPT	MACE	HR: 0.970 (0.808–1.165) NS
			All cause death	HR: 0.935 (0.534–1.634) NS
			MI	HR: 0.904 (0.597–1.368) NS

Tabel 50

Er zijn een aantal reviews gepubliceerd over dit onderwerp. We selecteerden de review van Cardoso et al. vanwege de zoekdatum, de opgenomen artikels en de afzonderlijke analyse met data van RCT's

of *propensity score matched* (PSM) observationele studies, en vanwege de niet-samengestelde eindpunten.

Een belangrijke methodologische opmerking werd gegeven door Cardoso et al. omtrent de I^2 -scores die de heterogeniteit van de gepoolde studies weerspiegelt. Deze heterogeneiteit was hoog voor pooling van alle observationele studies (77%, 79%, 98% en 0% voor de hierboven weergegeven uitkomsten), maar laag voor de RCT's en PSM cohortstudies (0% voor alle uitkomsten). Dit heeft een invloed op onze interpretatie omdat het lijkt te suggereren dat het type onderzoek en de randomisatie (en eventuele blinding) een effect hebben op de resultaten.

Er werden 6 extra cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de zoekdatum van Cardoso et al. De duur van de studies varieerde van 6 maanden tot 2 jaar. Er was veel variatie in de gerapporteerde uitkomsten. Sommige resultaten zijn statistisch significant, andere niet. De variatie in uitkomsten en het gebrek aan een duidelijk effect, maken het moeilijk om tot een conclusie te komen over de invloed van PPI's op cardiovasculaire uitkomsten.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG

11.2 Dementie

De studies die de associatie tussen PPI en dementie evalueren, vertonen tegenstrijdige resultaten.

De systematische review van 11 studies van Batchelor R et al. 2017(168) toonde aan dat de meerderheid van de studies **een verhoogd risico op dementie en acute cognitieve stoornissen** rapporteerden bij PPI-gebruik. De auteurs concludeerden echter dat de gerapporteerde associatie tussen PPI-gebruik en dementie wordt beperkt door methodologische problemen en tegenstrijdige resultaten. Met uitzondering van 1 RCT, waren alle studies observationeel.

De populatie-gebaseerde cohortstudie van Tai SY et al. 2017(169) vond **een verhoogd risico op dementie** bij Aziatische patiënten die PPI innemen. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 55 jaar en de gemiddelde follow-up was ongeveer 8-9 jaar. Bij de discussie van de beperkingen van dit retrospectieve onderzoek, vermelden de auteurs het gebrek aan gedetailleerde informatie over mogelijke 'confounders' zoals rookgewoonten, opleidingsniveau en socioeconomische status.

De prospectieve populatie-gebaseerde cohortstudie van Gray SL et al. 2017(169) vond **geen significante associatie** tussen PPI-gebruik en **dementie of de ziekte van Alzheimer**. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was 74 jaar en de gemiddelde follow-up was 7,5 jaar.

De longitudinale observationele studie van Goldstein FC et al. 2017(170) vond **een lager risico op milde cognitieve stoornissen of dementie** bij continu en intermitterend PPI-gebruik. Deze studie werd niet uitgevoerd in de eerste lijn maar in een tertiair academisch instituut voor de ziekte van Alzheimer. De gemiddelde leeftijd van deze populatie was ongeveer 74 jaar en op basis van het aantal jaarlijkse bezoeken, schatten we een mediane follow-up van 3,5 en 4 jaar voor respectievelijk 'altijd PPI gebruikers', 'intermitterende PPI gebruikers', en 'nooit PPI gebruikers'.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.3 Community-acquired pneumonia

De systematische review en meta-analyse van Lambert 2015(171) zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en *community-acquired* pneumonia (CAP) evalueerden.

Er werden 32 studies gevonden, waarvan 10 cohortstudies, 17 case-control studies, en 1 case-crossover studie. De cohortstudies werden uitgevoerd in verschillende populaties: sommige bij (relatief) gezonde volwassenen, anderen bij personen met specifieke comorbiditeit of risicofactoren zoals astma of COPD, of ouderen die werden opgenomen op afdelingen interne geneeskunde.

Deze studie vond **meer CAP diagnoses en meer hospitalisaties voor CAP** in PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers. Er was echter een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2=99.2\%$), wat de vraag oproept of het poolen van deze resultaten van deze studies wel geschikt was.

De associatie tussen PPI-gebruik en meer CAP diagnoses was consistent voor verschillende leeftijden (>65 of <65j) en dosissen (lage of hoge dosis). De analyse van de verschillende behandelingsduur met PPI's toonde echter aan dat enkel een **korte behandeling** (<1 maand) statistisch significant geassocieerd was met een diagnose van CAP.

Lambert 2015 evalueerde ook de associatie tussen H2-antihistaminica en CAP, en vond geen statistisch significante associatie.

Estborn 2015(172), een meta-analyse van individuele patiëntendata van 24 RCT's (zowel gepubliceerd als niet gepubliceerd), afkomstig van de AstraZeneca-veiligheidsdatabase, vond geen hoger risico op pneumonia tussen esomeprazole en placebo. De studie vond wel een statistisch significant hoger risico in de subgroep van 65-plussers maar dit werd niet duidelijk gerapporteerd.

Er werden zes aanvullende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van Lambert 2015. Deze studies keken naar zeer verschillende populaties. Vijf van de cohortstudies maakten gebruik van een Taiwanese veiligheidsdatabase en evalueerden het risico op pneumonia in populaties met specifieke comorbiditeiten:

- Ho 2014 (173) vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in volwassenen met *niet-traumatische intracraniale bloedingen*.
- Lee 2015(174) vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *recent gediagnosticeerde COPD*.
- Chen 2015(175) vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *chronische nieraandoeningen*.
- Ho 2017(176) vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers versus niet-PPI gebruikers in patiënten met *dementie*.
- Hsu 2017(177) vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers met een recente GORZ diagnose versus niet-PPI gebruikers in de algemene populatie.

Eén cohortstudie uit het VK (Othman 2016(178)) vergeleek volwassen patiënten met een nieuw voorschrift voor PPI's met individueel gematchte controles en vond **meer pneumonie** bij PPI-gebruikers. Hiernaast werden in deze studie twee verschillende analysemethoden gebruikt om het effect van confounders tot een minimum te beperken, en werd geconcludeerd dat het verhoogde risico volledig kon worden verklaard door een onderliggend verhoogd risico op pneumonia in de periode *vóór* er een PPI werd voorgeschreven.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.4 Renale ongewenste effecten

De systematische review en meta-analyse van Nochaiwong 2017(179) zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en negatieve nieruitkomsten, zowel acuut als chronisch, evalueerden.

Er werden 9 cohortstudies met 11 unieke cohorten gevonden.

De meeste cohortstudies werden uitgevoerd bij volwassenen zonder specifieke comorbiditeiten of risicofactoren, met uitzondering van één studie bij ernstig zieke patiënten.

Er werd **meer acute interstitiële nefritis (AIN)** en **meer acute nierinsufficiëntie (AKI)**, evenals **meer chronische nierinsufficiëntie (CKD)** en **meer 'end-stage renal disease' (ESRD)** gezien bij PPI-gebruikers in vergelijking met niet-PPI gebruikers.

Er werd ook meer **meer AKI, meer CKD en meer ESRD** gezien bij PPI-gebruikers in vergelijking met gebruikers van H2-antihistaminica.

Er werden twee aanvullende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van Nochaiwong 2017. Beide studies vergeleken het gebruik van PPI's met H2-antihistaminica.

- Gezien AKI een risicofactor is voor CKD, evalueerde Xie 2017(180) of PPI-gebruik ook geassocieerd was met CKD bij patiënten zonder bewijs van AKI. Er werd zowel **meer CKD** als **meer ESRD** gezien bij gebruik van PPI's vergeleken met H2-antihistaminica.
- Klatter 2017(181) zag **meer progressie van CKD** (gedefinieerd als de verdubbeling van creatinine) en **meer AKI** bij gebruik van PPI's versus H2-antihistaminica, maar **geen verschil voor ESRD**.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.5 Gastro-intestinale infecties

11.5.1 Clostridium difficile infecties

De systematische review en meta-analyse van Trifan et al. 2017(182) vond 40 case-controle en 16 cohortstudies. De auteurs concludeerden dat er **een verhoogd risico** was voor een infectie met Clostridium difficile bij patiënten op PPI's. Er was een aanzienlijke statistische heterogeniteit tussen de studies en er was bewijs van publicatiebias. Andere beperkingen die werden gerapporteerd omvatten het gebrek aan aanpassingen voor belangrijke 'confounders' (e.g. comorbiditeit) en het gebrek aan informatie met betrekking tot de dosering en duur van PPI-gebruik.

De populatie-gebaseerde cohortstudie van Wei L et al. 2017(183) vond een associatie tussen maagzuurremmers een **een verhoogd risico** op infectie met Clostridium difficile, zowel in de gemeenschap als in een ziekenhuissetting. Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor PPI's en H2-antihistaminica. De resultaten werden enkel afzonderlijk gerapporteerd in hun analyse om een dosis-respons-relatie te evalueren. In deze analyse werd geen dosis-respons-relatie waargenomen.

De auteurs vermelden een aantal mogelijke bronnen van 'confounding' in hun bespreking van de beperkingen van de studie, waaronder het gebrek aan een aanpassing van de analyse voor *over-the-counter* PPI's, NSAID-gebruik, informatie over roken, alcohol en andere niet-geregistreerde 'confounding' factoren.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.5.2 Andere gastro-intestinale infecties

De systematische review van Bavishi C et al. 2011(184) concludeert, gebaseerd op case-controle evaluaties, dat PPI-gebruik geassocieerd is met **een verhoogde vatbaarheid** voor infecties met Campylobacter en Salmonella. Een aantal studies rapporteerde resultaten voor bacteriële gastro-enteritis in het algemeen en niet voor elk pathogeen afzonderlijk.

Het is mogelijk dat, zoals aangegeven door andere auteurs(185), er een '*healthy control bias*' aanwezig was in deze case-controlestudies. Er werden vergelijkbare cijfers van infectie gezien bij 'niet-gezonde controles' en personen op PPI's.

De cohortstudie van Brophy S et al. 2013(186) concludeerde dat er **geen bewijs** is dat het verhoogd risico op infectie **toe te schrijven is aan PPI's**. Patiënten met een voorschrift voor PPI's, hadden een hogere frequentie van infecties met Salmonella en Campylobacter al vóór ze een PPI voorgeschreven hadden gekregen in vergelijking met patiënten die nooit een voorschrift voor PPI's hadden gekregen tijdens de studieperiode. Zowel degenen die een PPI voorgeschreven hadden gekregen en degenen die geen PPI hadden voorgeschreven gekregen, hadden met de tijd een stijgende frequentie van infecties met Salmonella en Campylobacter.

De prospectieve studie van Hassing RJ et al. 2016(185) steunt een associatie tussen PPI's en **een verhoogd risico** op bacteriële gastro-enteritis. Door het risico op selectie - en informatie bias in hun studie design te verminderen, toonden de auteurs echter aan dat **het verhoogde risico lager is** dan eerder werd aangenomen. De auteurs vermelden enkele mogelijke bronnen van 'confounding' waarmee geen rekening werd gehouden zoals het voedingspatroon, het gebrek aan informatie over reizen, diagnostische nauwkeurigheid en de oudere populatie in deze studie.

De studie van Wei L et al. 2017(183) vond een associatie tussen maagzuurremmers en **een verhoogd risico** op bacteriële gastro-enteritis, zowel in de gemeenschap als in een ziekenhuissetting. Er werden geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd voor PPI en H2-antihistaminica. De resultaten werden enkel afzonderlijk gerapporteerd in hun analyse om een dosis-respons relatie te evalueren.

Zowel Brophy S et al. 2013(186) als Wei L et al. 2017(183) probeerden risicoveranderingen over de tijd aan te pakken in hun analyse, met name voor 'PPI-blootstelling'. Er worden echter inconsistente resultaten gerapporteerd. Beide studies zijn moeilijk te vergelijken omwille van verschillen in analysetechniek, duur van follow-up, en de wijze waarop 'PPI-blootstelling' werd gedefinieerd.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.6 Maagkanker

De systematische review en meta-analyse van Tran-Duy et al. 2016(187) identificeerde 3 retrospectieve studies die het risico op maagkanker met PPI-gebruik evalueerden. Deze studie vond **een verhoogd risico** op maagkanker. De auteurs concluderen echter dat deze associatie mogelijks beïnvloed werd door bias vanwege het beperkte aantal studies en mogelijke 'confounding' factoren. De studies hadden bijvoorbeeld niet gecontroleerd voor H pylori-status. Bovendien werd geen rekening gehouden met 'protopathic bias'.

De nationale populatie-gebaseerde studie van Brusselaers et al. 2017(188) vond **een verhoogd risico** op maagkanker bij patiënten op een onderhoudsbehandeling met PPI's. Ondanks het gebrek aan informatie over een aantal potentiële 'confounders', probeerde deze studie rekening te houden met indicatiebias en 'protopathic bias'. Een analyse bij patiënten op H2-antihistaminica vond geen significante associatie met maagkanker. De gemiddelde follow-up van het PPI-cohort was 4,9 jaar.

De populatie-gebaseerde studie van Cheung et al. 2018(189) vond **een verhoogd risico** op maagkanker bij PPI-gebruik in patiënten geïnfecteerd met H. pylori die een eradicationbehandeling hadden gekregen. Bovendien was dit verhoogd risico dosisafhankelijk en tijdsafhankelijk. Er werd geen significante associatie waargenomen bij mensen op H2-antihistaminica. De analyse werd aangepast om 'protopathic bias' te vermijden. Er werd echter geen rekening gehouden met verschillende andere potentiële 'confounders'. De mediane follow-up van het PPI-cohort was 7,4 jaar.

De retrospectieve subgroepanalyse van Niikura et al. 2018(190) vond **een verhoogd risico** op maagkanker bij PPI-gebruik in patiënten die een H. Pylori-eradicationbehandeling hadden gekregen. Er werd geen associatie gevonden voor H2-antihistaminica. De gemiddelde follow-up was 6,9 jaar.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

11.7 Fracturen

De systematische review en meta-analyse van Zhou 2016(191) zocht naar observationele studies die de associatie tussen PPI-gebruik en fractuurrisico evalueerden.

Er werden 18 studies gevonden, waarvan 9 cohortstudies en 9 case-controlestudies.

De meeste cohortstudies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen zonder specifieke comorbiditeiten of risicofactoren.

Er werden **meer heup-, 'any-site' - en wervelfracturen** gezien bij PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers. Zowel een lang (>1 jaar) als een kort (<1 jaar) gebruik van PPI's waren geassocieerd met meer fracturen.

Er werden drie bijkomende cohortstudies gevonden die gepubliceerd werden na de finale zoekdatum van de systematische review. Deze studies kijken naar drie zeer verschillende populaties:

- Eén cohortstudie (van der Hoorn 2015(192)) die het fractuurrisico evalueerde bij *oudere vrouwen*, zag een statistisch significant **verhoogd aantal fracturen** bij PPI-gebruikers vergeleken met niet-PPI gebruikers.
- Eén cohortstudie (Chen 2016(193)) evalueerde *patiënten met GORZ* op PPI's en een gematchte cohort uit de algemene populatie. Er werd **geen significant verschil** gezien tussen PPI-gebruikers en niet-PPI gebruikers voor heupfracturen.
- Eén cohortstudie (Lin 2018(194)) evalueerde het fractuurrisico bij *patiënten met een recent gediagnosticeerde beroerte*. Het gebruik van PPI's was geassocieerd met een statistisch significant **verhoogd risico op heupfracturen en wervelfracturen**, in vergelijking met niet-PPI gebruikers.

De kwaliteit van evidentie is LAAG tot ZEER LAAG.

12 Interacties

Interacties tussen PPI's en andere geneesmiddelen kunnen worden onderverdeeld in drie categorieën: veranderingen in de intestinale absorptie van medicatie, effecten van PPI's, en additieve effecten.

12.1 Veranderingen in intestinale absorptie

PPI's verhogen de pH van het maagzuur en kunnen de absorptie van bepaalde geneesmiddelen veranderen. Het grootste deel van de beschikbare informatie gaat over omeprazol(195).

Medication class	Molecules	Effect
Antifungalazole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, variconazole</i>	↓ Decreased absorption of theazole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyridole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

Tabel 51

12.2 Effecten van PPI's op metabolisatie en excretie

PPI's worden gemetaboliseerd door CYP450 enzymen, meestal door CYP2C19. Hoeveel van dit enzym in het cytochroom P450 aanwezig is, verschilt van persoon tot persoon. Daarenboven is omeprazol (de molecule met de meeste onderbouwing) slechts een zwakke inhibitor van CYP2C19.

Medication class	Molecules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

Tabel 52

De interactie tussen **clopidogrel** en PPI's krijgt de meeste aandacht. Er is een veelvoud aan studies over dit onderwerp gepubliceerd (zie ook deel 11.1 van dit document). Sommige richtlijnen vermelden deze interactie, maar wijzen dit effect van de hand (GORD 2013(10)). Eén richtlijn stelt

zelfs dat een RCT "zekerheid bood dat PPI's niet op betekenisvolle wijze interageren met clopidogrel"(Freedberg 2017 long term PPI guideline(15)).

Ons eigen onderzoek voor deze review van de literatuur was niet in staat om sterke onderbouwing te vinden voor een effect van PPI's op clopidogrel.

13 Referenties

1. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 988-1013.
2. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65: 19-31.
3. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline 2014;cg 184.
4. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;11: Cd011194.
5. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;373: 215-25.
6. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153: 35-48.
7. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58: 295-300.
8. Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Statistics in medicine* 2016;35: 1749-62.
9. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
10. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 308-28; quiz 29.
11. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2016;111: 30-50; quiz 1.
12. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015;30: 804-20.
13. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63: 7-42.
14. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2017;63: 354-64.
15. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152: 706-15.
16. NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. NICE Key therapeutic topic 2015.
17. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Clinical guideline 2009.
18. NICE. Osteoarthritis: care and management. NICE Clinical guideline 2014.
19. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47: 473-80.
20. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002;37: 1395-402.

21. Catapani W, Guedes FS. A clinical trial assessing the efficacy of a therapeutic encounter versus traditional consultation in the management of functional dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110: S751-2.
22. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999;34: 575-9.
23. Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011;60: 442-8.
24. Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005;37: 87-91.
25. Hengels KJ. Therapeutic efficacy of 15mg lansoprazole mane in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): a multicentre, randomised, double-blind study. *Gut* 1998;43: A89.
26. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 729-40.
27. Majewski M, Sarosiek I, Cooper CJ, Wallner G, McCallum RW, Edlavitch SA, et al. Gastric pH and Therapeutic Responses to Exsomeprazole in Patients With Functional Dyspepsia: Potential Clinical Implications. *The American journal of the medical sciences* 2016;352: 582-92.
28. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *The American journal of medicine* 2004;116: 740-8.
29. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European gastroenterology journal* 2013;1: 445-52.
30. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 1055-65.
31. Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26: 673-82.
32. Tominaga K. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia-a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study2010.
33. van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, Flook N, White RJ, Chakraborty B, et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 2096-106.
34. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51: 502-6.
35. Dillon JF, Finch PJ, Baxter G. A comparison of lansoprazole vs ranitidine in the treatment of functional ulcer-like dyspepsia as defined by the Rome II criteria. *Gut* 2004;53: A285.
36. Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *Journal of gastroenterology* 2011;46: 183-90.
37. Jiang Q, Ding X, Zhang S, Wang H, Yu X, Xie S. Comparison of mosapride and pantoprazole in treating functional dyspepsia2011. 547-50 p.

38. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in Functional Dyspepsia Compared to Pantoprazole: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Study. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2016;22: 254-63.
39. Kamiya T, Shikano M, Kubota E, Mizoshita T, Wada T, Tanida S, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2017;60: 130-5.
40. Li ZG, X., Yiqi D, Wenhong L, Xiao SD. Low-dose omeprazole treatment of functional dyspepsia. *Chinese Journal of Gastroenterology* 2003;6: 337-9.
41. Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2013;19: 8408-19.
42. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 181-8.
43. Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1261-72.
44. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2005;50: 2009-18.
45. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 213-24.
46. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32: 974-9.
47. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 907-14.
48. Miner P, Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 1332-9.
49. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Archives of internal medicine* 2000;160: 1803-9.
50. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001;15: 347-54.
51. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14: 857-63.
52. Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, Chikama T, Yamauchi M, Tsuru T, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *Journal of gastroenterology* 2008;43: 670-8.
53. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 1054-64.
54. Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 2849-57.

55. Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K, et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21 Suppl 2: 10-8.
56. Juul-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 207-12.
57. Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, Skoury AM, Haddad R, El-Samad S, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2012;18: 2390-5.
58. Nakamura K, Akiho H, Ochiai T, Motomura Y, Higuchi N, Okamoto R, et al. Randomized controlled trial: roxatidine vs omeprazole for non-erosive reflux disease. *Hepato-gastroenterology* 2010;57: 497-500.
59. Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *The Medical journal of Australia* 2002;177: 423-7.
60. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: Cd002095.
61. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11: 765-73.
62. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319: 550-3.
63. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd003243.
64. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goeree R, Ungar W, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. *Surgical endoscopy* 2011;25: 2547-54.
65. Grant A, Wileman S, Ramsay C, Bojke L, Epstein D, Sculpher M, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of minimal access surgery amongst people with gastro-oesophageal reflux disease - a UK collaborative study. *The REFLUX trial. Health technology assessment (Winchester, England)* 2008;12: 1-181, iii-iv.
66. Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57: 1207-13.
67. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *The British journal of surgery* 2005;92: 695-9.
68. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *Jama* 2011;305: 1969-77.
69. Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2011.
70. Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost analysis of long-term treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) with esomeprazole on-demand treatment or esomeprazole continuous treatment: an open, randomized, multicenter study in Switzerland.

Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2009;12: 273-81.

71. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, Harthoň C, Jorgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 183-91.
72. Morgan DG, O'Mahony MF, O'Mahony WF, Roy J, Camacho F, Dinniwel J, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007;21: 820-6.
73. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
74. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V, The Italian One Investigators Study G. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 349-56.
75. Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2007;19: 205-11.
76. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 959-66.
77. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis--results from the maintenance phase of the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1165-71.
78. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2006;74: 145-54.
79. Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25: 1461-9.
80. Vcev A, Begic I, Ostojic R, Jurcic D, Bozic D, Soldo I, et al. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Collegium antropologicum* 2006;30: 519-22.
81. Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care--prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 967-78.
82. Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-esophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3091-8.
83. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 50-6.
84. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2015;40: 368-75.
85. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 413-21.

86. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *The American journal of gastroenterology* 2000;95: 3071-80.
87. Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1996;124: 859-67.
88. Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 1611-20.
89. Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 25-31.
90. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology* 1995;20: 192-5.
91. Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes-Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of *Helicobacter pylori* infection on healing rate. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2002;15: 50-6.
92. Metz DC, Bochenek WJ. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 155-64.
93. Richter JE, Fraga P, Mack M, Sabesin SM, Bochenek W. Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 567-75.
94. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 455-63.
95. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 575-83.
96. Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 852-9.
97. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 333-41.
98. Laine L, Katz PO, Johnson DA, Ibegbu I, Goldstein MJ, Chou C, et al. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive oesophagitis - the results of two double-blind studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 203-12.
99. Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 321-6.
100. Gillissen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 332-40.
101. Moraes-Filho JP, Pedroso M, Quigley EM. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39: 47-56.
102. Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3112-7.

103. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1249-58.
104. Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 852-7.
105. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 656-65.
106. Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 844-50.
107. Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2009;15: 990-5.
108. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 503-6.
109. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-Dose, New-Generation Proton Pump Inhibitors Do Not Improve *Helicobacter pylori* Eradication Rate. *Helicobacter* 2007;12: 638-42.
110. Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 283-8.
111. Miehke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in the absence of antimicrobial resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 799-804.
112. Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Digestive diseases and sciences* 2007;52: 1505-12.
113. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001;13: 1457-65.
114. Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1605-11.
115. Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1381-7.
116. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice* 2013;2013: 327571.
117. Dekkers, Beker, Thjodleifsson, Gabryelewicz, Bell, Humphries. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13: 49-57.
118. J.-C. Delchier GCTJH. Rabeprazole, 20 mg Once Daily or 10 mg Twice Daily, Is Equivalent to Omeprazole, 20 mg Once Daily, in the Healing of Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35: 1245-50.

119. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003;18: 1392-8.
120. Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*;37: 741-50.
121. Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P, Ravic M, Miller N, On Behalf Of The Rose Trial I. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41: 1132-40.
122. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2007;13: 4467-72.
123. Rees JRE, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
124. Caldwell MTP, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessey TPJ. A randomized trial on the effect of acid suppression on regression of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1996;110: A074.
125. Weinstein WM, Lieberman D, Lewin DN, Weber LJ, Berger ML, Ippoliti A. Omeprazole-induced regression of Barrett's oesophagus: a 2 year randomized controlled double blind trial. *Gastroenterology* 1996;110: A294.
126. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999;45: 489-94.
127. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Annals of surgery* 2003;237: 291-8.
128. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
129. Janssen W, Meier E, Gatz G, Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mildgastroesophageal reflux disease: Once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2005;66: 345-63.
130. van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81: 43-52.
131. Bayerdorffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Munoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology* 2016;16: 48.
132. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1399-406.
133. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;43: 1262-75.
134. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 135-40.
135. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous

- non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31: 753-8.
136. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32: 401-13.
137. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archives of internal medicine* 2002;162: 169-75.
138. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;338: 727-34.
139. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *The New England journal of medicine* 2002;346: 2033-8.
140. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 829-36.
141. Li XY, Wang L, Yu WW, Lin CS. Preventive effect of esomeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced peptic ulcer. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China* 2009;9: 917-8.
142. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97: 797-802.
143. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;36: 115-25.
144. Xie L, Yang XF, Wu Q, Hu Y. Effect observation of proton pump inhibitor on preventing the risk of mucosa lesion in upper digestive tract associated with long-term administration of low-dose aspirin. *J Mod Med Health* 2013;29: 2733-5.
145. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *The American journal of gastroenterology* 2008;103: 2465-73.
146. Yuan DXL, C.Q., Ma X. Clinical study of esomeprazole on the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastroduodenal injury. *The Journal of Practical Medicine* 2010;26: 1816-8.
147. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2007;369: 1621-6.
148. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 701-10.
149. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World journal of gastroenterology* 2015;21: 5382-92.
150. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1909-17.

151. Ren YH, Zhao M, Chen YD, Chen L, Liu HB, Wang Y, et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal* 2011;124: 856-61.
152. Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63: 1061-8.
153. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open heart* 2015;2: e000248.
154. Aihara H, Sato A, Takeyasu N, Nishina H, Hoshi T, Akiyama D, et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012;80: 556-63.
155. Hsu P. Proton pump inhibitor prevents clinically significant upper gastrointestinal events in clopidogrel users with ulcer history. *. Digestive Disease Week* 2012;142: S27.
156. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, lung & circulation* 2018;27: 443-50.
157. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, Hansen PW, Charlot MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Journal of internal medicine* 2018;283: 268-81.
158. Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 1084-93.
159. Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, et al. Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
160. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2016;2: 13-9.
161. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
162. Ayub A, Parkash O, Naeem B, Murtaza D, Khan AH, Jafri W, et al. Proton pump inhibitors and other disease-based factors in the recurrence of adverse cardiovascular events following percutaneous coronary angiography: A long-term cohort. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2016;35: 117-22.
163. Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U, Sartori S, Aquino M, Farhan S, et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017;89: E217-e25.
164. Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT, Chen CY. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PloS one* 2015;10: e0135915.
165. Jackson LR, 2nd, Peterson ED, McCoy LA, Ju C, Zettler M, Baker BA, et al. Impact of Proton Pump Inhibitor Use on the Comparative Effectiveness and Safety of Prasugrel Versus Clopidogrel: Insights From the Treatment With Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.

166. Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke* 2015;46: 722-31.
167. Zhu P, Gao Z, Tang XF, Xu JJ, Zhang Y, Gao LJ, et al. Impact of Proton-pump Inhibitors on the Pharmacodynamic Effect and Clinical Outcomes in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: A Propensity Score Analysis. *Chinese medical journal* 2017;130: 2899-905.
168. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32: 1426-35.
169. Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS one* 2017;12: e0171006.
170. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1969-74.
171. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015;10: e0128004.
172. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42: 607-13.
173. Ho SW, Tsai MC, Teng YH, Yeh YT, Wang YH, Yang SF, et al. Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors. *BMJ open* 2014;4: e006710.
174. Lee SW, Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, Lee TY, Tung CF. The impact of acid-suppressing drugs to the patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide, population-based, cohort study. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2015;20: 263-7.
175. Chen CH, Lin HC, Lin HL, Lin YT, Chou JM, Hsu SP, et al. Proton pump inhibitor usage and the associated risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2015;48: 390-6.
176. Ho SW, Teng YH, Yang SF, Yeh HW, Wang YH, Chou MC, et al. Association of Proton Pump Inhibitors Usage with Risk of Pneumonia in Dementia Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1441-7.
177. Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PloS one* 2017;12: e0183808.
178. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;355: i5813.
179. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2017.
180. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney international* 2017;91: 1482-94.
181. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017;153: 702-10.
182. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2017;23: 6500-15.

183. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 1298-308.
184. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34: 1269-81.
185. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *European journal of epidemiology* 2016;31: 1057-63.
186. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 1094-100.
187. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14: 1706-19.e5.
188. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ open* 2017;7: e017739.
189. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67: 28-35.
190. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2017.
191. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 339-47.
192. van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81: 675-82.
193. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 2117-26.
194. Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2018;29: 153-62.
195. Prescire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. *Prescire* 2017.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV