Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: huidige stand van zaken en evaluatie van het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen.

MONBAILLIU EVELIEN, K.U. Leuven

Promotor: Prof. Dr. De Sutter An, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Bogaert Hans, huisarts

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Huisarts-in-opleiding: Dr. Evelien MONBAILLIU, KU Leuven
Promotor: Prof. Dr. An DE SUTTER, UGent
Co-promotor en praktijkopleider: Dr. Hans BOGAERT, huisarts

Context: Protonpompinhibitoren worden frequent voorgeschreven door artsen: een toename aan gebruik van dit geneesmiddel wordt wereldwijd waargenomen. Er wordt echter gewaarschuwd voor de nevenwerkingen en medische kosten die gepaard gaan met gebruik op de lange termijn. Van hieruit werden al verschillende jaren adviezen en richtlijnen opgesteld die een reductie van het chronisch gebruik van protonpompinhibitoren adviseren, tot op heden echter zonder veel succes.

Onderzoeksvraag: In deze masterproef wordt het chronisch voorschrijfgedrag rond protonpompinhibitoren in twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen vergeleken met de hedendaagse literatuur. Vervolgens wordt nagegaan of een interventie bij de huisartsen tot een meer evidence based aanpak kan leiden, met bijgevolg een reductie van het aantal voorschriften voor protonpompinhibitoren.

Methode: 1. Een oriënterend literatuuronderzoek werd uitgevoerd, bestaande uit twee delen. Ten eerste werd de evidentie rond het voorschrijven van protonpompinhibitoren nagegaan. Hierbij werd de nadruk gelegd op correcte indicatiestellingen voor tijdelijk en chronisch gebruik, alsook de nadelen bij chronisch gebruik. Ook werd de evidentie rond een mogelijke afbouw onderzocht. Het tweede luik bestond uit een literatuuronderzoek naar de bevindingen rond een interventie op het niveau van de huisartsen. Telkenmale werden eerst recente en grote richtlijnen bestudeerd, zoals CEBAM, EBMPracticeNet, NHG, NICE en National Guideline Clearinghouse. Ook andere Belgische bronnen zoals het RIZIV, BCFI en Farmaka werden geconsulteerd. In tweede instantie werd de zoektocht uitgebreid, voornamelijk door middel van de Pubmed database.
2. Een educatieve interventie werd uitgevoerd in twee huisartsenpraktijken, waar 7 huisartsen en 2 huisartsen-in-opleiding werkzaam zijn. De interventie bestond uit een bijscholing rond correct (chronisch) gebruik van protonpompinhibitoren. Voorafgaand aan de interventie werd gedurende een periode van 3 maanden een retrospectieve steekproef uitgevoerd bij actieve, meerderjarige, GMD-houdende patiënten in beide praktijken. Zeven maanden na de interventie werden deze patiënten en hun gebruik opnieuw geëvalueerd, in de hoop een reductie van onnodig chronisch PPI-gebruik waar te nemen.

Resultaten: Gemiddeld 14,71% van de 136 patiënten die onnodig chronisch een PPI gebruikte kon afgebouwd worden conform de richtlijnen: zij konden hun gebruik stoppen, met eventueel 'zo nodig' gebruik bij klachten. Een minderheid van 7,35% van deze 136 onnodige gebruikers kon hun medicatie verminderen, maar bleef een chronisch gebruik hanteren. Gedurende de opvolgingsperiode van 7 maanden werd 38,97% van de patiënten niet aangesproken door de arts op hun onnodig chronisch PPI-gebruik. Een even groot percentage kon geen afbouw bekomen.

Conclusie: Een bijscholing bij huisartsen kan onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren reduceren. Hierbij is het belangrijk een intrinsieke motivatie bij de huisartsen teweeg te brengen. Bij de afbouw is het belangrijk de reden voor afbouw uit te leggen, een methode voor afbouw aan te reiken, alsook te waarschuwen rond rebound hyperaciditeit en in te lichten rond een mogelijke 'on demand' behandeling. Op deze manier kan uiteindelijk een belangrijk deel van de patiënten afgebouwd worden.

Trefwoorden: protonpompinhibitoren, maagklachten, gastro-oesofageale reflux, interventie, evidence based medicine

Contactgegevens: evelienmonb@gmail.com

Inhoud

Abstract 1
Inleiding 1
Overzicht van de huidige richtlijnen rond het gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk. 3
1. Methode 3
2. Epidemiologie 3
3. Protonpompinhibitoren 4
3.1. Definitie en werkingsmechanisme 4
3.2. Stof- en merknamen 5
3.3. Nevenwerkingen en nadelen van chronisch gebruik 5
4. Indicatiestelling voor protonpompinhibitoren 9
4.1. Gastro-oesofageale reflux en refluxoesofagitis 9
4.2. Preventie van gastroduodenale ulcera(ties) door het gebruik van niet-steroïdale middelen (NSAID's) bij risicopatiënten 12
4.3. Gastro-duodenale ulcera en eradicatie van Helicobacter pylori (HP) 12
4.4. Syndroom van Zollinger-Ellison 13
4.5. Additieve indicatie: preventie bij acetylsalicylzuurderivaat bij risicopatiënten 13
5. Chronisch gebruik van protonpompinhibitoren 13
6. Afbouw bij onnodig chronisch gebruik 13
Interventie op het niveau van de huisartsen voor afbouw van onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren: literatuuronderzoek. 15
1. Inleiding 15
2. Methode 15
3. Interventie in de eerstelijnsgezondheidszorg 16
4. Opbouw van de interventie 17
Methode 20
1. Doelstelling van het onderzoek 20
2. Opzet van het onderzoek 20
3. Studiepopulatie 21
4. Data-analyse 23
Resultaten 23
4.1. Gebruik van protonpompinhibitoren voorafgaand aan de interventie 23
4.2. Gebruik van protonpompinhibitoren na de interventie 25
4.3. Besluit 27
Discussie 28
Conclusie 31
Dankwoord 31
Referenties 32
Bijlages 35
1. Goedgekeurd protocol voor de Commissie voor Medische Ethiek 35
2. Gunstig advies ethisch comité 36
3. Hand-outs van de bijscholing 38
4. Informatiebrief voor de arts 43
5. Toestemmingsformulier (informed consent) voor de arts 44
6. Poster in de wachtzaal 45
7. Informatiebrief voor de patiënt 46
8. Toestemmingsformulier (informed consent) voor de patiënt 47
9. Praktijkrichtlijn 48

Inleiding

In de eerste lijn vormen maagklachten een frequente aanmeldingsreden (1,2). Hierbij zijn protonpompinhibitoren (PPI) effectieve geneesmiddelen om de maagzuurproductie te reduceren. Ze worden dan ook frequent voorgeschreven door artsen: een toename aan PPI-gebruik wordt wereldwijd waargenomen. In de literatuur wordt echter gewaarschuwd voor de nevenwerkingen en medische kosten geassocieerd met het gebruik op lange termijn.

In 2010 formuleerden de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) en de tripartite-werkgroep (een werkgroep gelijkwaardig samengesteld uit vertegenwoordigers van de wetenschappelijke verenigingen, de artsensyndicaten en de ziekenfondsen) reeds aanbevelingen voor het correct gebruik van PPI (3). In de praktijk wordt echter opgemerkt dat deze richtlijnen vaak niet strikt genoeg nageleefd worden: PPI's worden vaak voorgeschreven zonder een duidelijke of correcte indicatie (4), voor een langere periode of aan een hogere dosis dan aanbevolen wordt (5,6). Zo verdeelde het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) in juni 2015 nog een brochure met 'huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn' onder de Vlaamse huisartsen, teneinde adequate voorschrijfprincipes terug onder de aandacht te brengen (7). Hierin werd nogmaals benadrukt in welke omstandigheden voorschriften van protonpompinhibitoren in de tijd dienen te worden beperkt.

Ook het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) vernieuwde in 2013 nog hun richtlijn rond maagklachten (2). Hierin wordt eveneens aandacht gevestigd op onnodig chronisch gebruik, wat vaak ontsnapt aan het zicht van de huisarts. Als mogelijke oplossing voor deze problematiek wordt geopperd een protocol op te stellen dat handelt rond een herhaling van voorschriften en de opvolging van de indicatiestelling hiervan. Ook het actief aanbieden van de afbouw door de arts wordt hier benadrukt, wat in de realiteit vaak niet gebeurt.

Een kritische blik op de huidige situatie dringt zich op: wat maakt dat er nog steeds een toename van het PPI-gebruik waargenomen wordt ondanks de huidige aanbevelingen?
Ten eerste blijkt het noodzakelijk dieper in te gaan op de mogelijke ongewenste effecten die met (chronisch) PPI-gebruik gepaard gaan. In welke mate is chronisch PPI-gebruik schadelijk?
Daarnaast dient het huidige PPI-gebruik geëvalueerd te worden. Klopt het dat er vaak een foutieve indicatiestelling voor PPI's aanwezig is? Kan het PPI-gebruik daadwerkelijk teruggeschroefd worden door het sensibiliseren van huisartsen? Wanneer een huisarts de patiënt hier actief op aanspreekt en een afbouw aanbiedt zoals het NHG voorstelt, kan dan ook effectief een afbouw van de PPI's bekomen worden?

De doelstelling van dit project is een evaluatie te bekomen van het afbouwen van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk. Hiervoor werkten twee huisartsen-in-opleiding samen, zodat een analyse kon plaatsvinden van gegevens uit twee opleidingspraktijken, teneinde een grotere en bijgevolg representatievere populatie te bekomen. Deze masterproeven zijn mede geïnspireerd door de masterproef van dr. Stefanie Pauwels (8), die zich ook over dit onderwerp gebogen heeft.

Twee onderzoeksvragen werden geformuleerd. Deze masterproef legt zich voornamelijk toe op artsgebonden factoren. Weten huisartsen voldoende rond de neveneffecten van het chronisch gebruik van protonpompinhibitoren? Kunnen de cognities van huisartsen rond de indicatiestelling

van protonpompinhibitoren bijgesteld worden? Kan een bijscholing met bijbehorende sensibilisering leiden tot een positief effect op de afbouw van incorrect chronisch gebruik van protonpompinhibitoren? Naast de correcte aanpak en aandacht vanwege de arts, spelen echter ook patiëntgebonden factoren een rol in het slagen van een mogelijke afbouw. Hierop spitst mijn collega, dr. De Groote Annelies, zich toe in haar masterproef (9). Zij zal evalueren welke factoren de slaagkans van een afbouw kunnen beïnvloeden en of wij als arts onze patiënt hierin eventueel op een betere manier kunnen ondersteunen. Op deze manier hopen wij met dit project bij te dragen tot nieuwe inzichten voor een verbetering van het evidence based werken met PPI's.

Overzicht van de huidige richtlijnen rond het gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk.

1. Methode

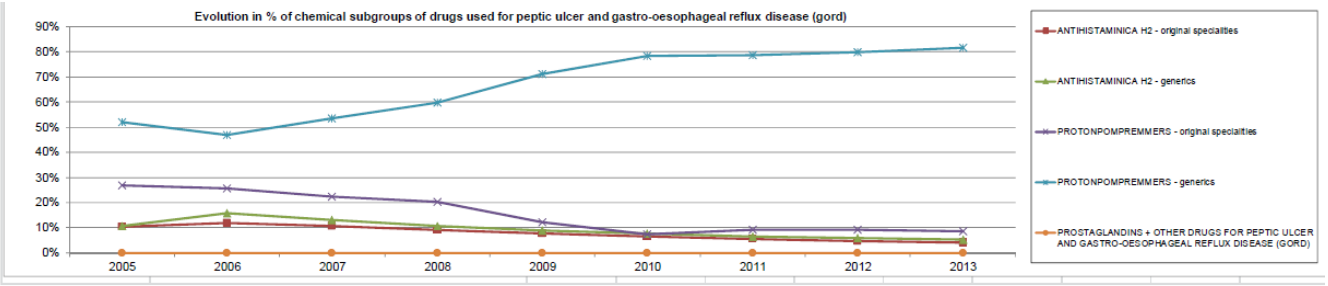
In dit eerste luik van het literatuuronderzoek, betreffende de huidige stand van zaken rond (chronisch) gebruik van protonpompinhibitoren, werden in eerste instantie bestaande quaternaire bronnen geraadpleegd. De geraadpleegde bronnen betroffen CEBAM, EBMPracticeNet, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Farmaka, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en National Guideline Clearinghouse. Domus Medica beschikte helaas niet over een geschikte richtlijn. Als leidraad voor goede praktijkvoering werden de richtlijnen van het NHG en het RIZIV gebruikt.
In tweede instantie werd via Pubmed database gezocht naar tertiaire bronnen, zoals systematic reviews en meta-analyses, waaronder Minerva. Zoektermen die hierbij gebruikt werden waren (combinaties van) 'general practitioners', 'primary care', 'proton pump inhibitors', 'dose', 'safety', 'adverse effects', 'osteoporosis', 'pneumonia', 'fracture', 'cessation of treatment' en 'on demand'. Telkens werden de lijst van referenties en aangeboden gelijkaardige artikels ook nagezien, waarbij relevante artikels werden weerhouden. Bij de selectie van artikelen werd zo veel mogelijk rekening gehouden met recente artikelen, alsook artikelen uit Europa met hierbij een voorkeur voor België of Nederland. Enkel artikels in de Nederlandse of Engelse taal werden weerhouden.

2. Epidemiologie

Maagklachten komen frequent voor bij volwassenen in de algemene bevolking. De recentste gegevens uit de Intego-databank (10) beschrijven in 2010 voor 'dyspepsie/indigestie', 'abdominale epigastrische pijn' en 'zuurbranden' respectievelijk 2.65, 3.79 en 1.86 nieuwe gevallen per 1000 patiënten per jaar.

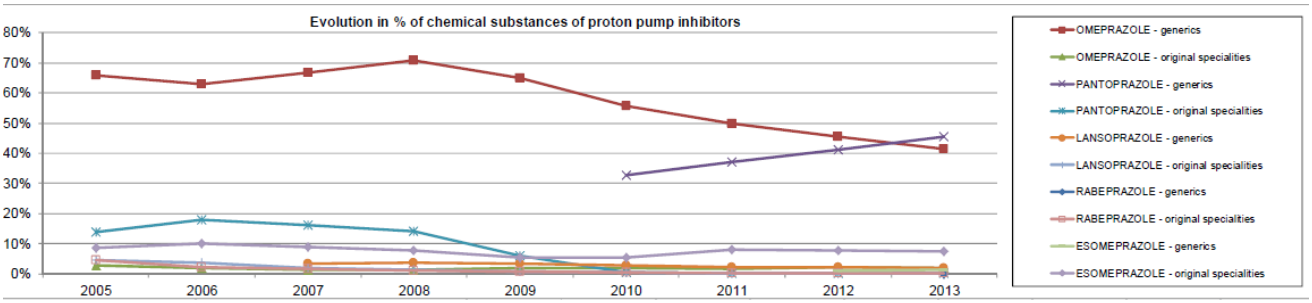
Protonpompinhibitoren (verder frequent afgekort als PPI) zijn effectieve geneesmiddelen om de maagzuursecretie te reduceren, om deze reden worden ze dan ook frequent voorgeschreven door artsen. Zo kunnen in de top 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2014 (11,12) twee PPI's teruggevonden worden: pantoprazol en omeprazol. In 2014 was er voor deze twee geneesmiddelen voor 1.715.177 patiënten terugbetaling, een aantal dat de laatste jaren stabiel blijft. Samen waren zij verantwoordelijk voor een nettobedrag van 82.424.387 euro aan uitgaven voor de verplichte verzekering in het jaar 2014.

Wanneer we de recentste farmaceutische kengetallen van het RIZIV onder de loep nemen (cfr. figuur 1) (4), dewelke dateren van 2013, zien we duidelijk een toename van het gebruik van maagzuurremmers over de jaren heen, dit het meest in de generieke PPI. Protonpompinhibitoren worden hierbij vaak gebruikt als antacidum en niet in de behandeling van een peptisch ulcus, refluxziekte of refluxoesofagitis of als maagbescherming. Teneinde deze toename aan te pakken, formuleerden de tripartite werkgroep en de CTG in 2010 aanbevelingen rond een verantwoord voorschrijfgedrag van protonpompinhibitoren. Deze konden echter noch een daling noch een stabilisatie van het PPI-gebruik bekomen. Terwijl protonpompinhibitoren een stijgende trend kennen, zien we bij H_2-receptorblokkers een dalende trend.



Figuur 1: Verdeling van voorschriften van maagzuursecretieremmers in België in de periode 2005-2013. (4)

Wanneer we de farmaceutische kengetallen van het RIZIV nog meer in detail bekijken (cfr. figuur 2) (4), kunnen we voor het eerst een groter aandeel van pantoprazol boven omeprazol bemerken in 2013. Zo wordt ook in de top 25 van de terugbetaalde geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2014 pantoprazol op de vijfde plaats teruggevonden (12). Omeprazol is naar de negende plaats verdrongen. Lansoprazol, esomeprazol en zeker en vast rabeprazol worden duidelijk minder frequent voorgeschreven.



Figuur 2: Verdeling van voorschriften van protonpompinhibitoren in België in de periode 2005-2013. (4)

Er wordt wereldwijd in de literatuur gewaarschuwd voor ongepaste PPI-voorschriften, die niet enkel neveneffecten met zich meebrengen maar ook een nodeloze kost voor de maatschappij. Zo kunnen een toename aan morbiditeit of nieuwe indicaties voor PPI's de stijging in het aantal voorschriften onvoldoende verklaren (13).

3. Protonpompinhibitoren

3.1. *Definitie en werkingsmechanisme*

Protonpompinhibitoren vormen de meest potente inhibitoren van de maagzuursecretie. PPI's verlichten symptomen van zuurbranden op korte termijn (2-8 weken) (14). Dit gebeurt door middel van een covalente binding aan het enzym K^+/H^+-ATP-ase, ook wel 'protonpomp' genoemd, dat deel uitmaakt van het laatste stadium van de zuurproductie in de maag. Dit enzym bevindt zich in de pariëtaalcel van de maagmucosa. PPI zijn dan ook het meest doeltreffend wanneer een stimulatie van deze pariëtaalcel plaatsvindt, meerbepaald postprandiaal. Farmacologisch bemerken we dat protonpompinhibitoren een korte plasmahalfwaardetijd (1-1,5u) hebben. Om deze reden worden ze best toegediend vóór de eerste maaltijd van de dag, zodat de maximale zuursecretie samenvalt met de piekplasmaconcentratie. Indien een tweede dosis noodzakelijk blijkt, wordt deze best ingenomen voor het avondmaal (15). Over het algemeen worden PPI's zeer goed verdragen (16).

3.2. *Stof- en merknamen*

Bij de protonpompinhibitoren kunnen 5 stofnamen onderscheiden worden: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol. De merknamen die met voornoemde stofnamen gepaard gaan, kunnen teruggevonden worden in tabel 1 (17). Chemisch verschillen de producten enkel in hun specifieke zijringsubstitutie (15). Hoewel er onderling verschillen zijn in farmacokinetiek, farmacodynamiek, invloed door voedsel of antacida en mogelijke medicamenteuze interacties, zijn er geen klinisch relevante verschillen qua werkzaamheid of veiligheid waarneembaar tussen de verschillende middelen (12,17,18). De keuze wordt bijgevolg vaak door de prijs bepaald (15). Omdat pantoprazol enkel een substraat en geen inhibitor is van CYP2C19 (in tegenstelling tot omeprazol, esomeprazol en lansoprazol), is er met pantoprazol een lager risico van medicamenteuze interacties, wat een voordeel kan zijn bij een patiënt met polyfarmacie (12).

Stofnaam	Merknamen
esomeprazol	Esomeprazole Actavis, Esomeprazole Apotex, Esomeprazole EG, Esomeprazole Teva, Esomeprazol Sandoz, Nexiam
lansoprazol	Dakar, Lansoprazol Apotex, Lansoprazole EG, Lansoprazole Mylan, Lansoprazole-Ratio, Lansoprazole Teva, Lansoprazol Sandoz
omeprazol	Acidcare, Acidozol, Losec, Omeprazol Actavis, Omeprazol Apotex, Omeprazole EG, Omeprazole Mylan, Omeprazole-Ratiopharm, Omeprazol Sandoz, Omeprazol Teva, Sedacid
pantoprazol	Brandocare, Ippracid, Maalox Control, Pantogastrix, Pantomed, Pantoprazol Actavis, Pantoprazol Apotex, Pantoprazole EG, Pantoprazole Mylan, Pantoprazole Takeda, Pantoprazole Teva, Pantoprazol Sandoz, Pantozol, Refluxine, Yoevid
rabeprazol	Pariet

Tabel 1: Stof- en merknamen van protonpompinhibitoren in België (onderlijnde merknamen zijn vrij verkrijgbaar). (17)

Een belangrijke opmerking hierbij is dat sinds 2011 enkele specialiteiten beschikbaar zijn waarvoor geen medisch voorschrift vereist is (onderlijnde merknamen in tabel 1). Deze 'over the counter' (OTC) medicatie, met andere woorden vrij te verkrijgen medicatie zonder medisch voorschrift, heeft als indicatiestelling het kortdurend gebruik bij volwassenen met refluxsymptomen. De vraag dient echter gesteld te worden wat de plaats is van deze OTC-medicatie. Hier wordt later dieper op ingegaan (cfr. 4.1.) (14).

3.3. *Nevenwerkingen en nadelen van chronisch gebruik*

Zowel het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) als de Food and Drug Administration (FDA) halen een mogelijke associatie aan tussen het gebruik van protonpompinhibitoren en een **toegenomen fractuurrisico** (17,19–21)**.** Deze waarschuwingen werden gebaseerd op multipele studies. Uitgebreide meta-analyses (22) met case-control studies en cohortstudies tonen een associatie aan tussen PPI-therapie en het risico op een heup- (gepoolde odds ratio (OR) 1.25, met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.14-1.37) of wervelfractuur (gepoolde OR 1.50, met 95% BI 1.32-1.72). Wat betreft pols- en onderarmfracturen werd een niet-significant risico teruggevonden (gepoolde OR 1.09, met 95% BI= 0.95-1.24) (22). Fracturen op eender welke

plaats tonen een zwakke associatie met PPI-therapie (relatief risico (RR) 1.16, met 95% BI 1.02-1.32), maar in deze studies was heterogeniteit aanwezig (23).

De waarnemingen leken onafhankelijk van het geslacht (23). Wegens de heterogeniteit kon niet besloten worden of dit risico dosisafhankelijk was (20,22,23). De bevindingen rond een mogelijke invloed van de duur van inname van een protonpompinhibitor zijn uiteenlopend. Zo concluderen Yu et al. (23) in hun meta-analyse door middel van pooling dat gebruik op korte termijn (< 1 jaar) en lange termijn (> 1 jaar) geassocieerd zijn met een gelijkaardig toegenomen risico op heupfracturen. Het BCFI daarentegen baseert zich voor hun advies rond deze problematiek op een patiënt-controlestudie (24) waaruit blijkt dat langdurig gebruik (≥ 7 jaar) van protonpompinhibitoren geassocieerd is met een matige verhoging van het risico op osteoporotische fracturen (OR 1,92, met 95% BI 1,16-3,18) en een meer uitgesproken verhoging van het risico op een heupfractuur (OR 4,55, met 95% BI 1,68-12,29). Het hoger risico op een heupfractuur ontstaat volgens deze studie vanaf 5 jaar onafgebroken gebruik. Een kortdurend gebruik leek geen verhoging van het fractuurrisico teweeg te brengen. Deze resultaten komen overeen met deze van andere patiënt-controlestudies waarin eveneens een correlatie waargenomen werd tussen het gebruik van PPI's en osteoporotische fracturen. Een mogelijke verklaring voor de duur van het effect kan volgens de studie gezocht worden in de duur van botmineralisatie en -resorptie, alsook het subtiele effect van het geneesmiddel. De FDA besluit dat het tijdstip van ontstaan van fracturen varieert van 1 tot 5-7 jaar PPI-gebruik (25).

Het mechanisme achter deze associatie is nog onduidelijk. Verschillende verklaringen worden geopperd, zoals onder andere directe effecten op de botmineralisatie of -kwaliteit, een verminderde calciumabsorptie ten gevolge van hypochloorhydrie of een verhoogd valrisico door perifere neuropathie door vitamine B_{12}-deficiëntie. Verder onderzoek is hiervoor noodzakelijk (21–23).

We kunnen dus besluiten dat verschillende studies een mogelijke associatie suggereren tussen het gebruik van protonpompinhibitoren en een hoger risico op fracturen. De bewijzen hiervoor zijn echter inconsistent. Een verdere investigatie door middel van een randomised controlled trial om de associatie te bevestigen of weerleggen is noodzakelijk. In afwachting van verder onderzoek kan, hoewel het risico slechts matig verhoogd lijkt, wel besloten worden dat het belangrijk is rekening te houden met dit mogelijk verband (20,22). Fracturen zijn namelijk geassocieerd met een substantiële morbiditeit en mortaliteit en osteoporose komt vaak voor, dit trouwens niet in het minst bij de oudere populatie waarbij PPI-gebruik net frequenter voorkomt. De repercussies op het niveau van een individu kunnen bij PPI-gebruik beperkt zijn, maar de implicaties van een hoger fractuurrisico op het gezondheidszorgniveau kunnen groot zijn (21–23). Er kan bijgevolg alvast aangeraden worden overgebruik van PPI's te vermijden: een afweging wat betreft risico-batenverhouding van een langetermijnbehandeling met een PPI wordt voorgesteld. Zolang geen betere bewijsvoering aanwezig is, is het niet aangewezen de behandeling bij patiënten die terecht een protonpompinhibitor voorgeschreven kregen te discontinueren enkel op basis van het fractuurrisico. Voorzichtigheid is geboden bij eventueel gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die eveneens het risico op fracturen kunnen verhogen. Of een preventieve behandeling van osteoporose dit risico zou kunnen verminderen is nog onduidelijk (21).

Langdurig gebruik van PPI's kan tot een **hypomagnesiëmie** (17,26) leiden. Het mechanisme hierachter is ongekend. Omwille van deze nevenwerking wordt vaak aanbevolen magnesiumspiegels

op te volgen, voornamelijk bij patiënten die een behandelingsduur hebben van meer dan 1 jaar en bij patiënten die ook digoxine of andere geneesmiddelen innemen die een hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (zoals lisdiuretica en thiaziden). In de praktijk lijkt dit echter niet vanzelfsprekend en weinig nuttig: een magnesiumbepaling in het serum is namelijk een slechte voorspeller van de totale magnesiumvoorraad in het lichaam en bovendien is de incidentie van hypomagnesiëmie door PPI-gebruik ongekend (in klinische studies met PPI's deed zich een hypomagnesiëmie voor bij <1/10.000 patiënten). Het is wel belangrijk dat de behandelende arts rekening houdt met dit mogelijk ongewenst effect en alert is voor de mogelijke symptomen. In het geval van een milde hypomagnesiëmie hebben we het over apathie en nausea, bij een verdere daling van de concentratie kunnen zich cerebrale, neuromusculaire en cardiale verschijnselen voordoen (paresthesieën, tetanie, convulsies, hartritmestoornissen). Ook wordt bij een ernstige hypomagnesiëmie vaak een hypokaliëmie en hypocalcemie vastgesteld. In het geval van een hypomagnesiëmie dient een magnesiumsuppletie opgestart en/of het PPI gestopt te worden (26–28).

Chronisch gebruik van protonpompinhibitoren verhoogt, voornamelijk volgens observationele studies, het **risico op gastro-intestinale infecties** (17,19,29,30), o.a. door Clostridium Difficile, Campylobacter jejuni en Salmonella. De FDA onderzocht 28 observationele studies: in 23 studies werd een hoger risico op Clostridium difficile infectie gezien bij patiënten met PPI-blootstelling in vergelijking met patiënten zonder PPI-blootstelling. De sterkte van associatie varieerde, maar in de meeste studies was het risico 1,4-2,75 keer groter bij patiënten met PPI-inname. Er dient gedacht te worden aan een Clostridium difficile-geassocieerde diarree bij patiënten die een PPI innemen en een diarree ontwikkelen die niet verbetert.
In de aanbevelingen van het Instituut voor Tropische Geneeskunde over **reizigersdiarree** (17,29,31) wordt vermeld dat personen die behandeld worden met maagzuursecretie-inhibitoren vatbaarder zouden zijn voor ernstige vormen van diarree. Het feit dat een reiziger behandeld wordt met een PPI is onvoldoende reden om preventief antibiotica te gebruiken, tenzij, zoals geldt voor elke reiziger, er risicofactoren aanwezig zijn zoals inflammatoire darmaandoeningen of nierinsufficiëntie. De klassieke maatregelen dienen benadrukt te worden.

Het gebruik van protonpompinhibitoren zou, in het bijzonder bij kwetsbare ouderen (19), een verhoogd risico inhouden op een **pneumonie** (17). De gegevens hieromtrent zijn echter niet eenduidig (19,32,33). De meeste studies lijken wel een associatie aan te tonen, net als een recente meta-analyse uitgevoerd door Lambert et al. (34) die stelt dat het gebruik van een protonpompinhibitor een toegenomen risico creëert op een pneumonie, meerbepaald 1,5 keer zo hoog. Naast het algemeen verhoogd risico op een lage luchtweginfectie, wordt ook een toegenomen risico op hospitalisatie in geval van een pneumonie waargenomen bij PPI-gebruik, deze kans is 1,6 keer hoger. Met dit laatste zijn Filion et al. (32) het echter niet eens, zij vonden geen toegenomen risico op hospitalisatie. De kans op een pneumonie lijkt het grootst te zijn in het begin van de behandeling (33–35). Verder onderzoek is echter nodig om de associatie verder te exploreren en het pathofysiologisch mechanisme te verhelderen. Artsen dienen een afgewogen beslissing te maken bij het voorschrijven van een protonpompinhibitor, zeker wanneer de patiënt reeds een risicopatiënt is voor een pneumonie.

De pariëtale cellen van de maagwand produceren maagzuur en intrinsieke factor, die beiden een belangrijke rol spelen bij de vrijzetting en absorptie van vitamine B_{12}. Men vermoedt dat geneesmiddelen die de maagzuursecretie remmen op deze manier het risico op **vitamine B_{12}-**

deficiëntie (17) verhogen. Een onbehandelde vitamine B_{12}-deficiëntie kan leiden tot dementie, neurologische schade, anemie en andere complicaties (36). Kleinschalige studies onderzochten reeds langere tijd het verband tussen PPI-gebruik en vitamine B_{12}-tekort, maar leverden tegenstrijdige resultaten op (37,38). Een grootschalige case-control studie (39) kon echter besluiten dat een associatie tussen gebruik van maagzuurremmende middelen en de aanwezigheid van vitamine B_{12}-deficiëntie waarschijnlijk is. Hoewel deze observationele studie de causaliteit niet onweerlegbaar kan aantonen, voldoen een aantal bevindingen wel aan de Bradford Hill criteria (40) die werden opgesteld als leidraad om een bestaande associatie te toetsen op haar causaliteit: de associatie is sterk, reversibel, dosisafhankelijk, biologisch verklaarbaar en consistent. Volgens de studie zouden 67 personen gedurende 2 jaar behandeld moeten worden met een PPI om bij 1 persoon een vitamine B_{12}-deficiëntie te veroorzaken. De medische consequenties van dit verhoogde risico zijn echter nog niet volledig duidelijk, bijvoorbeeld in welke mate het bij PPI-patiënten nuttig is de vitamine B_{12}-serumspiegels of macrocytaire anemie te controleren (36).

Door de inhibitie van de maagzuursecretie is het mogelijk dat er een **maskering** plaatsvindt van symptomen **van een maligniteit** (17), zoals pijnklachten. Op deze manier kan de diagnose uitgesteld worden. Het is dan ook belangrijk bij de start van een dergelijke behandeling, alsook later, stil te staan bij de mogelijke nood aan opsporing van een maligniteit.

Naast maskering van een maligniteit, wordt in enkele studies ook een bezorgdheid geopperd rond een mogelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een **maagcarcinoom** bij PPI-inname (1,16). Protonpompinhibitoren leiden namelijk tot een hypergastrinemie, wat een trofische factor vormt die maagcelproliferatie kan stimuleren. Studies die het effect onderzochten van langdurig PPI-gebruik op de maagmucosa konden echter geen veranderingen weerhouden die op een verhoogd risico van kanker konden wijzen, ondanks de verhoogde serumspiegel van gastrine. De studies hadden echter onvoldoende statische power om een kleine toename van het risico te detecteren. Daarnaast lijken PPI ook geassocieerd met een ontwikkeling of aggravatie van atrofische gastritis in Helicobacter Pylori positieve patiënten. Atrofische gastritis kan dan door middel van dysplasie leiden tot neoplasie. Er is tot nu toe echter nog onvoldoende bewijs om deze hypothese te ondersteunen.

Interstitiële nefritis (17,41) is een minder bekend en zeldzaam ongewenst effect van PPI's. In de periode 1990-2007 ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking 3 meldingen van gevallen van interstitiële nefritis die mogelijks veroorzaakt werden door een PPI. Bij 2 patiënten is een gunstige evolutie bekend na het stoppen van deze behandeling. Twee van deze patiënten werden ook behandeld met een ACE-inhibitor die mogelijk bijdroeg tot het nierfalen.

Er dient rekening gehouden te worden met mogelijke **interacties** die protonpompinhibitoren kunnen hebben met andere medicatie.
Zoals eerder uitgelegd geven protonpompinhibitoren aanleiding tot een hogere pH in de maag. Hierdoor kan de resorptie van andere farmaca wijzigen, zoals itraconazole, ijzer, sommige protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren (17).
Ook interageren protonpompinhibitoren door middel van het enzym CYP2C19. Zo zijn alle PPI's substraten van CYP2C19. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn daarnaast echter ook inhibitoren van CYP2C19, waardoor zij mogelijke interacties kunnen hebben met geneesmiddelen die eveneens substraat zijn van dit iso-enzym van cytochroom P450. Op deze manier kan theoretisch ook een invloed uitgeoefend worden op clopidogrel: er kan een afremming plaatsvinden van de

omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet, waardoor het anti-aggregerend effect afneemt. Er is echter nog geen evidentie dat deze interactie klinisch relevant is (17,42,43). Voorzichtigheidshalve wordt toch een interval van een 12-tal uur aangeraden tussen de innames van beide producten (17,19).

Ook het **financieel** plaatje moet in gedachten worden gehouden bij chronisch PPI-gebruik (11,12). Zoals eerder reeds aangehaald kunnen in de top 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2014 twee PPI's teruggevonden worden: pantoprazol en omeprazol. Deze twee geneesmiddelen waren in 2014 samen verantwoordelijk voor een nettobedrag van maar liefst 82.424.387 euro aan uitgaven voor de verplichte verzekering.

Tot slot is het belangrijk te vermelden dat een **reboundeffect** kan plaatsvinden na het plots stopzetten van een chronische behandeling (2,17). Bij dit reboundeffect keren de initiële klachten terug na het stoppen van het PPI, doordat de maag reactief meer zuur produceert. Deze rebound reflux is tijdelijk en doet zich voornamelijk voor gedurende de eerste 2-4 weken na het stoppen van het PPI. Hoe langer de behandelingsduur, hoe groter de kans hierop.

4. Indicatiestelling voor protonpompinhibitoren

Er zijn verschillende richtlijnen opgesteld rond het correct gebruik van protonpompinhibitoren. Deze zijn echter niet steeds uniform. In deze masterproef wordt initieel uitgegaan van de Belgische richtlijnen, zoals deze opgesteld door het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Deze worden echter verder aangevuld met de uitgebreidere richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Volgens het RIZIV (3,18) bestaan er slechts 4 correcte indicaties voor het gebruik van PPI's: gastro-oesofageale reflux en refluxoesofagitis, gastroduodenale ulcera(ties) door niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID), gastroduodenale ulcera en eradicatie van Helicobacter pylori en tot slot het syndroom van Zollinger-Ellison.

4.1. *Gastro-oesofageale reflux en refluxoesofagitis*

Volgens de Montreal definitie, dewelke gebaseerd is op consensus, is gastro-oesofageale reflux ziekte (verder frequent afgekort als GORD) een aandoening waarbij reflux van de maaginhoud problematische en recurrente symptomen veroorzaakt (44). De pathogenese is multifactorieel, maar GORD is voornamelijk een motorische stoornis ten gevolge van een verminderde werking van de lagere oesofagale sfincter, een abnormale oesofagale klaring en een vertraagde maaglediging. Een maaghernia kan reflux in de hand werken (15).
De presentatie van gastro-oesofageale reflux kan typisch (i.e. oesofagaal) of atypisch (i.e. extra-oesofagaal) zijn (44). Typische refluxklachten zijn volgens de Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid pyrosis, zure regurgitaties en een branderig epigastrisch gevoel (18). Enkele voorbeelden van extra-oesofagale refluxklachten zijn een hoest, astma, laryngitis en dentale erosies (44). Mogelijks kunnen er zich complicaties voordoen, zoals oesofagitis, ulcera, stricturen of een Barrett oesofagus (15).

Er is een gebrek aan een gouden standaard voor de diagnostiek van GORD. Verscheidene diagnostische testen worden hierbij gehanteerd, waarbij elke test de diagnostische accuraatheid

verhoogt. Een essentiële eerste stap in de diagnostiek blijft het goed bevragen van de symptomen (45).
In de Belgische richtlijnen wordt hierbij voornamelijk aandacht besteed aan de diagnostiek door middel van endoscopie. Zo formuleert de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen dat endoscopie kan aangewezen zijn. Een voorbeeld voor noodzakelijke verwijzing, gegeven door het RIZIV, betreft de groep patiënten ouder dan 50 jaar die zich voor de eerste maal presenteren met refluxklachten (3,18). Het Nederlands Huisartsgenootschap (NHG) (2) daarentegen ziet voornamelijk een mogelijke noodzaak tot doorverwijzing bij 50-plussers met persisterende of recidiverende maagklachten. Zij opperen wel dat een aantal kenmerken bij kunnen dragen tot een snellere verwijzing, zoals een mannelijk geslacht, hogere leeftijd en risicofactoren voor een maag- of slokdarmcarcinoom (alcohol, roken, …). Een ander voorbeeld (2,3,18) waarbij doorverwijzing aangewezen is betreft het geval van aanwezigheid van alarmsymptomen, zoals ongewild gewichtsverlies, dysfagie, odynofagie, ferriprieve anemie, braken, een epigastrische massa of een gastro-intestinale bloeding. Ongeveer 10% van alle patiënten met maagklachten heeft alarmsymptomen, na verwijzing blijkt 6% hiervan een carcinoom te hebben. Tot slot wordt door het RIZIV (3,18) ook gastroscopisch nazicht aanbevolen voor de opvolging van een Barrettmucosa en indien er geen beterschap van de refluxklachten bekomen wordt na 4 weken behandeling. Deze voorbeelden worden door het NHG nog wat verder aangevuld. Zo raadt het NHG ook endoscopisch onderzoek aan bij een familiair voorkomen van een maagcarcinoom bij een eerstegraadsfamilielid vanaf 40 jaar, of 5 jaar voor de leeftijd waarop bij een eerstegraadsfamilielid jonger dan 40 jaar de diagnose is gesteld. Ook formuleren zij een relatieve indicatie in geval van een nood aan diagnostische zekerheid of geruststelling.

Bij de meeste patiënten met GORD (70%) blijkt uit de endoscopie geen anomalie (7). Indien bij endoscopisch onderzoek een oesofagitis teruggevonden wordt, wordt deze gescoord volgens de Los Angeles classificatie (cfr. tabel 2) (46). Bevindingen zoals een hernia diafragmatica, gastro-oesofageale prolaps, insufficiënte gastro-oesofageale overgang, niet-erosieve bulbitis of duodenitis en een niet-erosieve gastritis vormen geen verklaring voor mogelijke refluxklachten en hebben geen therapeutische consequenties (2).

Graad	***Beschrijving van mucosale schade***
A	Één (of meer) mucosale laesies niet langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien.
B	Één (of meer) mucosale laesies langer dan 5 mm, die zich niet uitbreiden tussen de toppen van twee mucosale plooien.
C	Één (of meer) mucosale laesies die continu zijn tussen de toppen van 2 of meer mucosale plooien, maar waarbij minder dan 75% van de omtrek is betrokken.
D	Één (of meer) mucosale laesies waarbij tenminste 75% van de omtrek is betrokken.

Tabel 2: Los Angeles Classificatie van refluxoesofagitis (46)

In de behandeling van GORD kunnen we een niet-medicamenteuze en medicamenteuze aanpak onderscheiden.

In de eerste plaats zijn niet-medicamenteuze maatregelen aan de orde, alhoewel evidentie van hun doeltreffendheid ontbreekt (2,14). Een spontane resolutie van de klachten kan in eerste instantie

vaak afgewacht worden. Andere mogelijke niet-medicamenteuze maatregelen zijn rookstop, alcoholbeperking, gewichtsreductie, vermijden van zware maaltijden laat in de avond en slapen met een verhoogd hoofdeinde van het bed.
Daarnaast kunnen ook uitlokkende factoren geïdentificeerd worden (2,14). Zo is het mogelijk dat bepaalde voedings- of geneesmiddelen een invloed hebben op de refluxklachten. Enkele voorbeelden van voedingsmiddelen zijn koffie, citrusvruchten, pepers, uien … Er kan nagegaan worden of het vermijden van deze etenswaren een gunstig effect heeft op de klachten. Enkele geneesmiddelen die hierbij verband kunnen houden zijn onder andere NSAID's, bisfosfonaten, calcium, corticosteroïden, salicylaten en mesalazine. Het lijkt in dit geval aangewezen na te gaan of dit geneesmiddel gestopt of in dosis verminderd kan worden.

Gezien er op heden nog geen medicatie bestaat die ingrijpt op bovengenoemde motorische afwijkingen in geval van gastro-oesofageale reflux, bestaat de medicamenteuze behandeling bij GORD uit anti-secretoire medicatie (15).

Zoals eerder aangehaald, dient niet steeds een endoscopisch onderzoek plaats te vinden. Een **symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux zonder endoscopisch bewijs van oesofagitis** is volgens het RIZIV (3,18) mogelijk indien er typische, zoals eerder gedefinieerd, en frequente refluxklachten aanwezig zijn. Het PPI dient in dit geval na 4 weken inname gestopt te worden. Bij recidiverende klachten kan dit eventueel gedurende een korte periode herhaald worden. Frequente refluxklachten worden door het RIZIV gespecifieerd als een voorkomen van minimum 1 maal per week. Alternatieven voor PPI's bij weinig frequente klachten zijn antacida en H_2-antagonisten.

Indien bij atypische klachten toch een PPI toegediend wordt, kan een typische reflux uitgelokt worden door middel van rebound hyperaciditeit na het stoppen van de PPI (cfr. infra). Alternatieven voor PPI's bij atypische klachten zijn antacida en H_2-antagonisten. Het RIZIV beklemtoont dat er al meermaals gewaarschuwd werd voor het onjuist gebruik van PPI's. Functionele dyspepsie zonder typische reflux of zonder een ulcustype pijn is een slechte indicatie voor een PPI (18). Uit onderzoek blijkt dat de werking van zuurremmers bij functionele dyspepsie twijfelachtig is, gezien de grote respons op placebo (47).

Bij een **endoscopisch vastgestelde refluxoesofagitis**, dient de PPI-inname gedurende 4-8 weken plaats te vinden (3,18).

Indien er zich **na genezing van een oesofagitis nog typische en frequente klachten van gastro-oesofageale reflux** voordoen, dient een continue behandeling met een PPI vermeden te worden indien mogelijk. Een kortstondige behandeling bij klachten, met als doel symptoomcontrole, wordt volgens het RIZIV aangeraden (3,18,36). Hierbij dient gestreefd te worden naar de laagst mogelijke doeltreffende dosis en de kortst mogelijke duur (7).

Een randopmerking dient gemaakt te worden bij deze medicamenteuze behandeling van GORD. Er zijn namelijk vrij verkrijgbare PPI's (3,14,18) op de markt, die gebruikt kunnen worden zonder het inwinnen van medisch advies. Deze worden ook wel 'over the counter'(OTC)-medicatie genoemd. Er dient benadrukt te worden dat deze geneesmiddelen slechts een beperkte plaats hebben in de behandeling. Er moet namelijk vermeden worden dat banale klachten zomaar gemedicaliseerd worden. Daarenboven mag de beschikbaarheid van OTC-medicatie geen aandacht afleiden van

eventuele alarmsymptomen. Men kan een proeftherapie met OTC-medicatie overwegen bij een patiënt met milde of matige refluxklachten indien deze jonger is dan 50 (volgens het RIZIV) of 55 (volgens het BCFI) jaar en er geen alarmsymptomen aanwezig zijn. In de andere gevallen is doorverwijzing naar een arts noodzakelijk. Ook wanneer een frequent recidief van de refluxsymptomen plaatsvindt of OTC-medicatie onvoldoende verlichting geeft wordt best medisch advies ingewonnen. Het gebruik van PPI's zonder medisch advies mag daarenboven niet langer dan 4 weken voortgezet worden, teneinde onnodig langdurig gebruik te vermijden. Hier speelt de apotheker uiteraard een belangrijke rol in de educatie van de patiënt.

4.2. *Preventie van gastroduodenale ulcera(ties) door het gebruik van niet-steroïdale middelen (NSAID's) bij risicopatiënten*

Een preventieve inname van een PPI gedurende de inname van een NSAID is aangewezen bij risicopatiënten. Risicopatiënten zijn volgens het RIZIV (3) patiënten met één van volgende factoren: ouder dan 65 jaar, belangrijke co-morbiditeit, antecedenten van peptische ulcera, een antecedent van een ulcus met complicaties zoals een bloeding of perforatie, combinatie met corticoïden of acetylsalicylzuur of een ander anti-aggregans of een anticoagulans. Hierbij valt op te merken dat de Nederlandse richtlijn van het NHG (2) deze risicopatiënten breder definieert. Zij stellen een indicatie voor een PPI bij een niet-selectief NSAID in geval van een leeftijd van 70 jaar of hoger, een ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis of 2 of meer van de volgende risicofactoren: een leeftijd tussen 60-70 jaar, ernstige invaliderende reumatoïde artritis of hartfalen of diabetes, een hoge dosering van een niet-selectief NSAID of tot slot gebruik van co-medicatie met een hoger risico op maagcomplicaties (coumarinederivaat, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, acetylsalicylzuurderivaat, systemisch glucocorticoïd, selectieve serotonine-heropnameremmer, venlafaxine, duloxetine, trazodone, spironolactone). Gebruik bij patiënten die behandeld worden met een NSAID, maar geen risico vormen op ulcera(ties) is af te raden (18).

Tijdens een acute behandeling van gastroduodenale ulcera(ties) door NSAID dient het PPI gedurende 4-8 weken gecontinueerd te worden. Uiteraard dient ook de noodzaak tot verdere behandeling met het NSAID in dit geval kritisch geëvalueerd te worden (3).

4.3. *Gastro-duodenale ulcera en eradicatie van Helicobacter pylori (HP)*

Volgens het RIZIV dient bij een maagulcus de PPI-inname gedurende 4-8 weken plaats te vinden. Bij een duodenumulcus bedraagt deze periode 4 weken. In het geval van HP-eradicatie bij een gastroduodenaal ulcus dient het PPI gedurende 1 week ingenomen te worden, dit in associatie met antibiotica (3,18).

Voor de preventie van nieuwe ulcera zonder een HP-infectie of met HP na een mislukte eradicatie dienen PPI's gedurende een lange termijn ingenomen te worden (3,18). Het NHG (2) stelt ook dat maagbescherming in geval van een peptisch ulcus, actief of in de voorgeschiedenis, nuttig is bij gelijktijdig gebruik van één van volgende geneesmiddelen: anticoagulantia of thrombolytica of P2Y12-remmers (hoger bloedingsrisico, moeilijker te stoppen bloeding), systemische glucocorticoïden (verergering of vertraagde genezing van ulcus), kaliumzout of mucolytica of chloralhydraat (aantasting van maagmucosa), serotonerge antidepressiva (hoger bloedingsrisico), spironolactone (hoger bloedings- en ulcusrisico) en NSAID's (hoger bloedings- en ulcusrisico).

4.4. *Syndroom van Zollinger-Ellison*

In dit geval zijn zeer hoge dagdoses vereist, volgens specialistisch advies (3,18).

4.5. *Additieve indicatie: preventie bij acetylsalicylzuurderivaat bij risicopatiënten*

In de richtlijn van het NHG (2) wordt een bijkomende indicatie voor PPI-gebruik gesteld. Hier wordt maagbescherming door middel van een PPI aangeraden bij gebruik van een acetylsalicylzuurderivaat als trombocytenaggregatieremmer (en afwezigheid van niet-selectief NSAID-gebruik) bij risicopatiënten. Deze risicogroepen worden gedefinieerd als patiënten met een leeftijd van 80 jaar of hoger, een leeftijd vanaf 70 jaar én comedicatie met een hoger risico op maagcomplicaties (cfr. 4.2) en een leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis. Deze indicatie wordt echter niet aangehaald in de RIZIV-richtlijnen.

5. Chronisch gebruik van protonpompinhibitoren

Chronisch gebruik van protonpompinhibitoren wordt door het Nederlands Huisarts Genootschap (2) gedefinieerd als een standaarddosering van meer dan 180 dagen in het voorafgaande jaar. Correcte indicaties hiervoor zijn volgens het NHG een oesofagitis met endoscopisch graad C of D, een Barrettoesofagus, het Zollinger-Ellisonsyndroom en maagbescherming zoals hierboven beschreven.

Bij veel patiënten bestaat bijgevolg geen correcte indicatie voor chronisch gebruik. Gezien de eerder aangehaalde nevenwerkingen bij langdurig gebruik, alsook een betere therapietrouw bij patiënten met polyfarmacie en een kostenreductie blijkt een afbouw in dit geval belangrijk.

Verschillende factoren spelen een rol bij onnodig chronisch PPI-gebruik.
Eén van deze belangrijke factoren is het fenomeen van rebound hyperaciditeit (2,7,14). Dit betreft een opnieuw optreden van zure reflux na het plots stoppen van een PPI-behandeling, doordat de maag reactief meer zuur produceert. Het treedt bij ongeveer de helft van de gebruikers op. Dit rebound effect is tijdelijk, maar geeft vaak aanleiding tot een continu gebruik van een PPI. De refluxsymptomen ten gevolge van dit rebound effect verbeteren gewoonlijk spontaan, het BCFI beschrijft hiervoor een termijn van enkele dagen, maar het NHG en andere studies (47) stellen hiervoor een langere periode, variërend tussen 2-8 weken, voorop.
Een andere belangrijke factor is dat het chronisch gebruik vaak ontsnapt aan het zicht van de huisarts. Het NHG stelt dat dit voorkomen kan worden door het opstellen en implementeren van een protocol voor een herhaald voorschrift en door een regelmatige beoordeling van de indicatie van het PPI-gebruik (2). Het RIZIV (3,18) legt hierbij de nadruk op het belang van een goed onderhouden medisch dossier, waar de diagnostische en therapeutische beslissingen vermeld dienen te worden. Ook dient een afbouwstrategie actief aangeboden te worden aan de patiënt (2).

6. Afbouw bij onnodig chronisch gebruik

Het afbouwen van onnodig chronisch gebruik van een PPI blijkt succesvol bij ongeveer 70% van de patiënten: ongeveer 30% kan effectief stoppen, 40% gebruikt minder zuurremmers (2).

Afbouwen kan op verschillende manieren. Er bestaat geen consensus rond welke manier van afbouw de beste zou zijn. Bij gebrek aan een Belgische richtlijn hierrond, wordt in deze masterproef voornamelijk gefocust op de Nederlandse richtlijn. Wanneer gepoogd wordt een PPI te stoppen,

wordt aangeraden dit over een periode van een drietal weken te doen. Initieel wordt aangeraden de dosis te halveren, daarna een gebruik om de dag om zo uiteindelijk tot een stop te komen. Het is hierbij belangrijk de stop(poging) uitgebreid met de patiënt te bespreken: de voordelen van het stoppen dienen uitgelegd te worden, alsook het frequent spontaan verdwijnen van de klachten en het feit dat maagzuurremmers vaak niet meer nodig blijken. Tips rond niet-medicamenteuze maatregelen worden best meegegeven. Ook is het belangrijk de patiënt op voorhand in te lichten rond mogelijke tijdelijke rebound hyperaciditeit, waarvoor kortdurend een antacidum gebruikt kan worden (2).

Indien een volledige afbouw van de protonpompinhibitor niet mogelijk blijkt, dient toch gestreefd te worden naar een afbouw van het PPI-gebruik. Hiervoor worden 2 belangrijke therapievormen naar voren geschoven.

De methode die de voorkeur geniet is de **'on demand'** (2,48,49), in Nederlandse literatuur vertaald als 'zo nodig', therapie. Bij 'zo nodig' gebruik wordt zuurremmende medicatie opgestart van zodra er klachten optreden. De behandeling wordt gecontinueerd tot de patiënt minimum 24 uur symptoomvrij is (48). Hierbij wordt best gepoogd de minst zuurremmende medicatie te hanteren. Antacida en H_2-receptorantagonisten hebben een sneller effect na inname, waarbij antacida het snelst werken. Ook is deze medicatie veilig, makkelijk te gebruiken en vereist ze geen medische supervisie. Uit randomised controlled trials tegenover placebo blijkt echter dat patiënten ook met protonpompinhibitoren tevreden zijn bij een 'on demand' behandeling.
Het 'on demand' gebruik zorgt dankzij een onmiddellijke medicatiestart voor een inkorting van de duur van de symptomen. Reeds in 2004 is gebleken dat 'on demand'-behandeling met PPI's zinvol is. Deze methode is doeltreffender dan placebo en is op lange termijn zeker even werkzaam als een continue behandeling (14,50). Daarnaast vond ook onderzoek plaats naar de bevindingen van patiënten bij dit PPI-schema. Hieruit blijkt dat, naast alle eerder genoemde voordelen van een afbouw, ook de voorkeur van de patiënt een belangrijke drijvende kracht kan vormen achter deze afbouwmethode. Zo wordt het verantwoordelijkheidsgevoel van de patiënt aangesproken en past deze methode binnen het intuïtieve verlangen naar zelfregulatie van medicatie dat veel mensen ervaren. Zo zou 20-29% van de patiënten die een PPI voorgeschreven krijgen op eigen initiatief de frequentie van inname verminderen. Veel PPI-gebruikers zouden er geen problemen mee hebben een kortdurend herval van refluxklachten te ervaren, gezien er nog steeds een adequate symptoomcontrole aanwezig is. Een belangrijke randopmerking hierbij is dat de bevindingen van de patiënten hierbij overeenkomstig zijn met de aanbevelingen rond afbouw die hierboven reeds uit de doeken werden gedaan: patiënten met niet-erosieve refluxziekte en lichte refluxoesofagitis waren geneigd om de 'on demand' protonpompinhibitoren verder in te nemen, patiënten met ernstige refluxoesofagitis of mogelijke complicaties niet (48,51–53).

Een andere techniek om tot een verminderd gebruik van medicatie te komen betreft **intermittent** gebruik. Deze aanpak wordt in tegenstelling tot 'zo nodig' gebruik door de arts gestuurd. Ook bij deze methode wordt medicatie toegediend wanneer zich symptomen voordoen, doch het gebruik wordt vervolgens gecontinueerd gedurende een bepaalde periode, onafhankelijk van symptoomcontrole (48).

Zowel de 'on demand' als intermittente behandeling beschikken over een betere kosten-effectiviteit dan een chronische behandeling (48).

Interventie op het niveau van de huisartsen voor afbouw van onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren: literatuuronderzoek.

1. Inleiding

Zoals eerder aangehaald zijn protonpompinhibitoren frequent voorgeschreven geneesmiddelen. In de top 25 van terugbetaalde geneesmiddelen in de openbare apotheken in België in 2014 kunnen zelfs 2 PPI's teruggevonden worden (12). Hierbij rijst een zorg rond de grote variatie in voorschrijfgedrag tussen verschillende huisartsen. Deze kan niet enkel verklaard worden door een verschillende nood vanwege de patiënten, maar vindt ook een oorzaak in het voorschrijfgedrag van de arts (54). Zo werd een associatie gezien tussen hogere kosten bij het voorschrijven en huisartsen die farmaceutische vertegenwoordigers ontvangen, die meer geneigd zijn op het einde van een raadpleging een voorschrift mee te geven met de patiënt, die af en toe nieuwe geneesmiddelen uitproberen en de ervaring hiermee als een bewijs van effect zien, die inadequate methodes gebruiken om herhaalde voorschriften te herbekijken, die niet openstaan voor kritiek en die falen om onafhankelijk bewijs van effectiviteit te zoeken alvorens een geneesmiddel voor te schrijven (55–57). Een aanpassing van ongepaste attitudes bij voorschriften blijkt aldus van belang.

2. Methode

De PICO waaruit vertrokken werd, kan als volgt gedefinieerd worden:

Patients: volwassen mannen en vrouwen die (onterecht) chronisch een PPI innemen
Intervention: educatie bij de huisartsen
Comparison: geen educatie bij de huisartsen
Outcome: meer evidence based voorschrijfgedrag

Initieel werden quaternaire en tertiaire bronnen nagekeken, doch hier kon geen relevante literatuur weerhouden worden. Vervolgens werd een uitgebreide zoekactie verricht op Pubmed met combinaties van volgende MESH-zoektermen: 'general practitioners', 'family practice' (zowel als major topic als met subheading 'methods'), 'proton pump inhibitors', 'adult', 'practice guidelines', 'education', 'intervention', '(health plan) implementation' en 'evidence based practice'. Enkel Engelstalige literatuur werd hier weerhouden. Een begindatum werd niet ingegeven. Het eerste literatuuronderzoek had als einddatum juni 2015, maar een latere herhaling met als einddatum december 2015 kon nog één additief artikel opleveren. De drie laatstgenoemde zoektermen konden onvoldoende relevante informatie weerhouden. De zoekopdracht in Pubmed met behulp van de andere zoektermen leverde 119 artikels op. De artikels werden geselecteerd op basis van hun titel en abstract met het oog op de onderzoeksvraag, op deze manier werden 8 artikels weerhouden. Drie artikels konden ondanks een mogelijks relevante titel niet gebruikt worden gezien de volledige tekst niet beschikbaar bleek. Met behulp van referentielijsten van bekomen artikelen, alsook aangeboden gelijkaardige artikelen door de zoekmachine werden nog 7 extra relevante artikelen weerhouden.
Nederlandstalige literatuur rond de situatie in Vlaanderen werd gezocht in de elektronische databanken van het Belgisch Tijdschrift voor Geneeskunde, Huisarts Nu en Huisarts en Wetenschap. Eén relevant artikel werd hier aangetroffen in het laatstgenoemde tijdschrift. Ook één artikel uit het voorgaande literatuuronderzoek, afkomstig uit de Folia Pharmacotherapeutica werd gebruikt.

3. Interventie in de eerstelijnsgezondheidszorg

De moeilijkheden met het evidence based voorschrijven van protonpompinhibitoren doen zich zowel voor bij huisartsen als specialisten. Vaak stelt noch de huisarts noch de specialist de indicatie voor continuerend gebruik voldoende in vraag.

Studies in verscheidene ziekenhuizen tonen aan dat de meeste PPI-voorschriften in het ziekenhuis reeds werden opgestart in de thuissituatie. Daarnaast wordt echter ook frequent een opstart van een PPI gezien tijdens een hospitalisatie, waarna een continuerend gebruik in de eerstelijnsgezondheidszorg vaak aangeraden wordt zonder duidelijke indicatie. Zo vond een recente observationele prospectieve cross-sectionele studie (6) dat 57,5% van 447 opeenvolgende opgenomen patiënten in een Iers ziekenhuis een PPI kregen. Hiervan werd in 67,3% van de gevallen het PPI reeds voor de opname gestart. De voorschriften waren niet conform de richtlijnen bij 26,8% van de patiënten. Een andere vroegere, kleinschaligere Ierse studie (58), daterend van 2008, deed een gelijkaardig cross-sectioneel onderzoek. Hier werden de dossiers van 55 patiënten bekeken in één ziekenhuis. Zestig procent van deze patiënten gebruikte een PPI, waarvan 79% in de eerstelijnsgezondheidszorg werd opgestart. In deze studie waren de PPI-voorschriften slechts bij 30% van de patiënten conform de richtlijnen. Ook andere studies vonden resultaten terug die in dezelfde lijn lagen (59).

In de ziekenhuissetting werden reeds verschillende interventies ter reductie van onnodige PPI-voorschriften ondernomen. Een recente Canadese studie (60) verrichtte gedurende een half jaar een interventie door middel van een maandelijks educatiemoment gecombineerd met een digitaal programma voor kwaliteitsverbetering. Wanneer de PPI-voorschriften werden vergeleken voor en na de interventie, kon besloten worden dat er geen verschil ontstond in de proportie patiënten die voor hun hospitalisatie een PPI-voorschrift namen of die een PPI opgestart werden in het ziekenhuis. Er kon wel een significante toename aangetoond worden in het aantal PPI-voorschriften dat gediscontinueerd werd bij de patiënten die vooraf reeds een protonpompinhibitor innamen: voor de interventie bedroeg dit 7,7%, nadien 18,5%. Deze Canadese studie is slechts een voorbeeld van de verscheidenheid aan studies in de hospitaalsetting. Door de verschillende interventies in de secundaire zorg kan reeds een lichte daling van het aantal foutieve PPI-voorschriften waargenomen worden. Specialisten zijn vaak echter minder geneigd protonpompinhibitoren te discontinueren die buiten de ziekenhuissetting opgestart werden (59). Dit benadrukt opnieuw het belang van een correcte opstart en opvolging van de voorschriften voor protonpompinhibitoren in de huisartsgeneeskunde.

De situatie in de eerstelijnsgezondheidszorg werd onder de loep genomen in een Duitse observationele studie. Men onderzocht bij 506 patiënten, afkomstig uit 31 huisartsenpraktijken, die ontslagen werden uit het ziekenhuis of de aanbevelingen rond het PPI-gebruik in de ontslagbrief correct waren. Ook werd bekeken wat de invloed van deze aanbevelingen op de huisartsen was. Hier bleek dat slechts in 35% van de brieven een evidence based indicatie weerhouden kon worden, bij een derde van deze patiënten stopten de huisartsen echter de protonpompinhibitor. In 52% van de ontslagbrieven was een advies tot continuerend PPI-gebruik aanwezig, terwijl hiervoor geen gepaste indicatie aanwezig was. Desondanks werd door 57% van de huisartsen in deze gevallen het PPI minstens één maand doorgegeven. Op het niveau van de huisartsen wijst deze studie bijgevolg op de noodzaak tot een kritisch nazicht van de aanbevelingen vanuit het ziekenhuis. In de overige 13% aan

hospitalisatiebrieven was de indicatie voor de protonpompinhibitor onduidelijk. Hierbij dient aldus opgemerkt te worden dat ontslagbrieven niet steeds over alle noodzakelijke informatie beschikken voor huisartsen om over het al dan niet continueren van een PPI te beslissen. Ook dit onderzoek toont bijgevolg het belang van een goede opleiding van de huisarts, alsook de specialist, aan om foutief PPI-gebruik aan te pakken (13).

Een recente kleinschalige kwalitatieve Duitse studie (5) gaat ook dieper in op de eerstelijnsgezondheidszorg. De onderzoekspopulatie in deze studie bestond uit 10 huisartsen, waarvan de helft een PPI-voorschrift zonder correcte indicatie continueerde, terwijl de andere 5 dit voorschrift stopten. Door middel van semi-gestructureerde kwalitatieve interviews poogden de onderzoekers factoren en motivaties te beschrijven die geassocieerd zijn met het continueren van incorrecte voorschriften. Zij vonden dat beide groepen enthousiast waren rond de effectiviteit van protonpompinhibitoren. De verschillen tussen beide groepen konden echter teruggevonden worden in de kennis rond de indicaties van een PPI, attitude ten opzichte van voorschriften en perceptie van de competentie van de specialist. Belangrijke beperkingen bij deze studie zijn echter de afwezigheid van meer ambivalente huisartsen en het feit dat de onderzoekers mogelijke andere invloeden zoals werkervaring, leeftijd en geslacht niet mee in rekening brengen. Het onderzoek kon bijgevolg niet tot representatieve resultaten besluiten, maar vormt een duidelijke aanleiding voor een extensievere studie.

4. Opbouw van de interventie

Het effect van een richtlijn op klinisch gedrag is echter niet enkel onderhevig aan goede richtlijnen waarop artsen zich kunnen beroepen. Zelfs goed geconstrueerde, op evidentie gebaseerde richtlijnen hebben slechts een klein effect wanneer ze niet ondersteund worden door een goede verspreiding van de informatie en opzet van implementatiestrategieën (61).

Een eerste soort interventie die in de literatuur teruggevonden kan worden is een zogenaamde ‘passieve’ interventie. Hier worden huisartsen of patiënten schriftelijk geïnformeerd rond de problematiek.

Een Nederlandse groep onderzoekers bestudeerde op deze manier in 2001 door middel van een cluster randomised trial (62) of het aanschrijven van patiënten die onterecht chronisch een PPI gebruikten een reductie in deze voorschriften teweeg kon brengen. Als secundaire uitkomstmaten hanteerden ze de ernst van de symptomen en de levenskwaliteit. Honderddertien patiënten werden gerekruteerd door 20 huisartsen, deze werden verdeeld in een interventie- en controlegroep. De brief die zij ontvingen verschafte informatie rond de recentste aanbevelingen, het belang van een reductie van ongepaste voorschriften en advies rond de aanpak van een PPI-afbouw. De huisartsen kregen een korte uitleg van een onderzoeker rond de recentste aanbevelingen. Na 20 weken had 22% in de interventiegroep en 7% in de controlegroep zijn PPI gereduceerd of gestopt. Hoewel de resultaten niet significant waren, besloot de studie wel tot een duidelijke trend. Er was geen verschil in ernst van symptomen of levenskwaliteit tussen beide groepen. Een belangrijk voordeel van deze interventiemethode is dat ze weinig intens en kostelijk is. Ook is het aantrekkelijk dat patiënten die de huisarts aanspreken reeds gemotiveerd zijn om een stop te overwegen.

Een Engelse prospectieve studie (63) richtte in 2012 hun schriftelijke aanpak op de huisartsen. In een universitair ziekenhuis ging men na of een schriftelijke educatieve interventie vanuit de secundaire

zorg een effect kon hebben op het voorschrijfgedrag rond PPI's in de eerstelijnsgezondheidszorg. De huisartsen werden in een brief gewezen op de aanbevelingen rond PPI's en de bevindingen bij patiënten die op dat moment opgenomen werden. Een cross-sectionele studie op de ziekenhuisafdelingen leerde echter dat deze interventie geen effect had op het voorschrijfgedrag rond PPI's in de eerstelijnsgezondheidszorg: pre- en post-interventioneel betrof de inname bij opname respectievelijk 24% (bij 271 patiënten) en 26% (bij 344 patiënten), waarbij resp. 54% en 51% geen correcte indicatie hadden. Deze studie besloot aldus dat een actievere interventiemethode bij de huisartsen aangewezen lijkt.

Studies die in het kader van een reductie van protonpompinhibitoren het effect van een passieve aanpak vergelijken met een actieve aanpak werden niet teruggevonden in de literatuur. Een Australische prospectieve studie (64) uit 2006 onderzocht echter wel deze vergelijking in het kader van de (endoscopische) opvolging van een Barrett oesofagus. De studie vond plaats in 2 ziekenhuizen. In eerste instantie gebeurde een verspreiding onder de specialisten van geschreven richtlijnen en bijbehorende bevindingen bij het beleid op dat moment. Dit had slechts een zeer beperkte impact in de praktijk. Nadien vond een actieve aanpak plaats door middel van getrainde coördinatoren. Dit kon duidelijk een grotere toepassing van de richtlijnen aantonen: de correcte toepassing van de richtlijnen steeg van 45% naar 83% bij biopten, van 17% naar 92% wat betreft het hanteren van een correct opvolgingsinterval. Ook hier bleek het, zoals eerder aangehaald, belangrijk een duidelijk protocol op te stellen waarnaar gehandeld moet worden.

Op basis van voorgaande informatie kan er aldus vermoed worden dat een actievere, directere, persoonlijkere educatieve aanpak bij de huisartsen de voorkeur draagt. Bijkomend werd onderzocht welke interventiemethode hierbij het meest doeltreffend lijkt.

In een Engelse studie (65), uitgevoerd in 1995, werd een educatieve interventie uitgevoerd bij huisartsen. Het doel was door middel van een verbetering van de zorgkwaliteit voor patiënten met dyspepsie een reductie te bekomen wat betreft de kosten voor deze medicatie (voornamelijk H_2-receptorantagonisten en protonpompinhibitoren), dit echter zonder een toegenomen vraag naar endoscopie te bekomen. Hun interventie bestond initieel uit een schriftelijke verdeling van de geschreven richtlijnen aan 180 huisartsen met daarbij een uitnodiging tot deelname aan minstens 3 workshops. Deze laatste werden voorgezeten door een gastro-enteroloog en georganiseerd dicht bij hun huisartsenpraktijk. Achtenzestig procent van de huisartsen besloot hierop deel te nemen aan de workshops, dit werd als een succes beschouwd. Huisartsen werden gestimuleerd hun ervaringen te delen, dit bleek uiteindelijk een belangrijke katalysator voor verandering. Gedurende 1 jaar na de workshops ontvingen de deelnemende huisartsen 3 gepersonaliseerde brieven met antwoorden op frequente vragen en aanbevelingen rond nieuwe bevindingen. Na de interventie daalden de medicatiekosten gedurende 9 maanden, waarna ze in de daaropvolgende drie onderzochte jaren op dit lager niveau bleven. Elders bleven de medicatiekosten stijgen in diezelfde periode. De kost van deze interventie werd klein geacht in vergelijking met de kosten die bespaard worden. Een belangrijke opmerking bij deze studie is echter dat er geen uitkomstmaten zoals indicatiestelling, symptomen, aantal consultaties, tijdsbesteding of tevredenheid gehanteerd werden.

In een andere kwalitatieve studie in Engeland (54), daterend van 2004, werd ook onderzoek uitgevoerd naar een educatieve interventie bij huisartsen teneinde het PPI-voorschrijfgedrag meer conform de literatuur te laten verlopen. Het doel van deze studie was bekrachtigende en

demotiverende factoren bij de deelname aan een educatieve interventie te onderzoeken. Het ontwerp van deze interventie was gebaseerd op de noodzakelijke vereisten tot succesvolle gedragsveranderingen die in eerdere studies reeds onderzocht werden. Deze vereisten zijn een besef van het probleem, een inzicht in de oorzaak, een geloof in de informatiebron, een open houding tot bespreking van mogelijke twijfels, een herkenning dat sociale kracht de aanvaarding kan versnellen en een identificatie van barrières voor implementatie met het ontwikkelen van een methode om deze te overwinnen. De bijscholing bestond uit 7 sessies met een maandelijks interval, uitgevoerd in individuele huisartsenpraktijken. Initieel werden 61 huisartsenpraktijken aangeschreven, slechts 4 hiervan besloten deel te nemen. Uiteindelijk waren 19 van de 31 artsen werkzaam in deze 4 praktijken aanwezig op de bijscholingen, 11 hiervan werden geïnterviewd rond hun ervaringen. Men onderzocht de reden voor beperkte deelname van de artsen: een verband met enerzijds logistieke redenen en anderzijds de houding van de artsen ten opzichte van een interventie rond PPI kon vastgesteld worden. Om een grotere populatie te bereiken, wordt in dit onderzoek aangeraden een financiële tegemoetkoming te koppelen aan de aanwezigheid op een bijscholing. Deze bevinding wordt ook in andere studies geopperd, er wordt zelfs gesteld dat een financiële motivatie effectiever kan zijn dan een educatieve (63). Ook werd in dit onderzoek opgemerkt dat huisartsen meer geneigd waren deel te nemen aan een interventie wanneer ze het gevoel hadden dat deze niet enkel tot doel had de voorschriftkosten naar beneden te halen. Veel artsen voelen advies rond kosten-efficiëntie aan als een inbreuk op hun professionele onafhankelijkheid. Een niet-bedreigende en ondersteunende groepssfeer was belangrijk, opdat huisartsen niet het gevoel hadden zich ongemakkelijk te voelen. Deze kan zowel door de organiserende persoon als de interprofessionele relaties gecreëerd worden.

Tot slot werd ook in een Nederlandse studie (47), uitgevoerd tussen 1997 en 1999, een prospectief, gerandomiseerd interventieonderzoek uitgevoerd in 48 huisartsenpraktijken. Men ging na hoe patiënten met chronische functionele dyspepsie of milde refluxziekte geholpen konden worden bij de afbouw van chronisch gebruik van zuurremmers (H_2-receptorantagonisten en protonpompinhibitoren). Het effect op het al dan niet slagen van de afbouw werd vergeleken bij een eenmalig advies in het ziekenhuis tegenover multipele consulten bij de huisarts. De eerste groep werd tijdens de raadpleging in het ziekenhuis ingelicht rond hun endoscopische diagnose en werd eenmalig geadviseerd hun medicatie af te bouwen. Een geleidelijke afbouwstrategie over drie weken, met zo nodig gebruik van antacida, werd uitgelegd. Ook werd toegelicht dat bij onvoldoende controle van de klachten met behulp van antacida opnieuw zuurremmers in lage dosering konden opgestart worden. De interventie door de huisarts bestond uit 2-3 consulten. Tijdens het eerste consult werd ook hier de endoscopische diagnose en afbouwstrategie uitgelegd. Aan het einde van deze drie weken kwam de patiënt opnieuw op controle bij de huisarts, waarbij de ervaringen nagegaan werden. Eventueel kon ook nog een derde consult plaatsvinden zes weken na de afbouw of op het moment dat de patiënt opnieuw zuurremmers wilde opstarten. De studie kon besluiten dat afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers zeker mogelijk is: door vervanging van chronisch gebruik door een ‘on demand’ behandeling kon een reductie van 71% van het gemiddeld dagelijks gebruik van zuurremmers bekomen worden. De patiënten die de huisarts consulteerden gebruikten hierbij minder maagzuurremmers dan de patiënten die in het ziekenhuis een consultatie hadden. Herstart van zuurremmers gebeurde voornamelijk tijdens de eerste acht weken van de follow-up en bij patiënten met een milde vorm van refluxziekte. In deze groep kon geen significante invloed bewezen worden van de ondersteunende interventie door de huisarts. Veertig procent van

de patiënten kon in deze studie volledig stoppen met zuurremmers, hiervan had 72% daarvoor af en toe een antacidum nodig. De studie concludeert dat een advies om (geleidelijk) te stoppen met het continu gebruik van maagzuurremmers, en zo nodig overgang op antacida of een zuurremmer in lagere dosering, leidt tot een langdurig doelmatiger zuurremmergebruik. Een eenmalig goed advies is hierbij voldoende.

Bij de actieve interventiemethode kan de bedenking gemaakt worden dat deze meer tijds- en financiële investeringen vraagt dan de passieve methode. Op de lange duur lijkt echter een betere praktijkvoering met afname van onterechte voorschriften bekomen te worden, waardoor het economisch ook voordeliger lijkt (63).

Methode

1. Doelstelling van het onderzoek

De intentie van dit onderzoek is een reductie te bekomen van onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk. Een gezamenlijke interesse in dit onderwerp leidde tot een samenwerking van twee huisartsenpraktijken: 'De Schakel' uit Brugge en 'De Meidoorn' uit Oostkamp. Op deze manier kon niet enkel een grotere, representatievere populatie bestudeerd worden, maar konden ook 2 verschillende aspecten van onnodig chronisch PPI gebruik bestudeerd worden. Deze masterproef spitst zich hierbij toe op de huisartsen. De impact van een educatie van de huisartsen op onnodig chronisch PPI-gebruik wordt nagegaan: gaan huisartsen na een bijscholing meer conform de richtlijnen werken en daalt bijgevolg het onnodig chronisch PPI-gebruik? De masterproef van mijn collega, dr. Annelies De Groote, richt zich op de patiënten. Deze is getiteld 'Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren?' (9). In deze scriptie worden factoren die de slaagkans van een afbouw kunnen beïnvloeden in kaart gebracht, zodoende een beter inzicht te krijgen in de patiëntenpopulatie. Op deze manier hopen beide onderzoekers bij te dragen tot een verbetering van het evidence based werken met protonpompinhibitoren.

2. Opzet van het onderzoek

Deze studie kan opgesplitst worden in 2 delen, waarbij het eerste deel tot deze masterproef leidt en het tweede deel tot de masterproef van Annelies De Groote (9).

In het eerste luik van dit onderzoek werd een interventie verricht bij de huisartsen. Deze vond plaats op 12 juni 2015. De interventie bestond uit een gezamenlijke bijscholing van de artsen uit beide huisartsenpraktijken. Door middel van een PowerPointpresentatie (zie bijlage 3) werden de dokters geëduceerd rond de bevindingen in de wetenschappelijke literatuur betreffende chronische PPI-voorschriften en een mogelijke afbouw. Tijdens deze interventie werd ook gereflecteerd op bevindingen bij hun voorschrijfgedrag, zodoende een versterkende groepsdynamiek te creëren en de artsen te stimuleren hun ervaringen te delen, gezien dit volgens ons literatuuronderzoek een belangrijke katalysator voor verandering bleek. Het educatiemoment beschikte ook over ruimte voor bijkomende vragen.

In dezelfde periode werd een steekproef uitgevoerd inzake chronisch PPI-gebruik bij patiënten uit beide praktijken. Een retrospectieve registratie rond PPI-gebruik werd verricht gedurende een onderzoeksperiode van 3 maanden. De in- en exclusiecriteria van deze patiëntenpopulatie en de exacte manier van registratie kunnen hieronder teruggevonden worden. Het doel van deze registratie was voornamelijk een afbakening te vormen van de patiënten uit deze steekproef die afgebouwd dienden te worden volgens de richtlijnen.
Na de interventie kon in elke praktijk afzonderlijk een verdere aanpak van de problematiek besproken worden. De artsen spraken de patiënten die volgens hen in aanmerking kwamen voor afbouw én op raadpleging kwamen aan rond een afbouw van hun PPI. Een tweede registratie werd uitgevoerd 7 maanden na de interventie, zodat voldoende tijd aanwezig was om patiënten aan te spreken rond een afbouw en daarbij een resterend gebruik op de langere termijn in kaart te kunnen brengen. Opnieuw kan een meer gedetailleerde beschrijving van de tweede registratie hieronder teruggevonden worden. Het doel hier was voornamelijk een herevaluatie te bekomen van de patiënten uit de eerste steekproef: werden de onnodig chronisch gebruikers aangesproken en kon hun PPI-gebruik afgebouwd worden?

In het tweede deel van deze studie werd een schriftelijke enquête overhandigd aan de patiënten die aangesproken werden voor afbouw van hun protonpompinhibitor. Deze vragenlijst polste naar verscheidene factoren die een mogelijk verband zouden kunnen houden met het al dan niet slagen van een afbouw, enkele voorbeelden hiervan zijn BMI, opleiding, werkomstandigheden, rookgedrag, alcoholgebruik, stress, motivatie voor afbouw… Voor meer informatie rond dit deel verwijs ik graag naar de masterproef van mijn collega (9).

3. Studiepopulatie

Door middel van de samenwerking tussen beide huisartsenpraktijken werd een grotere en bijgevolg representatievere populatie bekomen. Zowel de artsen als de patiënten die betrokken werden in het onderzoek kunnen als studiepopulatie beschouwd worden.

Alle artsen werkzaam in huisartsenpraktijken ‘De Schakel’ en ‘De Meidoorn’ werden benaderd voor deelname aan het onderzoek. Uitleg werd zowel mondeling als schriftelijk (zie bijlage 4) verschaft. Allen besloten zij deel te nemen aan de studie en tekenden zij een toestemmingsformulier (zie bijlage 5). In huisartsenpraktijk ‘De Schakel’ betreft dit 3 artsen, waaronder 1 vrouw en 2 mannen. In ‘De Meidoorn’ zijn 4 artsen werkzaam, dit zijn 2 vrouwen en 2 mannen. Daarnaast maken ook de 2 huisartsen in opleiding, eveneens auteurs van de masterproeven, deel uit van de praktijken. Naast een evenwichtige verdeling wat betreft geslacht, kan ook een evenwicht wat betreft leeftijdsverdeling teruggevonden worden in deze groep. Twee artsen zijn jonger dan 30 jaar, 2 tussen 30-40 jaar, 3 tussen 40-50jaar en 2 zijn ouder dan 50 jaar.

Zoals eerder aangehaald maken ook de patiënten van de twee voornoemde huisartsenpraktijken deel uit van de studie. Meerdere inclusiecriteria werden vooropgesteld (cfr. tabel 3). Patiënten dienden minimum 18 jaar oud te zijn. Daarnaast dienden zij als actief geregistreerd te staan en over een recent Globaal Medisch Dossier (GMD) te beschikken in de huisartsenpraktijk. Een recent GMD werd gedefinieerd als een GMD dat aangemaakt of hernieuwd werd tussen 01/01/2013 en 30/06/2015, het moment van registratie in beide praktijken. Op deze manier beschikte huisartsenpraktijk ‘De Schakel’ over 1803 en ‘De Meidoorn’ over 3188 actieve meerderjarige GMD-

houdende patiënten, met respectievelijk 53,80% en 54,86% vrouwen. Aan de hand van deze inclusiecriteria werd met behulp van de statistiekmodule binnen de medische software Accrimed een lijst opgemaakt van alle patiënten die een protonpompinhibitor kregen in een vooropgestelde periode van 3 maanden, meerbepaald van 01/06/2014 tot en met 31/08/2014. Een periode van 3 maanden werd vooropgesteld omdat dit overeenkomt met de gemiddelde duur waarna de patiënt om een herhalingsrecept dient te komen, gezien de grootte van de grootste verpakking. Een retrospectief onderzoek werd verricht, zodoende een periode te onderzoeken wanneer nog geen aandacht gevestigd werd op het correct gebruik van PPI-voorschriften. Alle protonpompinhibitoren opgenomen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (17) in juni 2015 werden onderzocht.

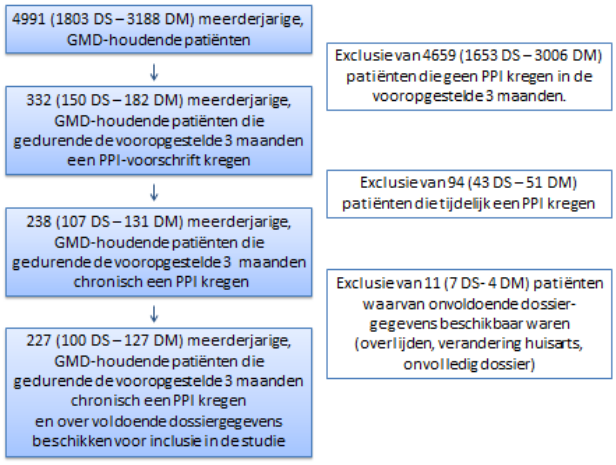
Vervolgens werd nog een exclusie van 94 patiënten doorgevoerd, gezien deze hun PPI niet chronisch, d.w.z. een standaarddosis gedurende meer dan 180 dagen in het voorafgaande jaar, innamen.

Finaal werden 11 patiënten geëxcludeerd wegens onvoldoende beschikbaarheid van dossiergegevens. Twee patiënten uit 'De Schakel' overleden in de onderzoeksperiode. Drie patiënten uit 'De Meidoorn' veranderden van huisarts. Vijf patiënten uit 'De Schakel' en 1 patiënt uit 'De Meidoorn' konden niet geïncludeerd worden wegens onvoldoende gegevens in het dossier van een vorige huisarts, waardoor geen correcte besluitvorming mogelijk was.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Leeftijd ≥ 18 jaar	Onvoldoende dossiergegegevens
Actieve, GMD-houdende patiënt (periode 01/01/2013-30/06/2015)	Verzet tegen deelname aan studie, aangegeven door de patiënt.
Chronisch PPI-gebruik (≥ 6 maanden)	
Onderzoeksperiode 01/06/2014 - 31/08/2014	

Tabel 3: In- en exclusiecriteria met betrekking tot de patiëntenpopulatie.

Alle patiënten werden door middel van een informatieposter (zie bijlage 6) in de wachtzaal ingelicht omtrent de studie-opzet en mogelijke inzage van hun dossier. Zij kregen de mogelijkheid verzet aan te tekenen, maar dit werd door niemand gedaan. De patiënten die aangesproken werden voor afbouw kregen daarenboven naast een enquête ook een informatiebrief (zie bijlage 7), waarna ook zij een toestemmingsformulier (zie bijlage 8) tekenden voor deelname aan de studie. Ook hier weigerde niemand opname in de studie.



Figuur 3: Schematische voorstelling van de populatie na toepassen van in- en exclusiecriteria (DS = De Schakel, DM = De Meidoorn)

4. Data-analyse

Elke onderzoekster onderzocht handmatig de dossiers van de patiënten uit de steekproef van haar eigen praktijk: in 'De Schakel' waren dit 150 dossiers, in 'De Meidoorn' 182. Zowel de elektronische als de papieren dossiers werden geraadpleegd. Volgende informatie werd pre-interventioneel op een gecodeerde manier geregistreerd in Microsoft Excel: volgnummer patiënt, geslacht, leeftijd, huidige stof- en merknaam van PPI, huidige dosis, huidige frequentie, initiële product, initiële dosis, initiële frequentie, initiële klacht(en) bij opstart, huidige indicatie(s), eventuele complicaties, al dan niet gecodeerde registratie van de indicatie in het medisch dossier, door wie werd de PPI opgestart, datum van opstart, aanwezigheid van Hp-test, recentste datum van gastroscopie en tot slot was er nog een ruimte voor opmerkingen. Finaal werd op deze manier besloten of een afbouw bij de patiënt volgens de richtlijnen aangewezen leek. Alle informatie werd ten allen tijde volstrekt anoniem uitgewisseld tussen beide onderzoekers.

Post-interventioneel werden van dezelfde patiënten opnieuw verschillende parameters op een gecodeerde manier geregistreerd in Microsoft Excel: volgnummer, geslacht, leeftijd, nood aan afbouw, werd een afbouw aangekaart, werd de patiënt verwezen, was de afbouw geslaagd, datum van start van afbouw, datum van follow-up consult, resterend gebruik (product, dosis, frequentie), reden van mogelijks falen van afbouw, arts die de afbouw aangekaart heeft en tot slot was er opnieuw een ruimte voor opmerkingen.

De gegevens werden verder verwerkt in Excel door middel van formules en grafieken. Gemiddeldes werden op deze manier berekend, alsook de standaarddeviaties en 95% betrouwbaarheidsintervallen. Grafieken werden geconstrueerd teneinde een overzicht van de resultaten te verkrijgen. Risicoverschillen werden berekend met behulp van Epi Info™ 7, software van het Centers for Disease Control and Prevention. Het gebruik van SPSS werd overwogen, doch de power van dit onderzoek was te klein voor complexe regressiemodellen. Ook konden de resultaten van deze studie op eenzelfde manier bekomen worden met behulp van epidemiologisch gerichte statistiek.

De resultaten van de enquête werden op een analoge manier gecodeerd ingevoerd in Microsoft Excel en anoniem uitgewisseld tussen beide onderzoekers. Voor een verdere beschrijving van deze data-analyse verwijs ik graag naar de masterproef 'Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren?' (9).

Resultaten

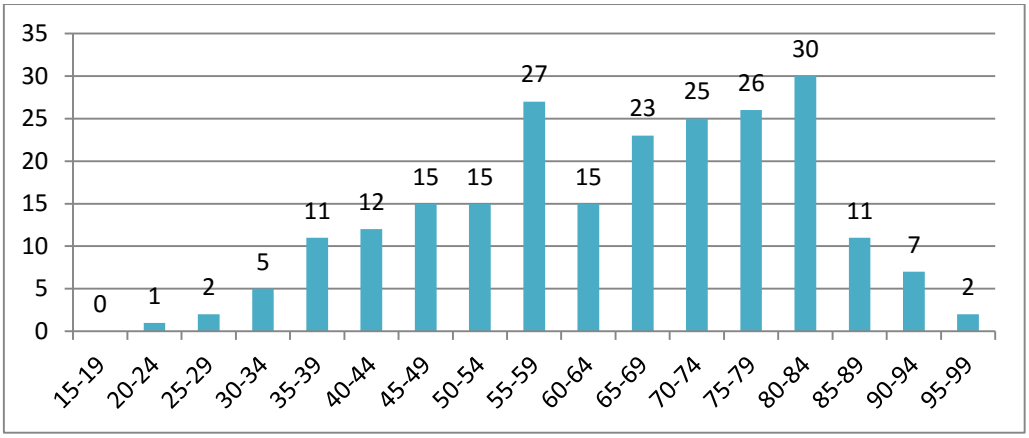
4.1. *Gebruik van protonpompinhibitoren voorafgaand aan de interventie*

4.1.1. Populatiegegevens

In totaal namen 238 actieve, meerderjarige, GMD-houdende patiënten uit beide praktijken chronisch een protonpompinhibitor in gedurende de onderzochte 3 maanden. Twee patiënten overleden helaas in de onderzoeksperiode. Drie patiënten veranderden van huisarts, waardoor zij uit de follow-up verdwenen. Bij 6 patiënten was een goede besluitvorming rond de indicatie van hun protonpompinhibitor onmogelijk omdat het dossier van een vorige huisarts onvolledig, bij 1 patiënt

zelfs verdwenen, was. Uiteindelijk werden bijgevolg 227 patiënten definitief geïncludeerd in de studie: 'De Schakel' was hierbij goed voor 100 patiënten, 'De Meidoorn' voor 127 patiënten.

De gemiddelde leeftijd van de 227 deelnemende patiënten bedroeg 64,60 (± 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 62,49-66,71) jaar. Een overzicht van de leeftijdsverdeling kan teruggevonden worden in figuur 4. De vrouwen vertegenwoordigden 58,15% van deze populatie. Er was geen opvallend leeftijdsverschil tussen beide praktijken aanwezig (zie tabel 4). In 'De Schakel' waren proportioneel meer (65,00%) vrouwen geïncludeerd in de studie dan in 'De Meidoorn' (52,76%).



Figuur 4: Leeftijdsverdeling van de chronisch PPI-gebruikers in de steekproef.

	totaal	De Schakel	De Meidoorn
aantal	227	100	127
gemiddelde leeftijd (95% BI)	64,60 (62,49-66,71)	66,50 (± 3,31) (63,19-69,81)	63,10 (± 2,72) (60,38-65,82)
% vrouwelijk geslacht	58,15 %	65,00 %	52,76 %

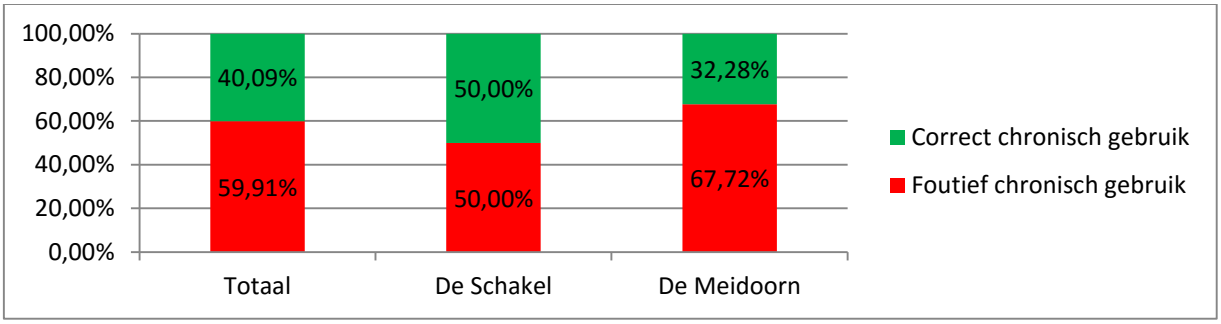
Tabel 4: Leeftijds- en geslachtsverdeling van de chronisch PPI-gebruikers uit de steekproef in beide praktijken.

Een randopmerking kan hierbij gemaakt worden. De groep van 11 patiënten die niet geïncludeerd werd wegens verlies uit follow-up of onvoldoende beschikbaarheid van dossiers had wat gemiddelde leeftijd en geslachtsverdeling betreft dezelfde kenmerken als de participanten. Zo bedroeg de gemiddelde leeftijd 69,73 (± 95% BI 60,64-78,82) jaar. De maximumleeftijd was 88 jaar, de minimumleeftijd 37 jaar. In deze groep waren 5 vrouwen aanwezig en 6 mannen. De exclusie van deze gegevens zorgt bijgevolg niet voor een ernstige verstoring van de resultaten.

4.1.2. Verdeling chronisch PPI-gebruik

De patiënten uit de steekproef die chronisch een protonpompinhibitor innamen, werden nagekeken op de indicatie van het gebruik van hun protonpompinhibitor (zie figuur 5). In de richtlijnen kunnen zoals eerder vermeld slechts enkele indicaties voor correct chronisch gebruik van protonpompinhibitoren weerhouden worden: een endoscopische oesofagitis graad C of D, een Barrettoesofagus, het Zollinger-Ellisonsyndroom en maagbescherming (cfr. 5. supra). Bij 136 van de 227 (59,91%) chronische gebruikers verantwoordde de indicatie geen chronisch gebruik volgens de richtlijnen. Een afbouw van hun protonpompinhibitor was bij deze patiënten aldus aangewezen. Wanneer een praktijkgerichte analyse uitgevoerd werd, zagen we bij 'De Schakel' een gelijke

verdeling tussen correct en foutief chronisch gebruik, terwijl in 'De Meidoorn' 86 van de 127 (67,72%) patiënten foutief chronisch een PPI kregen.



Figuur 5: Overzicht van het chronisch PPI-gebruik in beide huisartsenpraktijken.

De gemiddelde leeftijd van onnodig chronisch gebruik was lager (61,13 jaar, 95% BI 58,58-63,68) dan bij correct chronisch gebruik (69,76 jaar, 95% BI 66,37-73,15). Hier kon geen opvallend verschil waargenomen worden tussen beide praktijken (cfr. tabel 5). Vrouwen vormden het merendeel van de patiënten bij foutief chronisch gebruik (63,24%), deze percentages lagen in beide huisartsenpraktijken zeer dicht bij elkaar. Wanneer naar het correct chronisch gebruik gekeken werd in de totaalpopulatie was de verdeling tussen mannen en vrouwen ongeveer gelijk, dit is echter te verklaren door een duidelijk verschil tussen beide praktijken: 66,00% vrouwen in De Schakel tegenover 31,71% in De Meidoorn.

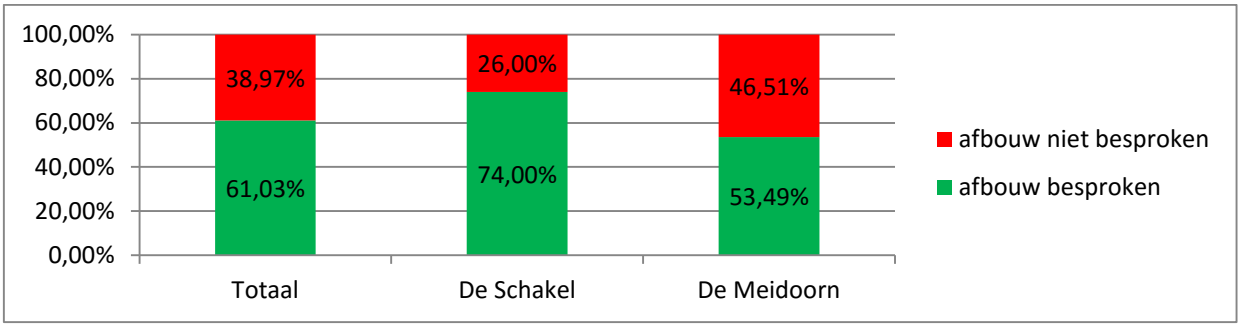
	ONNODIG CHRONISCH GEBRUIK			CORRECT CHRONISCH GEBRUIK		
	Totaal	Schakel	Meidoorn	Totaal	Schakel	Meidoorn
aantal	136	50	86	91	50	41
gemiddelde leeftijd (95% BI)	61,13 (58,58-63,68)	61,38 (56,99-65,77)	61,00 (57,85-64,15)	69,76 (66,37-73,15)	71,62 (67,06-76,18)	67,51 (62,48-72,54)
vrouwelijk geslacht	63,24 %	64,00 %	62,79 %	50,55 %	66,00 %	31,71 %

Tabel 5: Overzicht leeftijds- en geslachtsverdeling (totaal en per praktijk) bij de verschillende soorten chronisch gebruik.

4.2. *Gebruik van protonpompinhibitoren na de interventie*

4.2.1. Bespreking van de afbouw door de arts

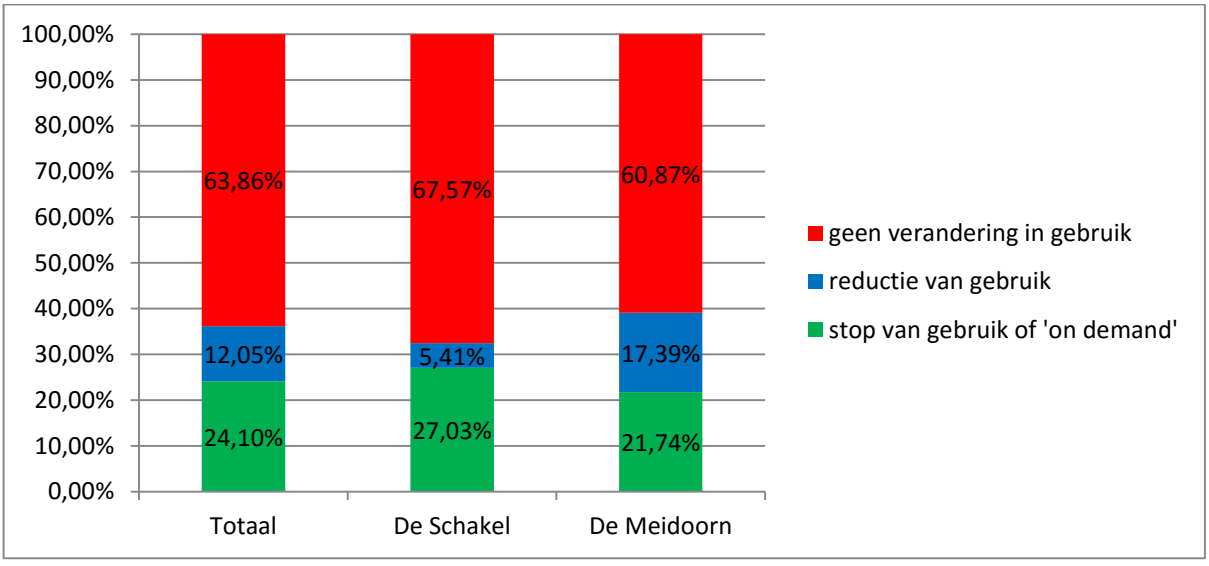
Zeven maanden na de interventie werden de patiënten uit de steekproef opnieuw geëvalueerd (zie figuur 6). Drieëntachtig van de 136 patiënten (61,03%) die onnodig chronisch een PPI innamen werden door de artsen aangesproken voor afbouw. Een verschil tussen beide praktijken kon gezien worden: in 'De Schakel' was dit 74,00% (37/50 patiënten), in 'De Meidoorn' 53,49% (46/86 patiënten).



Figuur 6: Overzicht van de bespreking van een afbouw bij onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren.

4.2.2. Slagen van de afbouw

Niet alle patiënten die aangesproken werden voor een afbouw, slaagden in hun afbouw. In het merendeel van de gevallen (63,86% of 53/83 patiënten) mislukte de afbouw, deze patiënten namen nog identiek dezelfde dagdosis van hun protonpompinhibitor in. De afbouw slaagde bij 24,10% (of 20/83 patiënten) van de aangesproken patiënten. Deze mensen gebruikten hun PPI niet meer chronisch: zij konden volledig stoppen of een 'on demand' gebruik hanteren conform de richtlijnen. Een minderheid van patiënten (12,05% of 10/83 patiënten) gebruikte nog dagelijks een PPI, maar kon hun dagdosis minderen. In figuur 7 wordt hierbij de verdeling in beide praktijken afzonderlijk weergegeven. Het stoppen, afbouwen of gelijk houden van chronisch gebruik vond in 'De Schakel' plaats in resp. 10, 2 en 25 patiënten en in 'De Meidoorn' in resp. 10, 8 en 28 patiënten. In 'De Schakel' weigerden 10 van de 25 patiënten die hun medicatiegebruik gelijk hielden onmiddellijk een afbouw te pogen. In 'De Meidoorn' werd dit niet nadrukkelijk geregistreerd.



Figuur 7: Resultaat van de afbouw bij de aangesproken patiënten.

Wanneer de risicoverschillen tussen beide praktijken berekend worden, kan gezien worden dat 'De Schakel' 5,29% (95% BI -13,34% - 23,91%) meer volledige afbouw kon bekomen in vergelijking met 'De Meidoorn'. 'De Meidoorn' kon daarentegen 6,70% (95% BI -27,35% - 13,95%) meer patiënten motiveren tot een reductie of stop van hun chronisch gebruik.

Een overzicht van de leeftijds- en geslachtsverdeling bij deze 3 groepen patiënten kan teruggevonden worden in tabel 6. De gemiddelde leeftijd van de populatie die eenzelfde dagdosis hanteerde en de populatie die hun gebruik kon stoppen of 'zo nodig' kon gebruiken liggen dicht bij elkaar. De proportie vrouwen is groter in de groep die geen afbouw bekwam.

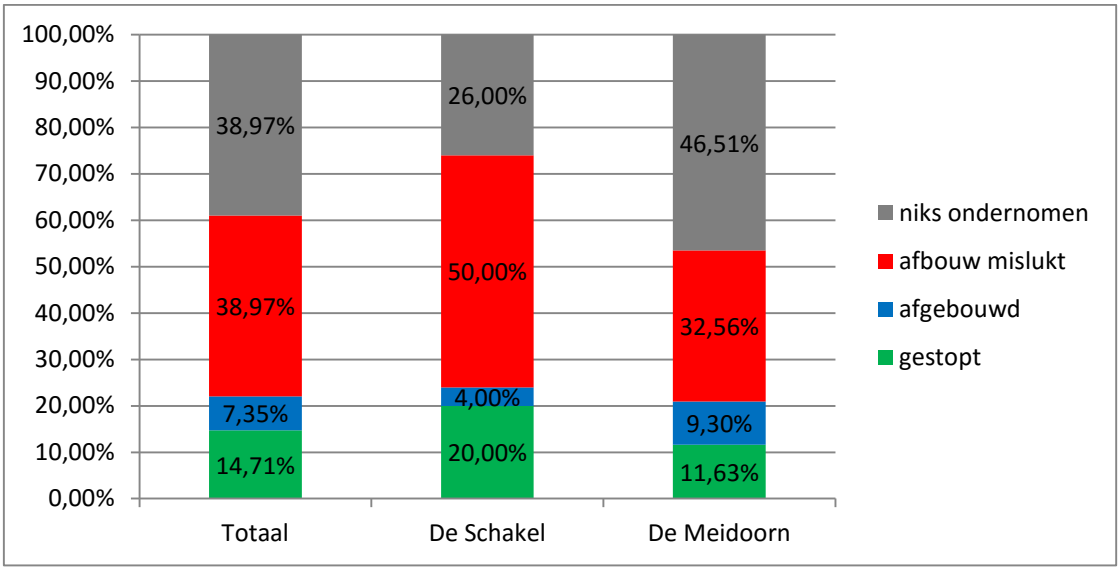
		TOTAAL	DE SCHAKEL	DE MEIDOORN
Stop of 'on demand'	*aantal*	20	10	10
	gemiddelde leeftijd (95% BI)	61,65 (56,16-67,14)	63,00 (55,34-70,66)	60,30 (52,10-68,50)
	% vrouwelijk geslacht	55,00 %	60,00 %	50,00 %
Reductie	*aantal*	10	2	8
	gemiddelde leeftijd (95% BI)	56,10 (49,36-62,84)	48,50 (25,96-71,04)	58,00 (51,29-64,71)
	% vrouwelijk geslacht	50,00 %	50,00 %	50,00 %
Geen verandering	*aantal*	53	25	28
	gemiddelde leeftijd (95% BI)	62,42 (58,25-66,59)	62,72 (56,51-68,93)	62,14 (56,42-67,86)
	% vrouwelijk geslacht	73,58 %	68,00 %	78,57 %

Tabel 6: Overzicht leeftijds- en geslachtsverdeling (totaal en per praktijk) bij de afbouw van de protonpompinhibitoren.

4.3. *Besluit*

Uitgaande van de volledige populatie uit de steekproef die onnodig chronisch een protonpompinhibitor gebruikte, kan besloten worden dat de praktijken gemiddeld 14,71% van de patiënten konden afbouwen conform de richtlijnen (zie figuur 8). Dit wil zeggen dat 20 van de 136 patiënten (14,71%) hun PPI-gebruik konden stoppen, met eventueel 'zo nodig' gebruik bij klachten. Praktijk 'De Schakel' slaagde erin 10 van de 50 patiënten (20,00%) af te bouwen, 'De Meidoorn' 10 van de 86 patiënten (11,63%).

Drieënvijftig van de 136 patiënten (38,97%) werden in de opvolgingsperiode van 7 maanden na de interventie niet aangesproken door de arts op hun onnodig chronisch PPI-gebruik. Evenveel patiënten werden wel aangesproken, maar konden of wilden hun medicatie niet afbouwen. In 'De Schakel' en 'De Meidoorn' bedroeg de proportie patiënten die geen afbouw aangeboden kregen door hun arts resp. 26,00% (13/50) en 46,51% (40/86). Als we naar het volledig falen van een afbouw kijken is dit resp. 50,00% (25/50) en 32,56% (28/86) van de patiënten. Een minderheid van 7,35% (10/136) kon de medicatie afbouwen, doch bleef chronisch gebruiken: 4,00% (2/50) in 'De Schakel', 9,30% (8/86) in 'De Meidoorn'.



Figuur 8: Resultaat van de interventie op het foutief chronisch PPI-gebruik.

Discussie

Protonpompinhibitoren zijn effectieve geneesmiddelen om de maagzuursecretie te reduceren. Studies tonen dat ze frequent worden voorgeschreven door artsen. In deze studie vond een retrospectieve steekproef bij meerderjarige, actieve, GMD-houdende patiënten in 2 huisartsenpraktijken dat 6,65% (332/4991) van de patiënten die gedurende een periode van 3 maanden op consultatie kwamen een voorschrift kregen voor een protonpompinhibitor. Deze proportie patiënten is beduidend minder dan de proportie die in studies in ziekenhuizen uit andere landen (6,63) teruggevonden werd.

Verschillende richtlijnen, waaronder deze van het RIZIV, waarschuwen dat voorschriften in de tijd dienen te worden beperkt (7). Van de 332 patiënten die op het moment van de steekproef een PPI innamen, bleken 238 patiënten (71,69%) deze chronisch te gebruiken. Kortdurend gebruik aan de standaarddosis wordt niet geassocieerd met risico's (16). Een langdurig gebruik daarentegen kan volgens de literatuur schadelijk zijn. Zo worden verhoogde risico's beschreven op onder andere fracturen, hypomagnesiëmie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, vitamine B_{12}-deficiëntie, maskering van een maligniteit en het ontwikkelen van een maagcarcinoom. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat verder onderzoek nog nodig is, teneinde een strikt schadelijke associatie te kunnen bevestigen. Naast deze mogelijke risico's kunnen PPI's ook interageren met andere geneesmiddelen en brengen ze een financieel kostenplaatje met zich mee.

Voorzichtigheid wordt aldus aangeraden wat betreft de duur en dosis van de behandeling. Zowel het RIZIV (7) als het NHG (2) vestigen de aandacht op onnodig chronisch gebruik. De verschillende richtlijnen die opgesteld zijn rond het correct gebruik van protonpompinhibitoren worden echter niet uniform bevonden, ze formuleren onnodig chronisch gebruik op een verschillende manier. Zo stellen de richtlijnen van het RIZIV (3,7) voornamelijk korte periodes van inname voor. Een langere termijn wordt slechts voorgesteld bij preventie van nieuwe ulcera zonder een HP-infectie of met HP na mislukte HP eradicatie en bij het Zollinger-Ellison syndroom. Sommige formuleringen worden als weinig verduidelijkend ervaren, zo staat bijvoorbeeld te lezen in het geval van gastro-oesofageale reflux met endoscopische anomalie dat "voor de onderhoudsbehandeling, bij de minst erge vormen,

de laagst mogelijk doeltreffende dosis en de kortst mogelijke duur beoogd moeten worden". De richtlijnen van het NHG zijn daarentegen uitgebreider en formuleren eenduidiger in welke gevallen chronisch gebruik te verantwoorden is, meerbepaald in geval van oesofagitis met endoscopisch graad C of D, een Barrettoesofagus, het Zollinger-Ellisonsyndroom en maagbescherming (in specifieke gevallen bij een peptisch ulcus, NSAID of acetylsalicylzuurderivaat, cfr. supra). In functie van deze masterproef werd besloten een eigen praktijkrichtlijn op te stellen, dewelke een consensus vormt tussen de Belgische en Nederlandse aanbevelingen (zie bijlage 9). Bij 136 van de 227 (59,91%) chronische gebruikers kon het chronisch gebruik niet verantwoord worden volgens de uitgebreidere NHG-aanbevelingen. De gemiddelde leeftijd van onnodig chronisch gebruik lag hierbij wat lager (61,13 ± 2,55 jaar) dan bij correct chronisch gebruik (69,76 ± 3,36 jaar). Dit kan mogelijks verklaard worden doordat een oudere leeftijd vaak een factor speelt bij een nood aan maagbescherming.

Bij onnodig chronisch gebruik stelt het NHG het belang voorop van een protocol dat handelt rond herhaalde voorschriften en legt het de nadruk op het actief aanbieden van de afbouw door de huisarts. De huisartsen uit beide huisartsenpraktijken werden bijgeschoold rond correcte indicaties voor (chronisch) PPI-gebruik en mogelijke afbouwmethodes. Zij werden tevens aangespoord patiënten die onnodig chronisch gebruiken actief te gaan afbouwen. Zeven maanden na de bijscholing vond een herevaluatie plaats van de patiënten uit de steekproef. Er werden 83 van de 136 (61,03%) onnodig chronisch gebruikers aangesproken voor een afbouw van hun PPI. Een verschil tussen beide praktijken valt hier waar te nemen: in 'De Schakel' werd 74,00% van deze patiënten aangesproken, in 'De Meidoorn' 53,49%. Een mogelijke verklaring voor dit verschil ligt in de implementatiestrategie die in elke praktijk gehanteerd werd. In 'De Schakel' werd ervoor gekozen actief patiënten te gaan opsporen die (chronisch) een PPI nemen, dit werd door middel van een planningsmodule geregistreerd in hun medisch dossier. Op deze manier werd extra aandacht op PPI-gebruikers gevestigd. In 'De Meidoorn' werd afgesproken aandacht te hebben voor patiënten die op raadpleging kwamen en een PPI in hun medicatielijst hadden staan. Dit benadrukt opnieuw het belang van een doordachte implementatiestrategie.

Verschillende methodes voor afbouw zijn mogelijk. Deze studie hanteerde de methode zoals voorgesteld door het NHG (2). Het gebruik werd gestaakt gedurende een periode van 3 weken: eerst werd de dosis gehalveerd, daarna was er gebruik om de dag om uiteindelijk te stoppen. Zo nodig werd bij patiënten die niet konden stoppen een 'on demand'-gebruik aangeraden, waarbij gepoogd werd te werken met het minst zuurremmende geneesmiddel. In uitgebreider literatuuronderzoek was reeds gebleken dat deze 'on demand' therapie, waarbij de patiënt zuurremmende medicatie inneemt van zodra er klachten optreden en deze opnieuw stopt wanneer hij minimum 24 uur symptoomvrij is, werkzaam is (48,50). Een Nederlandse studie (47) onderzocht op een gelijkaardige manier een interventie bij de huisarts. Ook in deze studie werd geadviseerd de protonpompinhibitor geleidelijk af te bouwen, met resterend 'on demand' gebruik indien dit nodig bleek. Zo kon een langduriger doelmatiger zuurremmergebruik bekomen worden.
In deze studie kon 24,10% van de patiënten die aangesproken werden hun protonpompinhibitor volledig stoppen, oftewel 14,71% van alle onnodige chronische PPI-gebruikers. Ongeveer 12% kon na het aanbieden van een afbouw hun gebruik minderen, maar bleef chronisch gebruiken. Dit bedroeg 7,35% van de totale populatie onnodig chronische gebruikers. Helaas mislukte de afbouw in 38,97% van alle onnodig chronisch gebruikers, dit vormt 63,86% van de mensen die aangesproken werden. Minimum 10 van de 53 patiënten waarbij geen verandering in PPI bekomen werd, weigerden

onmiddellijk een poging te ondernemen. Alle andere patiënten ervaarden een onaanvaardbaar recidief van hun symptomen.

In de literatuur zijn weinig onderzoeken naar de impact van een interventie bij huisartsen op een mogelijke reductie van het onnodig gebruik van protonpompinhibitoren te weerhouden. Daarbij houdt dit onderzoek, in tegenstelling tot de studie van Valori et al. (65) die zich voornamelijk focust op medicatiekosten, rekening met de indicatiestelling, symptomen en tevredenheid van de patiënten. De arts legde nooit een afbouw op, dit werd steeds in overleg met de patiënt besproken.
Een beperking van deze studie is dat de onderzoekers afhankelijk waren van de aanwezigheid van data in het elektronisch medisch dossier. Zo konden 6 patiënten niet geïncludeerd worden wegens onvoldoende gegevens. Bij 1 patiënt hiervan was zelfs geen medisch dossier (van een vorige huisarts) terug te vinden. Dit benadrukt niet alleen het belang van een goed aangevuld dossier, maar vestigt ook nogmaals de aandacht op het belang van een protocol voor herhaalde voorschriften, waarbij ook de indicatiestelling gecontroleerd dient te worden. Hoewel de samenwerking tussen de twee huisartsenpraktijken reeds een grotere populatie opleverde, blijft dit helaas een kleinere studie. Daarenboven was deze studie beperkt in de tijd in het kader van de MaNaMa-thesis, waardoor slechts een steekproef gedurende 3 maanden en een relatief korte opvolgingsperiode van een zevental maanden gehanteerd kon worden. Het resultaat op de langere termijn is hier bijgevolg niet gekend. De resultaten van deze studie dienen ook gekaderd te worden in de vorm van de huisartsenpraktijken, beide praktijken zijn sterk opleidingsgericht, met een diepgaande inzet voor hun huisartsen-in-opleiding. In beide praktijken was de onderzoeker bovendien aanwezig als één van de deelnemende artsen tijdens het onderzoek.

We kunnen aldus concluderen dat een bijscholing van huisartsen een reductie van onnodig PPI-gebruik teweeg kan brengen. Het actief aanbieden van afbouw door de huisarts speelt hierbij een belangrijke rol, gezien geen afbouw waargenomen werd in de groep die niet aangesproken werd door hun arts. In dit kader zullen de onderzoekers ook een grotere bijscholing geven aan de geïnteresseerde artsen van de huisartsenkring van Brugge en omgeving (HABO) op 2 juni 2016. Zo wordt gehoopt deze masterproef een groter gewicht te geven. Batuwatige et al. (63) opperden bovendien een financiële motivatie aan de bijscholing te koppelen omdat deze effectiever zou zijn dan een educatieve. Door middel van de bijscholing bij HABO wordt in plaats van een financiële motivatie gewerkt met accrediteringspunten die elke arts dient te bekomen.
Een groot aantal van de patiënten slaagt er echter niet in hun PPI af te bouwen. Een verdere exploratie van deze patiëntenpopulatie lijkt aangewezen. Hiervoor verwijs ik graag naar de masterproef van dr. De Groote, waarin zij evalueert welke patiëntgebonden factoren een verband kunnen houden met het al dan niet slagen van de afbouw. Indien dergelijke factoren geïdentificeerd zouden kunnen worden, kan nagegaan worden of ook hier op ingespeeld kan worden (9).
Tot slot dient opgemerkt te worden dat de bijscholing niet enkel een afbouw van onnodig PPI-gebruik teweeg bracht. De artsen sprongen kritischer om met de opstart van een PPI en bemerkten dat volgens de richtlijnen van NHG verschillende patiënten net wel over een indicatie voor maagbescherming beschikten zonder dat zij een PPI kregen. Gelijkaardig vond een cluster-randomised controlled trial in groot Manchester (61) die de impact van een bijscholing t.o.v. een schriftelijke disseminatie van richtlijnen op het al dan niet correct doorverwijzen onderzocht onverwachts een toename van PPI-gebruik. Deze kon helaas niet nader verklaard worden, gezien men hiervoor over onvoldoende bijkomende informatie beschikte. In dit onderzoek ontvingen 114

huisartsenpraktijken de richtlijnen per post. De helft werd toegewezen tot de interventiegroep, de andere helft werd beschouwd als controlegroep. Van de 57 praktijken die uitgenodigd werden voor de interventie, wensten er 33 deel te nemen. Er was duidelijk een positief effect op de verwijzingen. Naast de afbouw is bijgevolg uiteraard ook een correcte opstart met een goede indicatiestelling en vooropgestelde duur van inname zeer belangrijk. Een verdere investigatie rond de opstart van protonpompinhibitoren vormt dan ook een boeiend onderwerp voor verder onderzoek. Hierop zullen collega's dr. Eline Sinnaeve en dr. Pieter Vanherweghe zich volgend jaar verder toeleggen.

Conclusie

Een bijscholing bij huisartsen kan onnodig chronisch gebruik van protonpompinhibitoren reduceren. Hierbij is het belangrijk een intrinsieke motivatie bij de huisartsen teweeg te brengen opdat zij patiënten zouden aanspreken hun PPI af te bouwen. Tijdens dit consult is het belangrijk de patiënt uitleg te verschaffen rond de reden voor afbouw. Ook dient een methode voor afbouw, met informatie rond mogelijk 'on demand' gebruik, aangereikt te worden en wordt de patiënt best gewaarschuwd rond rebound hyperaciditeit. Op deze manier kan uiteindelijk een belangrijk deel van de patiënten hun medicatie afbouwen.

Dankwoord

Graag had ik professor An De Sutter bedankt voor de voortdurende steun bij het schrijven van mijn masterproef, alsook voor de opmerkingen en verbeteringen die mijn thesis tot een hoger niveau konden tillen. Ook heeft zij Annelies De Groote en mijzelf geholpen een eigen insteek te vinden in dit onderwerp, met een gemeenschappelijk onderzoek.
Daarnaast wens ik ook mijn co-promotor dr. Hans Bogaert te bedanken, die mij bijstuurde op moeilijke momenten en tips aanreikte bij het schrijven van mijn masterproef. Ook gaat een dankwoord uit naar alle artsen die bereid waren deel te nemen aan deze masterproef, zowel uit huisartsenpraktijk 'De Schakel' als 'De Meidoorn'. De artsen van 'De Schakel' wens ik hierbij extra in de verf te zetten voor hun luisterend oor en aanmoedigende gesprekken. De praktijkassistentes Iris en Lisa waren ook een grote hulp, zij hielpen mensen de enquêtes in te vullen wanneer dit hen zelfstandig niet lukte en verschaften hen de nodige uitleg.
Mijn vriend Pieter en mijn familie bedank ik graag voor de hulp die zij mij boden bij het opmaken van grafieken en nalezen op taalkundige onduidelijkheden.
Tot slot dien ik niet op zijn minst Annelies De Groote te bedanken voor de aangename samenwerking. Een groepswerk ondernemen is niet altijd evident, maar met Annelies verliep dit vrij vlot.

Referenties

1. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Transparantiefiche maagklachten. Folia Pharmacotherapeutica 2014. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be/tf/NL/TN_Maag.pdf. Geraadpleegd 2015 mei 18.
2. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, Heemstra-Borst CG, Hurenkamp GJB, Scheele ME, et al. NHG-Standaard Maagklachten (derde herziening). Huisarts Wet 2013; 56: 26-35.
3. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering. Protonpompinhibitoren en statines: gebruik en voorschrijven. Brussel: J De Cock; 2010. 3-12.
4. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering. Maagzuurremmers. Farmaceutische kengetallen 2013. Beschikbaar via: http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farma_kengetallen_verslag_2013.pdf. Geraadpleegd 2016 januari 4. Gegevens gebruikt met de toestemming van het RIZIV, verkregen op 04/01/2016.
5. Wermeling M, Himmel W, Behrens G, Ahrens D. Why do GPs continue inappropriate hospital prescriptions of proton pump inhibitors? A qualitative study. Eur J Gen Pract 2014; 20: 174-180.
6. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. Dig Dis Sci 2015; 60: 2280-2286.
7. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering. Huidige aanbevelingen inzake het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn. Brussel: J De Cock; 2015. 19-20.
8. Pauwels S. Gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk. Gent: Universiteit Gent; 2015.
9. De Groote A. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren? Leuven: KU Leuven; 2016.
10. Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, KU Leuven. Intego-project 2011. Beschikbaar via: http://www.intego.be. Geraadpleegd 2015 april 25.
11. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering. Infospot: De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2014. Brussel: J De Cock; 2015. 1-3.
12. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Top 25 van de RIZIV-uitgaven voor geneesmiddelen in de ambulante zorg voor 2014. Folia Pharmacotherapeutica 2015; 42(10): 87-88.
13. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. Int J Clin Pract 2012; 66(8): 767-773.
14. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Wat is de plaats van OTC-medicatie bij refluxklachten bij volwassenen? Folia Pharmacotherapeutica 2011; 38: 67-68.
15. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. Pharmacol Res 2009; 59(3): 135-153.
16. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21(1): 3-8.
17. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Protonpompinhibitoren (PPI's). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2016. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be/nl/chapters/4?frag=2501. Geraadpleegd 2015 september 8.
18. Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid. Aanbevelingen over het gebruik van protonpompinhibitoren. Belgisch Staatsblad 2010; 180: 54469-54472.
19. Farmaka. Gastro-oesofagale refluxziekte (GORD). Formularium Ouderenzorg 2015. Beschikbaar via: http://www.farmaka.be/nl/formularium/311#main. Geraadpleegd 2015 juni 11.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers 2011. Beschikbaar via: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm. Geraadpleegd 2015 augustus 22.
21. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Verhoging van het risico van osteoporotische fracturen door bepaalde geneesmiddelen. Folia Pharmacotherapeutica 2009; 36: 32.
22. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106(7): 1209-1218.

23. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011; 124(6): 519-526.
24. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008; 179(4): 319-326.
25. Johnson T. FDA: Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Bone Fractures in Adults. Pediatric Bone Health Public Workshop 2014. Beschikbaar via: http://www.fda.gov/downloads/drugs/newsevents/ucm399631.pdf. Geraadpleegd 2015 augustus 22.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor Drugs (PPIs). Drug Safety and Availability 2011. Beschikbaar via: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm. Geraadpleegd 2015 augustus 22.
27. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Protonpompinhibtioren (PPI's) en hypomagnesiëmie. Folia Pharmacotherapeutica 2013; 40: 61.
28. Gov.uk. Proton pump inhibitors in long-term use: reports of hypomagnesaemia. Drug Safety Update 2012. Beschikbaar via: https://www.gov.uk/drug-safety-update/proton-pump-inhibitors-in-long-term-use-reports-of-hypomagnesaemia. Geraadpleegd 2015 augustus 22.
29. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Zomer, reizen en geneesmiddelen: een update. Folia Pharmacotherapeutica 2012; 39: 40-41.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Drug Safety and Availability 2012. Beschikbaar via: http://www.fd.
31. Instituut voor Tropische Geneeskunde. Reizigersdiarree. Gezond op reis 2015. Beschikbaar via: http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/ngezond.pdf. Geraadpleegd 2015 augustus 28.
32. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut 2014; 63(4): 552-558.
33. Meijvis SC, Cornips MC, Voorn GP, Souverein PC, Endeman H, Biesma DH, et al. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and the risk of pneumonia. Eur Respir J 2011; 38(5): 1165-1172.
34. 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. Beschikbaar via: http://journals.plos.org/plosone.
35. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011. Beschikbaar via: http://www.cmaj.ca/content/183/3/310.long. Geraadpleegd 2015 mei 17.
36. Boussery K, Mehuys E. Vitamine B12-deficiëntie door gebruik van protonpompinhibitoren en H2-antihistaminica? Minerva 2015; 14(1): 16-17.
37. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? J Am Med Dir Assoc 2008; 9(3): 162-167.
38. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverijn JHM, Le Cessie S, Assendelft WJJ ,et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 491-497.
39. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310(22): 2435-2442.
40. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". Bulletin of the World Health Organization 2005; 83(10): 792-795.
41. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Folia Pharmacotherapeutica 2007; 34: 27.
42. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Protonpompinhibitoren en clopidogrel: geen evidentie van klinisch significante interactie. Folia Pharmacotherapeutica 2011; 38: 6-7.
43. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes With Concurrent Use of Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors: A Cohort Study. Ann Intern Med 2010; 152(6): 337-345.
44. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101(8): 1900-1920.
45. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. Gut 2010; 59(6): 714-721.

46. Nederlandse Vereniging Van Maag-darm-leverartsen. Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte. 2010; 1–25.
47. Hurenkamp GJB, Grundmeijer HGLM, van der Ende A, Tytgat GNJ, Assendelft W, van der Hulst RWM. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. Huisarts Wet 2003; 46(7): 354-358.
48. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJ, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2007; 102(3): 642-653.
49. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: Is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(11-12): 1241-1251.
50. Bytzer P, Blum AL. Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(4): 389-398.
51. Bautista JM. The rising trend of on-demand and intermittent proton pump inhibitor therapy in gastroesophageal reflux disease: What is the evidence? Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006; 21: S112-S114.
52. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(2): 195-204.
53. Van de Casteele M. Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of “on demand” behandeling met PPI’s? Minerva 2008; 7(1): 12-13.
54. Watkins C, Timm A, Gooberman-Hill R, Harvey I, Haines A, Donovan J. Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: a qualitative study. Family practice 2004; 21(6): 661-6.
55. Watkins C, Harvey I, Carthy P, Moore L, Robinson E, Brawn R. Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. Quality & safety in health care 2003; 12(1): 29-34.
56. Grime J, Pollock K, Blenkinsopp A. Proton pump inhibitors: perspectives of patients and their GPs. Br J Gen Pract 2001; 51(470): 703-711.
57. Watkins C, Moore L, Harvey I, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. BMJ 2003; 326(7400): 1178-1179.
58. Molloy D, Molloy A, O’Loughlin C, Falconer M, Hennessy M. Inappropriate use of proton pump inhibitors. Ir J Med Sci 2010; 179(1): 73-75.
59. Albugeaey M, Alfaraj N, Garb J, Seiler A, Lagu T. Do hospitalists overuse proton pump inhibitors? Data from a contemporary cohort. J Hosp Med 2014; 9(11): 731-733.
60. McDonald EG, Jones J, Green L, Jayaraman D, Lee TC. Reduction of inappropriate exit prescriptions for proton pump inhibitors: A before-after study using education paired with a web-based quality-improvement tool. J Hosp Med 2015; 10(5): 281-286.
61. Banait G, Sibbald B, Thompson D, Summerton C, Hann M, Talbot S. Modifying dyspepsia management in primary care: a cluster randomised controlled trial of educational outreach compared with passive guideline dissemination. Br J Gen Pract 2003; 53(487): 94-1.
62. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JW, Numans ME, Schattenberg G, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(8): 917-922.
63. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007; 83(975): 66-68.
64. Bampton PA, Schloithe A, Bull J, Fraser RJ, Padbury RT, Watson DI. Improving surveillance for Barrett’s oesophagus. BMJ 2006; 332(7553): 1320-1323.
65. Valori RM, Brown CM, Strangeways P, Bradburn M. Reducing community dyspepsia drug costs: a controlled trial. Gut 2001; 49(4): 495-501.

Bijlages

1. Goedgekeurd protocol voor de Commissie voor Medische Ethiek

Protonpompinhibitoren (PPI) zijn effectieve geneesmiddelen om de maagzuurproductie te reduceren. Om deze reden worden ze dan ook frequent voorgeschreven door artsen: een toename aan PPI-gebruik wordt wereldwijd waargenomen. In de literatuur wordt echter gewaarschuwd voor de nevenwerkingen en medische kosten bij gebruik op lange termijn.
De aanbevelingen voor het gebruik van PPI, die in 2010 opgesteld werden door de tripartite-werkgroep en de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen, geven een idee rond een verantwoord voorschrijfgedrag bij PPI. In de praktijk wordt echter opgemerkt dat deze richtlijnen vaak niet strikt genoeg nageleefd worden.
Ook in de hernieuwde richtlijn rond maagklachten (2013) van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) wordt de aandacht gevestigd op onnodig chronisch gebruik. Dit langdurig gebruik ontsnapt vaak aan het zicht van de huisarts. Het opstellen van een protocol dat handelt rond herhaalde voorschriften en opvolging van de indicatiestelling wordt in deze richtlijn geopperd als een mogelijke oplossing voor dit probleem. Ook het actief aanbieden van afbouw door de artsen is hier belangrijk.

In onze huisartsenpraktijk 'De Schakel' is de indruk ontstaan dat protonpompinhibitoren niet altijd conform de richtlijnen worden voorgeschreven. Deze indruk bleek bij overleg ook aanwezig in huisartsenpraktijk 'De Meidoorn' te Oostkamp. Er werd besloten een groepswerk te ondernemen in samenwerking met hun huisarts in opleiding (HAIO), dr. Annelies De Groote, zodat een grotere en bijgevolg representatievere populatie onderzocht kan worden. Ons gemeenschappelijk doel is een daling van het onnodig chronisch gebruik van PPI in de huisartsenpraktijk te bekomen. Ik zal mij hiervoor toespitsen op een interventie op het niveau van de huisartsen in beide opleidingspraktijken. De artsen zullen op dit moment geëduceerd worden rond de huidige literatuur. Ook zullen ze ingelicht worden rond hun voorschrijfgedrag net voorafgaand aan het moment van de interventie, dat in het medisch dossier nagegaan zal worden. Op deze manier zal een andere aanpak vooropgesteld worden. Naast de correcte aanpak en aandacht vanwege de arts, spelen echter ook patiëntgebonden factoren een belangrijke rol in het slagen van de afbouw. Dit deel van het onderzoek wordt door Annelies De Groote uitgevoerd. Zij zal, met behulp van een enquête, bij de patiënten in kaart brengen welke factoren de slaagkans van een afbouw kunnen beïnvloeden. Mogelijks zullen hier ook zaken naar boven komen die de arts kunnen helpen om de patiënt beter te ondersteunen in zijn/haar afbouw. Op deze manier hopen wij beiden bij te dragen tot een verbetering van het evidence based werken.

De concrete opzet van het onderzoek zal als volgt verlopen:

1. Literatuuronderzoek
2. Eerste registratie in huisartsenpraktijken 'De Schakel' en 'De Meidoorn' (retrospectief)
   a. Overzichtslijst van de patiënt-proefpersonen die chronisch een PPI innemen, m.b.v. statistiekmodule binnen de medische software. Hierbij zal een gecodeerde registratie van de indicatiestelling gebeuren.
      De patiënt-proefpersonen die onderzocht zullen worden zijn alle patiënten die 18 jaar of ouder zijn, chronisch (>6 maand) een PPI voorgeschreven krijgen en een GMD hielden in de afgelopen 3 kalenderjaren (2013-2015). Hier wordt het principe van een impliciete toestemming gehanteerd: patiënten worden op de hoogte gebracht d.m.v. een informatieposter in de wachtzaal. Ze kunnen aangeven wanneer ze niet aan het onderzoek wensen deel te nemen.
   b. Afbakening van de definitieve patiëntenpopulatie, meerbepaald de patiënten die (theoretisch gezien) in aanmerking komen voor afbouw. Bij deze patiënten zal de registratie nog dieper gaan.
   c. Eerste evaluatie van het huidige beleid
3. Interventie: gezamenlijke bijscholing van de artsen uit beide huisartsenpraktijken.
   De arts-proefpersonen zijn de artsen van huisartsenpraktijken 'De Schakel' en 'De Meidoorn'. Deze zullen na het lezen van een informatiebrief en verkrijgen van mondelinge informatie een toestemmingsformulier ondertekenen.
4. Start periode waarin artsen de patiënten die in aanmerking komen voor afbouw én op consultatie komen gaan motiveren tot stop/afbouw van hun PPI. Na het consult ontvangt de patiënt een enquête.
   Hier wordt een expliciete toestemming gevraagd: patiënten worden door hun behandelende arts aangesproken wanneer zij op consultatie komen. Er wordt mondeling uitleg verschaft omtrent het onderzoek, een informatiebrief meegegeven en uiteindelijk een informed consent getekend.
5. Na afloop van de onderzoeksperiode vindt een tweede registratie plaats bij de patiënten waarbij afbouw noodzakelijk bleek.
6. Verwerking van de resultaten.

Nota: Beide HAIO's verwerken alle patiëntendata afzonderlijk in hun eigen praktijken, de gegevens worden op een volstrekt geanonimiseerde manier uitgewisseld.

2. Gunstig advies ethisch comité

Universitair Ziekenhuis Gent

UNIVERSITEIT GENT

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. K. Vandewoude

Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg
Kliniekgebouw 3 - 1ste Verdieping
Prof. dr. An DE SUTTER
ALHIER

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2015/0487	06-mei-15	Zie "CC"

BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:
Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: wat is het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen?
(Manama Evelien Monbailliu)

Belgisch Registratienummer: B670201524658

* Adviesaanvraagformulier (versie 1) dd. 31/03/2015 - (volledig ontvangen dd. 03/04/2015)
* Informatieformulier voor patiënt-proefpersonen (versie 1) dd. 1/04/2015
* Informatieformulier voor arts-proefpersonen (versie 1) dd. 1/04/2015
* Parameters voor registratie (versie 1 dd. 1/4/2015)
* Antwoord onderzoekers dd. 07/04/2015 (via mail dd. 15/04/2015 – ontv. dd. 16/04/2015) op opmerkingen EC dd. 07/04/2015
* Toestemmingsformulier voor patiënt-proefpersonen (versie 2)dd. 7/04/2015
* Toestemmingsformulier voor arts-proefpersonen (versie 2) dd. 7/04/2015
* Patiëntenenquête (versie 2) dd. 7/04/2015
* Poster wachtzaal (versie 2) dd. 7/4/2015

Advies werd gevraagd door:
Prof. dr. A. DE SUTTER ; Hoofdonderzoeker

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.

ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 16/04/2015. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 15/04/2016, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimetra Clinics (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.

A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 16/04/2015. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 15/04/2016, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

Before initiating the study, please contact Bimetra Clinics (09/332 05 00).

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

./.

CONTACT	TELEFOON	FAX	E-MAIL
Secretariaat	+32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	+32 (0)9 332 49 62	ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	**ONS KENMERK**	**DATUM**	**KOPIE**
	2015/0487	06-mei-15	Zie "CC"

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZG 2015/0487

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 21/04/2015

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 21/04/2015

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

- *The Ethics Committee is organized and operates according to the 'ICH Good Clinical Practice' rules.*
- *The Ethics Committee stresses that approval of a study does not mean that the Committee accepts responsibility for it. Moreover, please keep in mind that your opinion as investigator is presented in the publications, reports to the government, etc., that are a result of this research.*
- *In the framework of 'Good Clinical Practice', the pharmaceutical company and the authorities have the right to inspect the original data. The investigators have to assure that the privacy of the subjects is respected.*
- *The Ethics Committee stresses that it is the responsibility of the promotor to guarantee the conformity of the non-dutch informed consent forms with the dutch documents.*
- *None of the investigators involved in this study is a member of the Ethics Committee.*
- *All members of the Ethics Committee have reviewed this project. (The list of the members is enclosed)*

Namens het Ethisch Comité / On behalf of the Ethics Committee

Prof. dr. D. MATTHYS
Voorzitter / Chairman

CC: De heer T. VERSCHOORE - UZ Gent - Bimetra Clinics
FAGG - Research & Development; Victor Hortaplein 40, postbus 40 1060 Brussel
Prof. dr. A. DE SUTTER - UZ Gent - Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg

Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent
www.uzgent.be

Sandra De Paepe
09/332 26 88
sandra.depaepe@uzgent.be

3. Hand-outs van de bijscholing

Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk

1

ANNELIES DE GROOTE

EVELIEN MONBAILLIU

Enkele cijfers…

4

Prevalentie maagklachten: 25-40%
2-5% van alle consultaties in 1e lijn

60-70%: endoscopie negatief
5%: ulcus
<1%: maligniteit

2-5 % van de totale populatie neemt langdurig zuurremmers (NL)

Inhoud

2

Probleemschets

Opzet van de masterproef

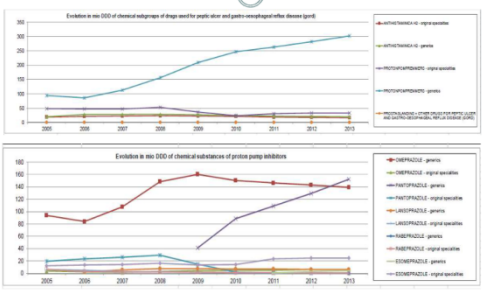
Richtlijnen rond PPI

Concreet: hoe nu verder?

Gebruikte literatuur

Toename in PPI-gebruik

5



Probleemschets

3

Toch… nadelen van langdurig PPI-gebruik

6

Verhoogd risico op osteoporotische fracturen

Grotere kans op infecties (respiratoir en gastro-intestinaal)

Vit B12/ijzerdeficiëntie ???

Hypomagnesiëmie

Kostprijs

Interacties

Polyfarmacie

Atrofische gastritis metaplasie maagcarcinoom

Oorzaken toegenomen chronisch PPI-gebruik

7

Step-downbeleid (te vaak gestart met PPI)

Niet ondernemen van een afbouwpoging

Mislukken van afbouwpogingen door het reboundeffect

Opzet van de masterproef

8

Doel

9

Afbouw van (onnodig) chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk

Wat is het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen?

Welke zijn beïnvloedende factoren voor afbouw van PPI?

Opzet van de masterproef

10

Literatuuronderzoek

Eerste registratie in beide huisartsenpraktijken

Gezamenlijk teachingmoment bij de artsen

Navraag bij patiënten van beide huisartsenpraktijken

Tweede registratie in beide huisartsenpraktijken

Resultaat

Richtlijnen rond proton pomp inhibitoren (PPI) in de huisartsenpraktijk

11

Soorten PPI

12

Omeprazol

Pantoprazol

Esomeprazol

Lansoprazol

Rabeprazol

Maagklachten

13

Ulcer-like

Dysmotility like

endoscopie negatief: functionele dyspepsie

Reflux-like

- refluxoesofagitis
- endoscopie negatieve refluxziekte (GOR)

Indicaties voor PPI

14

1) Gastro-oesophagale reflux en refluxoesophagitis
2) Gastroduodenale ulcera(ties) door het gebruik van NSAID's
3) Gastroduodenale ulcera en de eradicatie van Hp
4) Syndroom van Zollinger-Ellison

"Verantwoord chronisch gebruik"

15

Zollinger-Ellisonsyndroom

Barrettoesophagus

Oesophagitis graad C/D (endoscopisch)

Maagbescherming

"Maagbescherming": bij wie?

16

Maagbescherming bij een peptisch ulcus

- Anticoagulantia, trombolytica, P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
- Systemisch werkende glucocorticoïden
- Kaliumzout, mucolytica, chloralhydraat
- Serotonerge antidepressiva
- Spironolactone
- NSAID's

"Maagbescherming": bij wie?

17

Maagbescherming bij NSAID-gebruik

- Leeftijd ≥ 70 jaar
- Ulcus of maagcomplicaties in VG (ongeacht leeftijd)
- Twee of meer van volgende factoren:
  - Leeftijd tussen 60 en 70 jaar
  - Ernstige invaliderende RA, hartfalen of diabetes
  - Hoge dosering van een niet-selectief NSAID
  - Gebruik van co-medicatie met hoger risico op maagcomplicaties

"Maagbescherming": bij wie?

18

Maagbescherming bij een acetylsalicylzuurderivaat

- Leeftijd ≥ 80 jaar
- Leeftijd vanaf 70 jaar en co-medicatie met een hoger risico op maagcomplicaties
- Leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis

Eerste episode van maagklachten

19

ALARMSYMPTOMEN?

Step-up beleid:

1) Antacidum
2) H2-receptorantagonist
3) Protonpompinhibitor:
   1) PPI 1x/dag standaarddosering
   2) PPI 2x/dag standaarddosering
   3) PPI 2x/dag dubbele standaarddosering

H. pylori "test and treat"

Endoscopie

H. pylori diagnostiek

20

Indicaties

- Afkomst + 1e episode klachten
- Persisterende/recidiverende klachten
- Chronisch PPI gebruik zonder klachten
- Na elke eradicatiebehandeling
- Aangetoond ulcus ventriculi
- Igv NSAID bij pt met ulcus in VG en waarbij Hp-status ongekend is.

Uitvoering

Monoklonale faecestest	Pre: sens 86-94% - spec 84-93% Post: sens 75-94% - spec 90-97%
C-13 ademtest (of C-14)	sens 88-95% - spec 95-100%
(Serologisch onderzoek)	sens 90-100% - spec 76-96%
(Maagwandbiopten)	sens 90-95% - spec 95-100%

Indicaties voor gastroscopie

21

Absoluut:

- Alarmsymptomen
- Controle na ulcus ventriculi
- Eerstegraadsfamilielid > 40 jaar van een patiënt met familiaal maagcarcinoom
- Leeftijd? (NHG BCFI)

Relatief:

- Persisterende of recidiverende maagklachten bij een patiënt ≥ 50 jaar die Hp-negatief is
- De wens tot diagnostische zekerheid of geruststelling

Opmerkingen bij gastroscopie

22

Geen PPI-gebruik gedurende 2 weken vooraf

- Antacidum mag
- H2-receptorantagonist mag tot één dag vooraf

Geen antibiotica gedurende 4 weken vooraf

Afbouwstrategieën

23

On-demand

Intermittent

Treshold

Step-down

Afbouw van PPI (NHG)

24

Voorlichting

Staak het gebruik in 3 weken; adviseer eerst de dosis te halveren en daarna gebruik om de dag.

Adviseer zo nodig een antacidum te gebruiken bij klachten (stop na 3 weken)

Adviseer patiënten die niet kunnen stoppen "on-demand"-gebruik en probeer uit te komen met het minst sterk zuurremmende medicijn

Concreet: hoe nu verder?

25

Gebruikte literatuur

28

- Richtlijnen FOD sociale zekerheid
- Richtlijn NHG: "Maagklachten"
- RIZIV: Verslag Farmaceutische kengetallen 2013 (http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farma_kengetallen_verslag_2013.pdf)
- On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Metz DC et al. American Journal of Gastroenterology 2007, pg 642-653.
- Protonpompinhbitoren en statines: gebruik en voorschrijven RIZIV. Augustus 2010.
- Transparantiefiche BCFI: aanpak van maagklachten 2010
- The rising trend of on-demand and intermittent proton pump inhibitor therapy in gastroesophageal reflux disease: What is the evidence? Bautista JM. Journal of gastroenterology and hepatology 21 (2006), S112-114.
- On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Metz DC et al. American Journal of Gastroenterology 2007, pg 642-653.
- Medisch Labo D. Van Waes: Helicobacter pylori: een update.

Wat staat er ons te doen?

26

1. Informatiebrief voor de arts lezen
   + Informed consent formulier voor de arts ondertekenen

2. Vanaf maandag 15/06 aanspreken van patiënten die "onnodig" PPI gebruiken en op consultatie komen
   - mondelinge uitleg rond onderzoek
   - informatiebrief meegeven
   - informed consent laten tekenen
   - enquête meegeven

Tot slot…

27

VRAGEN?

4. Informatiebrief voor de arts

INFORMATIE VOOR DE ARTS

Geachte dokter,

In het kader van onze master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde zal uw voorschrijfgedrag betreffende protonpompinhibitoren in de praktijk nagegaan worden. Teneinde u hierrond voldoende te informeren, vindt u hieronder wat meer informatie terug.

De masterproeven van dr. Evelien Monbailliu en dr. Annelies De Groote hebben als doel het voorschrijfgedrag rond protonpompinhibitoren (PPI's) te verbeteren in de huisartsenpraktijk. In beide huisartsenpraktijken werd namelijk reeds opgemerkt dat PPI's niet altijd conform de richtlijnen worden voorgeschreven. Hiervoor zal een samenwerking plaatsvinden tussen de huisartsen-in-opleiding van huisartsenpraktijk "De Schakel" te Brugge en "De Meidoorn" te Oostkamp, zodat een breder onderzoek uitgevoerd kan worden. Beide huisartsen-in-opleiding zullen op een gezamenlijke en geanonimiseerde manier informatie verzamelen, maar zich in hun thesis toespitsen op een ander domein van de verbetering van het voorschrijfgedrag rond PPI in de praktijken. Meerbepaald zal dr. Evelien Monbailliu zich in haar thesis toespitsen op het alert maken en bijscholen van de artsen rond (onnodig) chronisch PPI-gebruik in beide praktijken. Op deze manier zullen patiënten met onnodig chronisch PPI-gebruik aangesproken en gemotiveerd worden tot afbouw van hun medicatie. Vervolgens zal dr. Annelies De Groote zich bij deze afbouw focussen op de mogelijke factoren die de slaagkans van afbouw kunnen vergroten of verkleinen. Hierbij zal ook rekening gehouden worden met arts-gebonden factoren. Op deze manier hopen beide huisartsen-in-opleiding tot een grondige analyse en adequate verbetering van het voorschrijfgedrag in beide praktijken te komen.

De opzet van de masterproef gaat concreet als volgt in zijn werk:

1. Allereerst zullen beide HAIO's een uitgebreid **literatuuronderzoek** verrichten rond de materie.
2. Daarnaast zal ook een **overzichtslijst** opgesteld worden van alle **patiënten** die chronisch een protonpompinhibitor nemen. Dit gebeurt a.d.h.v. de statistiekmodule binnen de medische software (Accrimed). Patiënten worden hiervan op de hoogte gebracht door middel van een informatieposter die in de wachtzaal uitgehangen wordt.

1. Vervolgens gebeurt een gecodeerde **registratie** van verschillende factoren die verband houden met het PPI-gebruik bij deze patiënt-proefpersonen: patiëntengegevens (leeftijd, geslacht), initiële PPI-gebruik, initiële klachten, huidig PPI-gebruik, huidige indicatiestelling, aanwezigheid van codering in het EMD, door wie PPI werd opgestart, datum van opstart PPI, uitvoering van Helicobacter Pylori-test en de datum van de recentste gastroscopie.
2. Deze registratie zal leiden tot een **besluitvorming rond het initiële voorschrijfgedrag** in beide huisartsenpraktijken en een **afbakening van de definitieve patiëntenpopulatie**, meerbepaald de patiënten die (theoretisch gezien) in aanmerking komen voor afbouw.
3. Een **interventie** zal ondernomen worden: aan de hand van het literatuuronderzoek, de huidige richtlijnen rond PPI-gebruik en de bevindingen uit de eerste registratie zullen de artsen uit beide opleidingspraktijken gezamenlijk bijgeschoold worden.
4. In de periode na de interventie zullen patiënten die theoretisch geen indicatie hebben voor chronisch PPI-gebruik én op consultatie komen, gemotiveerd worden tot **afbouw**. Daarnaast zullen in deze periode ook **patiëntenenquêtes** afgenomen worden. Hiervoor wordt expliciete toestemming gevraagd aan de patiënt: patiënten worden door hun behandelende arts aangesproken wanneer zij op consultatie komen, er wordt uitleg gegeven omtrent het onderzoek (zowel mondeling als a.d.h.v. een informatiebrief), er wordt een schriftelijke informed consent getekend en de enquête wordt meegegeven.
5. Na afloop van deze onderzoeksperiode vindt opnieuw een **registratie** plaats van de datum van het aankaarten van de stoppoging, het feit of de patiënt een afbouwpoging ziet zitten, en het PPI-gebruik van dat moment. Op deze manier wordt het resultaat van de interventie geëvalueerd. Ook wordt hier, met behulp van de enquête, geëvalueerd welke factoren de slaagkans van afbouw van chronisch PPI-gebruik kunnen beïnvloeden.

De informatie die tussen beide HAIO's uitgewisseld wordt, zal volledig **anoniem** plaatsvinden.

Uw deelname is vanzelfsprekend volledig vrijwillig en u heeft hierbij dan ook het recht om deelname te weigeren of u ten allen tijde terug te trekken. Wij hopen echter ook op uw steun te kunnen rekenen bij onze masterproef!

Indien u verder nog vragen hebt, kunt u hiermee altijd terecht bij de huisartsen-in-opleiding.

Alvast bedankt voor uw medewerking!

dr. Evelien Monbailliu
"De Schakel"

dr. Annelies De Groote
"De Meidoorn"

- 01/06/2015 -

5. Toestemmingsformulier (informed consent) voor de arts

Toestemmingsformulier (Informed consent) arts

TITEL: Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren?

In te vullen door de deelnemer

Ik, ondergetekende arts, verklaar dat

1) Ik totaal vrijwillig deelneem aan het onderzoek.
2) Ik voldoende ben ingelicht rond het onderzoek en de informatiebrief heb gelezen.
3) Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden.
4) Ik op de hoogte ben dat ik mijn deelname aan het onderzoek op elk moment kan stopzetten.
5) Ik de kans kreeg aanvullende vragen te stellen en mijn vragen naar tevredenheid zijn beantwoord.
6) Ik akkoord ga dat mijn voorschrijfgedrag en praktijkvoering tijdens het onderzoek in kaart worden gebracht.

Datum:

Stempel en handtekening arts:

In te vullen door de arts-onderzoeker

Ik, ondergetekende, **……..**

bevestig dat ik mondeling de nodige informatie heb gegeven over deze klinische studie, dat ik de arts-proefpersoon een informatiebrief heb gegeven - en dat het toestemmingsformulier door de verschillende partijen werd getekend, dat ik bereid ben om zo nodig alle aanvullende vragen te beantwoorden en dat ik geen druk op de arts noch patiënt heb uitgeoefend om aan de studie deel te nemen. Ik verklaar dat ik werk volgens de ethische principes die worden beschreven in de Verklaring van Helsinki en de Belgische wet van 7/5/2004 over proeven op mensen.

Datum:

Handtekening arts-onderzoeker:

6. Poster in de wachtzaal



Geachte patiënt,

In het kader van de masterthesis van Dr. Monbailliu Evelien is het mogelijk dat er gegevens uit uw medisch dossier **anoniem** geregistreerd worden. Indien u dit niet wenst, kunt u bezwaar aantekenen bij het secretariaat of uw behandelend arts vóór 1/10/2015.

De masterproef van Dr. Monbailliu Evelien heeft als doel het voorschrijfgedrag van protonpompinhibitoren, een bepaalde klasse van maagmedicatie, te verbeteren in onze praktijk. Concreet betreft het volgende geneesmiddelen: (es)omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, nexiam, dakar, lansomylan, acidcare, acidozol, losec, omepramylan, sedacid, brandocare, ippracid, maalox control, pantocure, pantogastrix, refluxine, yoevid, pariet of pantomed.
Indien u **maagmedicatie** inneemt en **ouder dan 18 jaar bent** is het dus mogelijk dat onderstaande gegevens in de studie worden opgenomen:

•Uw leeftijd
•Welk product u inneemt aan welke dosis
•Hoe lang u dit medicijn reeds inneemt
•Door welke arts dit medicijn werd opgestart (huisarts/specialist)
•Uw initiële klachten
•Of er een maagonderzoek (gastroscopie) gebeurd is en wanneer dit gebeurde

Indien u ook in aanmerking komt voor deelname aan de **enquête** zult u persoonlijk door één van de artsen worden aangesproken.

Alvast bedankt voor uw medewerking!

de schakel
groepspraktijk

Praktijk "De Schakel"

Dr. Monbailliu Evelien
Dr. Bogaert Hans, Dr. Mestdagh Laurent, Dr. Raes Annelies
Moerkerkse Steenweg 429, 8310 Sint-Kruis
050/37 19 77

7. Informatiebrief voor de patiënt

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

de schakel
groepspraktijk

Geachte heer, mevrouw,

In het kader van de master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde van dr. Evelien Monbailliu, wordt een onderzoek gedaan naar het gebruik van protonpompinhibitoren, een bepaald soort medicatie voor maagklachten. Dit onderzoek zal gebeuren in de periode 01/05/2015 tot 01/05/2016, onder toezicht van de Universiteit Gent.

Protonpompinhibitoren zijn geneesmiddelen die de aanmaak van maagzuur afremmen. Zij kunnen belangrijk zijn bij de behandeling van maag- of refluxklachten. Ook worden ze soms preventief gebruikt om verwikkelingen te voorkomen wanneer ontstekingsremmers of andere maagbelastende medicatie gebruikt worden. Concreet betreft het volgende geneesmiddelen: (es)omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, nexiam, dakar, lansomylan, acidcare, acidozol, losec, omepramylan, sedacid, brandocare, ippracid, maalox control, pantocure, pantogastrix, refluxine, yoevid, pariet of pantomed.

Uit onderzoek blijkt dat deze protonpompinhibitoren wereldwijd bij vele patiënten afgebouwd kunnen worden. Vernieuwde richtlijnen die opgesteld zijn voor huisartsen benadrukken dat de dosis van deze medicijnen best zo laag mogelijk en de duur zo kort mogelijk dient te worden gehouden, indien dit mogelijk is. Ook wordt aangeraden om bij patiënten die deze medicatie reeds langdurig nemen op regelmatige basis na te gaan of deze protonpompinhibitoren kunnen verminderd of stopgezet worden. Dit alles om de nevenwerkingen op lange termijn (bv. osteoporose, maagdarminfecties, enz.) en de kosten voor de maatschappij zo min mogelijk te houden. In realiteit wordt echter een toename van het gebruik van deze medicatie vastgesteld.

Voor haar masterthesis zal dr. Evelien Monbailliu zich in onze huisartsenpraktijk hierop toespitsen, om op deze manier ons praktijkwerk in dit verband te ondersteunen. Zij zal hierbij onderzoeken waarom en door wie deze medicatie voor het eerst werd voorgeschreven, welke onderzoeken hiervoor reeds gebeurden en in welke gevallen geprobeerd kan worden deze geneesmiddelen af te bouwen. Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer. Indien u voor afbouw van uw maagmedicatie in aanmerking komt, zal u hierover worden aangesproken door uw arts. Er zal uiteraard ook rekening worden gehouden met uw initiële klachten en eventuele klachten bij stop of afbouw van uw maagmedicatie. Tevens zal u mogelijks gevraagd worden deel te nemen aan een enquête hieromtrent.

Indien u dit niet wenst, kunt u dit melden aan de praktijkassistente of uw behandelend arts. Uw deelname is vanzelfsprekend volledig vrijwillig en u heeft hierbij dan ook het recht om deelname te weigeren of u ten allen tijde terug te trekken. Wij hopen echter ook op uw steun te kunnen rekenen bij het verbeteren van de kwaliteit van zorg in onze praktijk!

Indien u verder nog vragen hebt, kunt u hiermee altijd terecht bij de artsen.

Alvast bedankt voor uw medewerking!

Praktijk "De Schakel"
Dr. Evelien Monbailliu
Dr. Hans Bogaert, Dr. Laurent Mestdagh, Dr. Annelies Raes
Moerkerkse Steenweg 429, 8310 Sint-Kruis
050/37.19.77

15/06/2015

8. Toestemmingsformulier (informed consent) voor de patiënt

Toestemmingsformulier (Informed consent)

TITEL: Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren?

In te vullen door de deelnemer

Ik, ondergetekende patiënt, verklaar dat

1) Ik totaal vrijwillig deelneem aan het onderzoek.
2) Ik voldoende ben ingelicht rond het onderzoek en de informatiebrief heb gelezen.
3) Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk aan derden bekend gemaakt zullen worden.
4) Ik op de hoogte ben dat ik mijn deelname aan het onderzoek op elk moment kan stopzetten.
5) Ik de kans kreeg aanvullende vragen te stellen en mijn vragen naar tevredenheid zijn beantwoord.

Datum:

Handtekening patiënt:

In te vullen door de arts-onderzoeker

Ik, ondergetekende, **…….**

bevestig dat ik mondeling de nodige informatie heb gegeven over deze klinische studie, dat ik de patiënt een informatiebrief heb gegeven en dat het toestemmingsformulier door de verschillende partijen werd getekend, dat ik bereid ben om zo nodig alle aanvullende vragen te beantwoorden en dat ik geen druk op de patiënt heb uitgeoefend om aan de studie deel te nemen. Ik verklaar dat ik werk volgens de ethische principes die worden beschreven in de Verklaring van Helsinki en de Belgische wet van 7/5/2004 over proeven op mensen.

Datum:

Handtekening arts-onderzoeker:

9. Praktijkrichtlijn

Indicaties voor PPI-gebruik

1. Gastro-oesofageale reflux en refluxoesofagitis

1) Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux, met typische[1] en frequente[2] refluxklachten, zonder bewijs van oesofagitis:

PPI	Dagdosis (mg)	GOR zonder oesofagitis
Omeprazol	10-20	4 weken en dan stop Eventueel later te herhalen voor een korte periode bij recidief klachten.
Esomeprazol	20	
Lansoprazol	15-30	
Pantoprazol	20	
Rabeprazol	10	

2) Behandeling van refluxoesofagitis, endoscopisch vastgesteld:

PPI	Dagdosis (mg)	refluxoesofagitis
Omeprazol	20-40	4 à 8 weken en dan stop
Esomeprazol	40	
Lansoprazol	30	
Pantoprazol	20-40-80	
Rabeprazol	20	

3) Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux, met typische en frequente klachten van reflux, na een genezen oesofagitis:

PPI	Dagdosis (mg)	GOR na een genezen oesofagitis
Omeprazol	10-20	In periodes en dan stoppen (doel = symptoomcontrole)
Esomeprazol	20	
Lansoprazol	15-30	
Pantoprazol	20-40	
Rabeprazol	10-20	

2. Gastroduodenale ulcera(ties) door het gebruik van NSAID's

PPI	Dagdosis (mg)	NSAID
Omeprazol	20	**Preventief bij een risicopatiënt**: gedurende de innames van NSAID. **Acute behandeling**: 4-8 weken
Esomeprazol	20	
Lansoprazol	30	
Pantoprazol	20	
Rabeprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	

3. Gastroduodenale ulcera en de eradicatie van Hp

PPI	Dagdosis (mg)	Ulcus
Omeprazol	20	Maagulcus: 4-8 weken Duodenumulcus: 4 weken
Esomeprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	
Lansoprazol	30	
Pantoprazol	40	
Rabeprazol	20	

PPI	Dagdosis (mg)	Preventie van nieuwe ulcera zonder een Hp-infectie of met Hp na mislukte eradicatie
Omeprazol	20	Lange termijn
Esomeprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	
Lansoprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	
Pantoprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	
Rabeprazol	*Indicatie niet geregistreerd*	

4. Syndroom van Zollinger-Ellison (specialistisch)

➔ **Verantwoord chronisch gebruik van PPI:**

- Maagbescherming
- Barrettoesofagus
- Zollinger-Ellison
- Oesofagitis graad C/D (endoscopisch)

Eerste episode van maagklachten

! Alarmsymptomen?

Step-up beleid

1. **Antacidum**: 4x/dag 1u na iedere maaltijd en voor de nacht
2. **H2-receptorantagonist**: innemen voor het slapen
3. **Protonpompinhibitor**:
    1) PPI in standaarddosering: 1x/dag 30 min voor ontbijt
    2) PPI in standaarddosering: 2x/dag 30 min voor de maaltijd
    3) PPI in dubbele standaarddosering 2x/dag

***Helicobacter pylori* "test and treat"** cfr. onder

Endoscopie cfr. onder

H. pylori diagnostiek (en eradicatie)

Indicaties:

- Afkomst (Mediterraan, Midden/Verre Oosten, Afrika, Midden/Zuid-Amerika) + 1e episode
- Persisterende/recidiverende klachten
- Chronisch PPI-gebruik zonder klachten
- Na elke eradicatiebehandeling
- Aangetoond ulcus ventriculi
- NSAID bij pt met ulcus in VG met ongekende Hp-status

Hoe?

- Monoklonale faecestest (voorkeur)
- C-13 ademtest (of C14)
- (Maagwandbiopten)
- (Serologisch onderzoek)

Cave:

- Geen PPI-gebruik gedurende 2 weken vooraf
    - Antacidum mag
    - H2-receptorantagonist mag tot één dag vooraf
- Geen antibiotica gedurende 4 weken vooraf

Positieve test = eradicatie:

- PPI (standaarddosering 2x/d) + amoxicilline (1000mg 2x/d) + clarithromycine (500 mg 2x/d) gedurende 7 dagen
    - Peni-allergie: metronidazol (500mg 2x/d) i.p.v. amoxicilline
- ! PPI 1 maand te continueren
- ! nadien altijd controle van Hp-status

Indicaties voor gastroscopie

Absoluut:

- Alarmsymptomen (voedselpassageprobleem/maligniteit)
- Controle na ulcus ventriculi 8w na start eradicatie ter uitsluiting carcinoom
- Eerstegraadsfamilielid > 40 jaar van een patiënt met familiaal maagcarcinoom
- Leeftijd? (NHG: >50j evt. overwegen ←→ BCFI: >55j met eerste episode)

Relatief:

- Persisterende of recidiverende maagklachten bij een patiënt ≥ 50 jaar die Hp-negatief is
- De wens tot diagnostische zekerheid of geruststelling

Cave:

- Geen PPI-gebruik gedurende 2 weken vooraf
  - Antacidum mag
  - H2-receptorantagonist mag tot één dag vooraf
- Geen antibiotica gedurende 4 weken vooraf

Maagbescherming

1. **Maagbescherming bij peptisch ulcus**
   i.g.v medicatie met hoger risico op maagcomplicaties:
   - Anticoagulantia (coumarinederivaat), trombolytica, P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
   - Systemisch werkende glucocorticoïden
   - Kaliumzout, mucolytica, chloralhydraat
   - Serotonerge antidepressiva: SSRI, venlafaxine, duloxetine
   - Spironolactone
   - NSAID's
2. **Maagbescherming bij niet-selectief NSAID-gebruik**
   - Leeftijd ≥ 70 jaar
   - Ulcus of maagcomplicaties in VG (ongeacht leeftijd)
   - 2 of meer van volgende factoren:
     - Leeftijd tussen 60 en 70 jaar
     - Ernstige invaliderende RA, hartfalen of diabetes
     - Hoge dosering van een niet-selectief NSAID
     - Gebruik van co-medicatie met hoger risico op maagcomplicaties (zie punt 1)
3. **Maagbescherming bij acetylsalicylzuur**
   - Leeftijd ≥ 80 jaar
   - Leeftijd vanaf 70 jaar en co-medicatie met een hoger risico op maagcomplicaties (zie punt 1)
   - Leeftijd vanaf 60 jaar in combinatie met een ulcus of complicatie daarvan in de voorgeschiedenis

Afbouw van PPI-gebruik

1. Voorlichting
2. Staak het gebruik in 3 weken; adviseer eerst de dosis te halveren en daarna gebruik om de dag.
3. Adviseer zo nodig een antacidum te gebruiken bij klachten (ook stop na 3 weken)
4. Adviseer patiënten die niet kunnen stoppen "on-demand"-gebruik en probeer uit te komen met het minst sterk zuurremmende medicijn.

Noten

1. **Typische refluxklachten**: pyrosis, zure regurgitatie en/of branderig gevoel epigastrisch
2. **Frequente refluxklachten**: éénmaal per week of vaker